Proyecto:

FILTROS NUEVA GENERACIÓN, SU UTILIDAD Y BENEFICIOS EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS (IS) INTERNADOS EN LA SALA DE PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Área: Investigación clínica

e-mai de contacto: sisfernandez@yahoo.com.ar

Teléfono de contacto: 1551168072

Lugar: IV Cátedra de Medicina Interna. Sala de pacientes Inmunocomprometidos. Hospital de Clínicas *"José de San Martín"*. Piso 11, Sala 3.

Investigadores/as responsables: Sofía Isabel Fernández

Año 2023

.

Sumario

1. Introducción 3

2. Objetivos 5

2.1.1 Objetivo General 5

2.1.2 Objetivos Específicos 5

3. Material y métodos 5

3.1 Población 5

3.1.1 Criterios de inclusión: 5

3.1.2 Criterios de exclusión: 6

3.2 Diseño 6

3.3 Definiciones 6

3.3.1 Inmunosupresión 6

3.3.2 Criterios diagnósticos de aspergilosis 6

3.3.3 Filtros ambientales 7-8

4. Mediciones 9

4.1 Variables 9

4.2 Plan de manejo de datos 10

4.3 Resultados 10

5. Discusión 19-

5.1 Limitantes del trabajo 24

6 Bibliografía 25

1. Introducción

Los pacientes inmunosuprimidos (IS) son aquellos que tienen alterados alguno de sus mecanismos de defensa, ya sea vinculados a su inmunidad natural (neutropenia, el más importante) o adaptativa (linfopenia, dentro de los más destacados).

La neutropenia es la disminución de la función del neutrófilo (inmunidad natural) por trastornos en su cantidad o calidad. En cuanto la cantidad se requiere una disminución por debajo de 500/mm3; y en cuanto a la calidad, se relaciona con la presencia de blastos en la leucemia. (1)

Si bien la sepsis a bacterias gram negativas, especialmente por pseudomonas, aumenta la morbimortalidad de estos pacientes, hay otras infecciones que los posicionan en una condición de alta vulnerabilidad y mal pronóstico. (1–4)

La aspergilosis pulmonar, incrementa la morbimortalidad de los pacientes con IS. Característicamente el neutrófilo del huésped inmunocompetente cuenta con un sistema enzimático que, puesto en contacto con dicho hongo, logra fagocitarlo y eliminarlo, situación que no se puede poner en marcha en el paciente inmunosuprimido, que carece de dicho sistema enzimático, en cantidad (neutropenia absoluta) o calidad (presencia de blastos), donde un sistema inmaduro imposibilita tal depuración. (5)

Dicha infección micótica ante la neutropenia profunda y prolongada tiene alta mortalidad, prolonga la internación e impide que los pacientes con enfermedades oncohematológicas puedan continuar con su quimioterapia, durante el proceso de gravedad por la invasión pulmonar, y como consecuencia se retrasa la terapéutica de la enfermedad de base y ensombrece el pronóstico de la misma. Además, en la medida que se prolonga la internación, incrementa el riesgo de infecciones intrahospitalarias.

La forma invasiva tiene una incidencia que va en aumento en los pacientes oncohematológicos y corresponde al 60% de las micosis invasivas. Dentro de los pacientes oncohematológicos, los que más riesgo presentan son los que reciben alotrasplante de médula ósea, neutropenia prolongada (duración media de 30 días) y tratamiento prolongado con corticoides (mayor a dos semanas con dosis mayores de 2mg/kg/día). La sintomatología de estos pacientes es variable y poco específica, por lo que dificulta el diagnóstico. Dentro de los principales síntomas se encuentran: fiebre, disnea, tos, hemoptisis y dolor pleurítico.
Para su diagnóstico se pueden realizar estudios por imágenes, de laboratorio y cultivos. Entre los primeros se encuentra la radiografía de tórax, donde se pueden evidenciar áreas de consolidación, lesiones nodulares o cavitadas. La tomografía computarizada es el estudio de imagen de elección, la lesión característica es un nódulo pulmonar rodeado por una opacidad de vidrio esmerilado (signo del halo) que se genera por la hemorragia perilesional. Este signo se presenta de forma precoz. Otra imagen

característica es el signo de la semiluna que aumenta su frecuencia con el correr de los días. (6–8)
Los métodos de laboratorio que acercan al diagnóstico son el galactomanano, los β-D-glucano y la PCR para detección de ADN del aspergillus. El galactomanano es un polisacárido de la pared del aspergillus que se libera al medio en proporción directa con su crecimiento y se puede identificar mediante técnica de ELISA. (sensibilidad del 78% especificidad del 89%). Se utiliza también para seguimiento y evaluación de respuesta a tratamiento.(9–11) El diagnostico de certeza se realiza con el cultivo del material histológico.
Existen criterios diagnósticos que se dividen en: *aspergilosis invasiva confirmada* (cultivo o anatomía patológica), *probable* (imagen tomográfica + galactomananos + clínica) y *posible* (imagen tomográfica + clínica).
El tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasiva es el voriconazol, ya que demostró mejor sobrevida y menores efectos adversos que la anfotericina B. El tiempo de tratamiento es de 6 a 12 semanas. La profilaxis primaria se plantea en pacientes con trasplante alogénico, leucemia mieloide aguda (LMA) y mielodisplasia y se utiliza posaconazol, itraconazol y voriconazol. La profilaxis secundaria se indica en pacientes que ya presentaron aspergilosis invasiva y van a realizar un tratamiento inmunosupresor.(5)

En vinculación a la neutropenia, también intervienen en la etiopatogenia infecciosa respiratoria bacterias y virus. Estos últimos también están implicados no solamente en la neutropenia, sino también en la linfopenia (menos de 1000 linfocitos /mm^3), al igual que bacteria típica como la tuberculosis.(1)

La presencia de la pandemia de Covid-19 sumó un factor de riesgo para adquirir infecciones, teniendo en cuenta que los pacientes IS, aún vacunados, tiene más riesgo de adquirir el virus como también de que el mismo evada al sistema inmune.

La colonización de las esporas de aspergillus al pulmón en el paciente IS, es una situación inevitable en nuestro medio por las características ambientales de las instituciones que tienen internación.

La infección pulmonar invasiva en la sala de pacientes IS, es una afección que contribuye al incremento de la estadía hospitalaria, gravedad del compromiso respiratorio, consumo de antimicóticos y antibióticos que junto con el oxígeno son elementos de alto costo, como también la demora en el tratamiento de la enfermedad de base y por consiguiente un aumento en la morbimortalidad.

En dicho contexto la experiencia observacional utilizando los filtros ambientales, en los espacios donde fue posible, demostró reducir la presencia de infiltrados pulmonares. Una forma de evitar la colonización de estas esporas, virus y bacterias es con la filtración en el aire ambiental mediante filtros de nueva generación (combinan filtración hepa, radiación ultravioleta, carbón activado y O_3).(12,13).

La hipótesis del presente proyecto es que los filtros ambientales de nueva generación reducen la carga de esporas de Aspergillus y por ende la infección pulmonar intrahospitalaria.

2. Objetivos

2.1.1 Objetivo General

- Describir la prevalencia de infecciones respiratorias generadas por aerosoles en sujetos internados en la sala de inmunosuprimidos, durante el período 01–02–2020 al 01-07-2023.

2.1.2 Objetivos Específicos

- Describir la prevalencia de infecciones respiratorias generadas por aerosoles en sujetos internados en la sala de inmunosuprimidos, durante el período 01-02-2020 al 01-02-2021 (grupo sin filtro).
- Describir la prevalencia de infecciones respiratorias generadas por aerosoles de sujetos internados en la sala de inmunosuprimidos, durante el período 01-07-2022 al 01-07-2023 (grupo con filtro)
- Comparar la prevalencia de infecciones respiratorias generadas por aerosoles en sujetos internados en la sala de inmunosuprimidos, entre los períodos 01-02-2020 al 01-02-2021 y 01-07-2022 al 01-07-2023. (grupo sin filtro vs grupo con filtro)
- Analizar la estadía hospitalaria por infecciones respiratorias en sujetos inmunosurprimidos y consumo de antibióticos/antifúngicos entre los grupos sin filtro vs con filtro.

3. Material y métodos

3.1 Población

3.1.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos,
- Internados entre el 01–02–2020 al 01-07-2023,
- en la sala 3 de pacientes inmunosuprimidos no VIH de Clínica Médica del piso 11

3.1.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con infección respiratoria adquirida en la comunidad.
- Pacientes inmunosuprimidos VIH positivos.

3.2 Diseño

Se trata de un estudio observacional de prevalencia, sin riesgo clínico para los pacientes. Los investigadores asumimos el compromiso de respetar la Declaración de

Helsinki (última versión Fortaleza 2013) de la Asociación Médica Mundial, la Ley Nacional N° 25.326 de Protección de Datos Personales y los documentos normativos exigidos por el Comité de Ética del Hospital de Cínicas “José de San Martín”.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos mediante codificación de los casos tanto en fichas de recolección como en las planillas de almacenamiento informático. No se incluyeron datos personales para impedir identificar la identidad de los participantes.

Se registraron los datos de los pacientes inmunosuprimidos (IS) internados en la Sala correspondiente del HCJSM (piso 11 sala 3) durante el período 01–02–2020 al 01-07-2023. La sala de clínica médica admite exclusivamente a pacientes con IS. A partir de 1° de julio de 2022 la sala cuenta con filtros ambientales de nueva generación para reducir la colonización de gérmenes respiratorios(14).

Los datos de la internación se tomaron del libro de ingresos de dicha sala. De cada paciente se buscaron los registros de bacteriología para definir si presentaron aislamientos microbiológicos, el tipo de germen y parénquima afectado. los datos fueron recopilados e incluidos mediante el software REDCap *(Research Electronic Data Capture)* y fueron mantenidos bajo confidencialidad.

Se clasificaron a los pacientes en dos grupos, según los períodos: 1- sin presencia de filtros ambientales (grupo sin filtro) en el período desde 01-02-2020 al 01-02-2021, 2- con la presencia de filtros ambientales (grupo filtro), en el período desde 01-07-2022 al 01-07-2023.

3.3 Definiciones

Se tomarán en cuenta las siguientes definiciones y criterios diagnósticos.

3.3.1 Inmunosupresión

Inmunosupresión definida: se considera a la presencia de al menos uno de los siguientes: neutropenia: menor de 500 neutrófilos /mm3, Linfopenia: menor de 1000 linfocitos /mm^3, Pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma

3.3.2 Criterios diagnósticos de aspergilosis

Se considerará a un paciente con diagnóstico de aspergilosis si figura el en la historia clínica y/o se encuentra registro que el paciente estaba bajo el tratamiento farmacológico correspondiente para dicha afección. Se tomarán los siguientes criterios diagnóstico para su clasificación que serán recabados de los registros médicos:

- *Aspergilosis invasiva confirmada* por cultivo o anatomía patológica,

- *Aspergilosis invasiva probable:* será definida cuando el sujeto presente signo-sintomatología (fiebre, disnea, tos, hemoptisis y dolor pleurítico) con una imagen tomográfica característica y galactomananos positivos.

- *Aspergilosis invasiva posible:* será definida cuando el sujeto presente signo-sintomatología (fiebre, disnea, tos, hemoptisis y dolor pleurítico) con una imagen tomográfica característica.

3.3.3 Filtros ambientales

Los filtro de aire HEPA (*High Efficiency Particulate Air)* contienen una malla de fibras dispuestas al azar, fibras de vidrio de 0,5 y 2 um de diámetro, evitando la propagación de bacterias y virus a través del aire. Sus componentes son (figura 1):

Filtros de carbón activado: Se utilizan en la purificación de aire, agua y gases, para quitar vapores de aceite , sabores, olores y otros hidrocarburos del aire y de gases comprimidos.

Lámpara UVC: La radiación ultravioleta (UV) es un agente antimicrobiano de amplio espectro. Causa daños en el ADN y ARN que provocan la reactivación de microorganismos y virus. Todos los virus son susceptibles de inactivación por exposición a los rayos UV. La lámpara de UVC de alta potencia elimina los residuos de microorganismos atrapados en las barreras de los filtros ,impidiendo que se formen colonias.

Ionizador: Es una técnica que se utiliza para eliminar partículas del aire. Consiste en utilizar un sistema que emite iones , partículas de carga negativa que se adhieren a partículas de carga positiva que haya en el aire como las de los mohos, polvo, bacterias o virus. Al adherirse a ellas, se depositan sobre superficies retirándolas del aire. Los iones producen una reacción química en la superficie de la membrana celular que inactiva el virus y puede reducir el 99,9% de los microbios en minutos. El ionizador consigue eliminar malos olores y contaminantes proporcionando una sensación de frescor que resulta muy agradable sin emplear productos químicos.

Generador de O3 control: Es una molécula formada por tres átomos de oxígeno de los cuales dos forman la molécula básica de oxígeno, que es esencial para la vida. El tercer átomo puede desprenderse de la molécula y volver a unirse a las moléculas de otras sustancias alterando de esta manera la composición química.

El sistema eco VIOX posee un programa especial de esterilización total con fijo de aire ozonizado para garantizar la desinfección de las superficies y espacios de aire de difícil acceso.Este proceso es similar al que se realiza en laboratorios y/o quirófanos. Esta función viene programada de fábrica en los sistemas analógicos.

El sistema extrae el aire del ambiente y lo lleva hacia los filtros donde quedan retenidos los virus , bacterias y hongos. La lámpara UVC elimina los residuos de microorganismos atrapados en las barreras de los filtros impidiendo que se formen colonias.

La ionización del aire es un proceso que elimina partículas del espacio por medio de partículas cargadas negativamente que se adhieren a las positivas (polvo, bacterias y virus). Los iones producen una reacción química en la membrana celular que inactiva el virus. Finalmente el sistema devuelve el aire ionizado el ambiente libre de virus y bacterias. El proceso de ionización se activa para lograr una esterilización total del espacio y las superficies. (14)



Figura 1: Diferentes componentes del filtro de aire HEPA (*High Efficiency Particulate Air)*

4.1 Variables

En la sala de internación se midieron las siguientes variables dentro del período 01–02–2020 al 01-07-2023:

Edad, género, días de internación, motivo de ingreso, presencia o no de filtros acorde al período respectivo, Infección antes de la internación, uso de antibióticos antes de la internación, tanto profilácticos como tratamiento, infección respiratoria adquirida durante la internación, extrapulmonar y endovascular, uso de oxígeno, como Venturi cánula o asistencia respiratoria no invasiva, comorbilidades previas, requerimiento de lavado broncoalveolar y además sus aislamientos discriminados por tipo de germen y la documentación de galactomananos En este sentido otra variable fue la presencia de imágenes pulmonares en la tomogarfía computada. Como criterios de gravedad la necesidad de pase a Terapia Intensiva, jerarquizando el motivo por infección pulmonar.

4.2 Plan de manejo de datos

Para variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión y se estudiaron los supuestos de normalidad. Para las variables categóricas fueron calculados los porcentajes En el análisis bivariado se aplicó el test de Chi2; la prueba exacta de Fisher, T Test y la prueba no paramétrica U de Mann Whitney-Wilcoxon. Nivel de significación: se consideró un alfa menor o igual a 0,05. El procesamiento y análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (IBM), versión 26.

Resultados

Fueron incluidos 47 pacientes en total, varones el 63% y la edad promedio fue de 37.55 ± 17.9 años. La media de días de internación fue de 17.87± 20.6 (DE).

En la *tabla 1* se muestran las características de los grupos: con filtros ambientales (n=22) vs sin filtros ambientales (n=25). Se observó una menor proporción de pacientes de sexo masculino en el grupo con filtro (59 % vs 66%) pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (p-valor=0.410)), la edad promedio de los pacientes fue de 40 años vs 35 años en el grupo con y sin filtro respectivamente (p-valor= 0.320). La media de estadía hospitalaria fue similar: 18 días vs 17 días en grupos con y sin filtro respectivamente y sin diferencias significativas estadísticamente entre ambos grupos(p-valor=0.516). Se observó mayor proporción de antecedentes patológicos en el grupo con filtro (94.7% vs 76%), con filtro vs sin filtro. En la mayoría de los grupos agrupados por causas: quimioterapia, recaída de enfermedad e infecciones no fue significativa la diferencia. El tratamiento antibiótico profiláctico administrado previo a la internación se observó en igual proporción en ambos grupos.
En el grupo con filtro, en comparación con el grupo sin filtro, se observó diferencia estadística altamente significativa en la proporción de pacientes con infección pulmonar, 7% vs 91% (p-valor = 0.0005); en cambio, en la prevalencia de infección extrapulmonar, endovascular y otras infecciones la diferencia no fue significativa. La infección respiratoria desarrollada a partir del tercer día de internación fue observada solamente en el grupo sin filtro con una prevalencia de 77% de los pacientes estudiados (p-valor = 0,0005).

En el grupo sin filtro, el 53 % de los casos presentaron aislamientos microbiológicos (p-valor = 0,0016) en las muestras del lavado bronqueoalveolar, siendo su mayor prevalencia la de *aspergillus spp* (66%) (p-valor= 0,008)). En el grupo con filtro la prevalencia de lavado bronqueoalveolar fue de 8 % sin aislamiento microbiológico. La prueba de galactomananos fue positiva en el 91% de los casos y solo se observó para el grupo sin filtros (p-valor = 0,011).

En el grupo con filtro se observó una menor proporción de casos en los que se utilizó tratamiento antibiótico y antifúngico (41% vs 87.5%): la prevalencia de uso del voriconazol y el esquema antibiótico combinando de vancomicina-meropenem-polimixina-amikacina fue de 12.5% y 87.5% respectivamente (p-valor = 0,005 y 0,014 respectivamente). Únicamente el grupo sin filtro se observó la utilización de anfotericina (15%), con una mayor proporción de casos de utilización de voriconazol (70%) y el esquema antibiótico combinado de vancomicina-meropenem-polimixina-amikacina (85%).

En el grupo con filtro, en comparación con el grupo sin filtro, se observó una menor proporción de casos que requirieron derivación a UCCI (9.5% vs 25%). En el grupo sin filtro, dentro de los motivos de derivación a UCCI los de mayor prevalencia fueron la sepsis y neumonía. Cabe destacar que ninguno de los pacientes con filtro pasó a UCCI por neumonía.

La mayor proporción de imágenes tomográficas compatible con compromiso pulmonar se presentó en el grupo sin filtros, los patrones más frecuentes fueron: consolidación bilateral (75%) (p-valor =0.0005), signo del halo (35%) (p-valor = 0.008), consolidación unilateral (20%) y derrame pleural (5%). Se observó por tomografía, un solo caso consolidación bilateral en el grupo con filtro.

Tabla 1. Características de los pacientes y comparación entre los grupos con filtro vs sin filtros ambientales. Sala de pacientes inmunocomprometidos. Hospital de Clínicas, 2023.

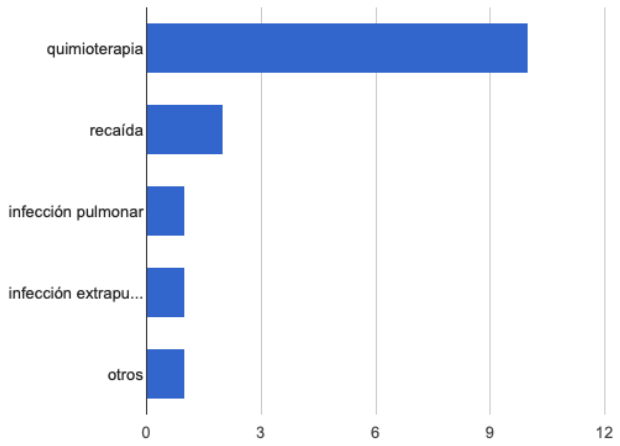
Características de la muestra	Con filtro (n=22)	Sin filtro (n=25)
Género masculino, *n (%)*	13 (59.1)	16 (66.7)
Edad en años, *media ± DE*	40.27 ± 15.59	35.16 ± 19.84
Días de internación, *media ± DE*	18.82 ± 25.68	17 ± 15.17
Motivo de ingreso, *n (%)*		
Quimioterapia	10 (71.4)	12 (50)
Recaída	2 (14.3)	2 (8.3)
Infección pulmonar	1 (7.1)	6 (25)
Infección extrapulmonar	1 (7.1)	0
Otros	1 (7.1)	11 (45.8)
Oxigenoterapia, *n (%)*		
Requerimiento de oxígeno	6 (27.3)	9 (36)
Cánula	0	2 (22.2)
Venturi	6 (100)	3 (33.3)
Ventilación no invasiva	0	4 (44.4)
Reingreso, *n (%)*		
Total	13 (65)	18 (72)
Quimioterapia	10 (71.4)	7 (38.9)
Recaída	2 (14.3)	2 (11.1)
Infección pulmonar	1 (7.1)	8 (44.4)
Precoz	1 (100)	3 (42.9)
Infección extrapulmonar	1 (7.1)	2 (11.1)
Otros	1 (7.1)	5 (27.8)
Antecedentes patológicos, *n (%)*		
Total, *n (%)*	18 (94.7)	19 (76)
Hipertensión arterial	3 (21.4)	8 (57.1)
Diabetes	4 (28.6)	3 (21.4)
Insuficiencia renal leve	5 (35.7)	2 (14.3)
Insuficiencia renal moderada	0	3 (21.4)

Insuficiencia cardíaca	5 (35.7)	2 (14.3)
ACV/AIT	2 (14.3)	1 (7.1)
VIH	0	1 (7.1)
Tumores sólidos activos	7 (50)	0
Enfermedades inmunológicas	2 (14.3)	0
Tratamiento previo, *n (%)*		
Sin antibiótico	7 (33.3)	9 (37.5)
Con antibiótico	0	2 (8.3)
Con antibiótico profiláctico	14 (66.7)	13 (54.2)
Tratamiento antibiótico-antifúngico en internación, *n (%)*		
Tratamiento antibiótico-antifúngico	9 (40.9)	21 (87.5)
Anfotericina	0	3 (15)
Voriconazol	1 (12.5)	14 (70)
Vanco-mero-poli-amika	7 (87.5)	17 (85)
Quimioterapia	19 (86.4)	19 (79.2)
Infecciones en la internación, *n (%)*		
Total	14 (63.6)	22 (88)
Infección pulmonar	1 (7.1)	20 (90.9)
Infección extrapulmonar	11 (78.6)	12 (54.5)
Infección endovascular	7 (50)	6 (27.3)
Otras infecciones	6 (42.9)	4 (18.2)
Infección respiratoria (3er día internación)	0	17 (77.3)
Laboratorio, *mediana (RIC)*		
Linfocitos en cel/mm^3	1105 (457.5-2359)	2000 (99.6-11200)
Neutrófilos en cel/mm^3	2750 (61-9213)	3480 (166-21104)
Hematocrito en %	29 (19.55-39.75)	29.5 (13.95-38.30)
Hemoglobina en g/dl	9.65 (6.38-31.48)	10 (4.67.5-12.61)
Glucemia en mg/dl	97 (78.5-168.2)	98.50 (71.60-151.90)
Urea en mg/dl	31 (22.4-61.45)	33 (14-62)
Creatinina en mg/dl	0.770 (0.420-1.15)	0.710 (0.40-1.82)
Pase a UCCI, *n (%)*		
Total	2 (9.5)	5 (25)
Sepsis	1 (50)	4 (100)
Neumonía	0	4 (100)

Infección urinaria	1 (50)	1 (25)
Otras	1 (50)	1 (25)
Muestras, *n (%)*		
Lavado bronqueoalveolar	1 (8.3)	9 (52.9)
Micótico (aspergillus)	0	6 (66.7)
Viral	0	3 (33.3)
Micobacterias	0	1 (11.1)
Bacteria atípica	0	0
Galactomananos	0	10 (90.9)
Tomografía pulmonar, *n (%)*		
Consolidación bilateral	1 (100)	15 (75)
Signo del halo	0	7 (35)
Consolidación unilateral	0	14 (20)
Derrame pleural	0	1 (5)

Figura 1. Comparación entre grupo con filtro (Figura A) y sin filtro (Figura B) según los motivos de reingreso (en números absolutos). Sala de pacientes inmunocomprometidos. Hospital de Clínicas,2023.

A



B

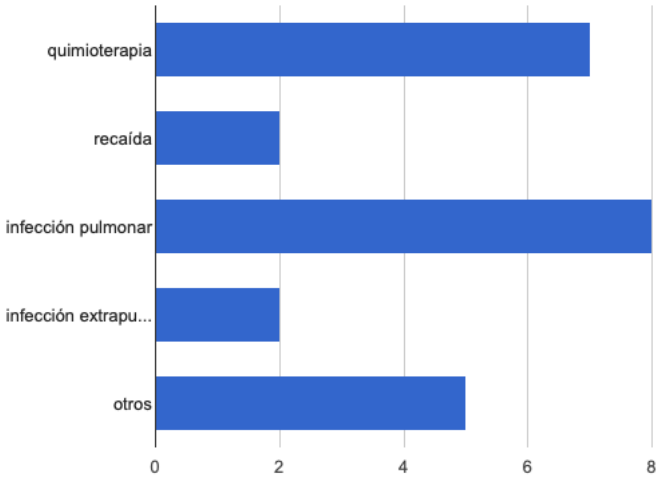
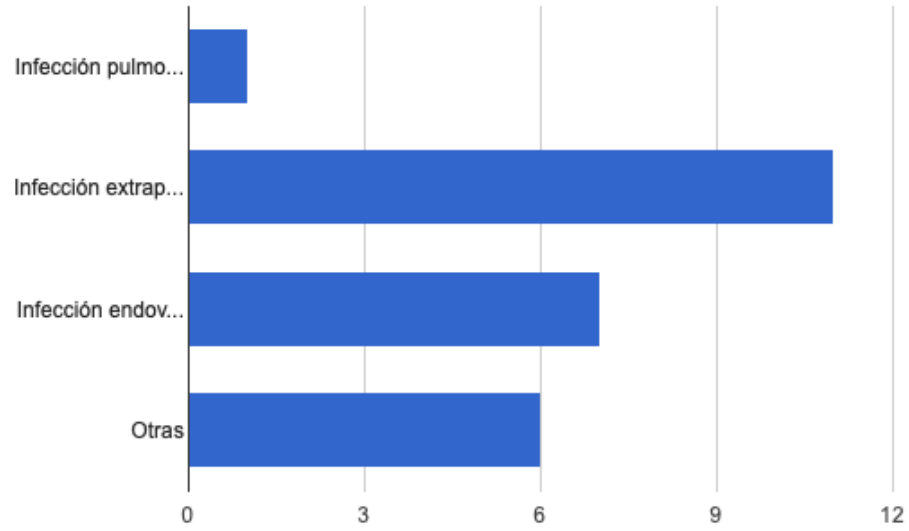


Figura 2. Comparación entre grupo con filtro (Figura A) y sin filtro (Figura B) según las infecciones hospitalarias (en números absolutos). Sala de pacientes inmunocomprometidos. Hospital de Clínicas,2023.

A



B

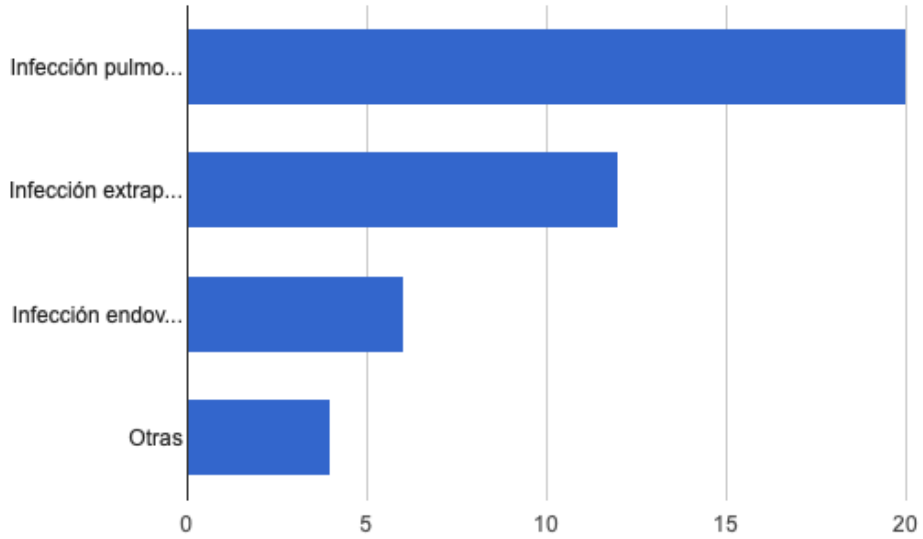
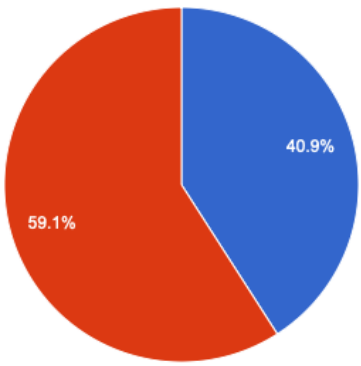


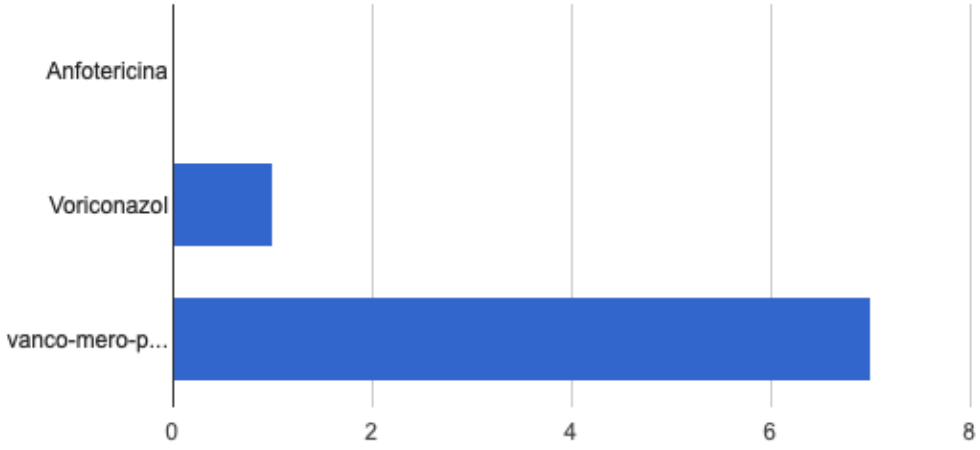
Figura 3. Comparación entre grupo con filtro (Figura A) y sin filtro (Figura B) según antibiótico y antifúngicos utilizados en el hospital (en % y en números absolutos). Sala de pacientes inmunocomprometidos. Hospital de Clínicas,2023.

.

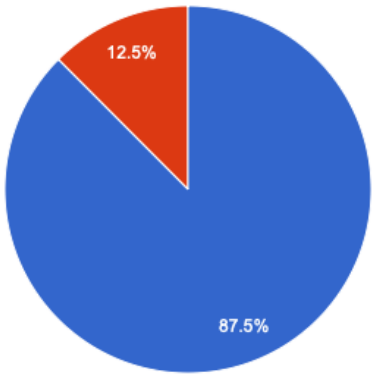
A

Azul: atb, rojo: no atb





B



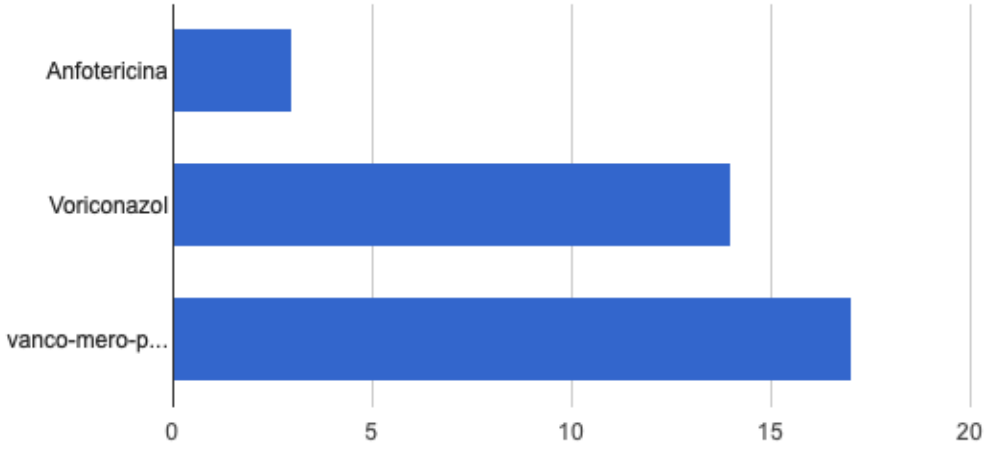


Figura 4. Comparación entre grupo con filtro (Figura A) y sin filtro (Figura B) según los antibióticos ante infecciones hospitalarias.

5-Discusión

Acorde a la hipótesis del trabajo, surgida por la alta prevalencia de infecciones pulmonares, sobre todo las micóticas (aspergilosis en neutropénicos) , que determinan en los pacientes inmunocomprometidos dificultad en su tratamiento quimioterápico, incremento de los ingresos a terapia intensiva , además de alta estadía como también consumo de antimicóticos, pudimos demostrar con el análisis de los datos, la confirmación de la observación inicial, en cuanto a la disminución de estas infecciones con el uso de filtros ambientales, de última generación, como hemos descripto en párrafos anteriores.

Gran parte de los pacientes con leucemia y linfoma, requieren trasplante de médula ósea (TAMO) cuando entran en remisión, pero quienes padecieron aspergilosis invasiva, pueden llegar a quedar excluidos para TAMO, por dificultar los resultados de este procedimiento.

La aspergilosis es una infección oportunista causada por la inhalación de esporas del hongo *aspergillus* que suele encontrarse en el ambiente. Existen más de 500 especies, pero solo unas pocas tienen la capacidad de causar enfermedad en el ser humano. Dentro de estas especies las más frecuentes son *aspergillus fumigatus, A. flavus, A. terreus, A. niger, A. nidulans*. Las manifestaciones clínicas son variables pudiendo generar aspergilosis alérgica, pulmonar, crónica, invasiva y diseminada

Respecto a las características demográficas, observadas en la tabla 1, no interfiren en las conclusiones de nuestra hipótesis, ya que no se cuantificaron diferencias importantes que definan resultados: La cantidad de pacientes fue: con filtros ambientales (n=22) vs sin filtros ambientales (n=25). Se observó una menor proporción de sexo masculino en el grupo con filtro (59 % vs 66%), la edad promedio fue de 40 años vs 35 años en el grupo con y sin filtro respectivamente. La media de estadía hospitalaria fue similar: 18 días vs 17 días en grupos con y sin filtro respectivamente. Se observó mayor proporción de comorbilidades en el grupo con filtro (94.7% vs 76%, con filtro vs sin filtro). El tratamiento antibiótico profiláctico previo a la internación se observó en igual proporción en ambos grupos.

Los días de internación , que en un momento se plantearon como diferencia en ambos grupos, pueden estar subestimados para el grupo sin filtros , debido a su pasaje de algunos de ellos a terapia Intensiva, y dicha estadía escapa a los objetivos de este trabajo.

Con respecto a las infecciones respiratorias es la diferencia más importante, y en la tabla podemos plasmar la observación que teníamos previa al estudio: el efecto de los filtros previene la infección respiratoria intrahospitalaria, efectivizando su función , filtrar esporas de hongos y otras micropartículas.

En el grupo con filtro, en comparación con el grupo sin filtro, se observó una menor proporción de infección pulmonar (7% vs 91%) (DS) con una prevalencia similar en la infección extrapulmonar, endovascular y otras infecciones. La infección respiratoria desarrollada a partir del tercer día de internación fue observada solamente en el grupo sin filtro con una proporción de 77%. (DS)

De la comparación de los pacientes con inmunosupresión internados en la sala, se puede concluir que el grupo de pacientes seguidos durante el período sin filtros, presentaron infecciones respiratorias intrahospitalarias en una frecuencia significativamente más alta, que el grupo de pacientes durante el período con filtros.

Entre los períodos 01-02-2020 al 01-02-2021 y 01-07-2022 al 01-07-2023. (grupo sin filtro vs grupo con filtro)

Un solo paciente presentó infección pulmonar en el grupo filtros, pero obedeció a una infección precoz, es decir adquirida fuera del hospital.

En el grupo sin filtro, el 53 % de los casos presentaron aislamientos microbiológicos en las muestras del lavado bronqueoalveolar, correspondiendo su mayor prevalencia a *aspergillus spp* (66%). (DS) En el grupo con filtro la prevalencia de lavado bronqueoalveolar fue de 8 % sin aislamiento microbiológico. La prueba de galactomananos fue positiva en el 91% de los casos y solo se observó para el grupo sin filtros.(DS)

Esta misma frecuencia de infecciones se ´presentó en los pacientes que reingresaron, quienes además , los que tenían filtros tuvieron mayor frecuencia de tratamiento quimioterápico (forma parte de una situación aleatoria).

En el grupo con filtro, en comparación con el grupo sin filtro, se observó una menor proporción de casos que requirieron derivación a UCCI (9.5% vs 25%). En el grupo sin filtro, dentro de los motivos de derivación a UCCI los de mayor prevalencia fueron la sepsis y neumonía.
Respecto al pasaje a Cuidados intensivos, a causa de sepsis, se manifestó en mayor medida en el grupo sin filtros, al igual que por causa de neumonía intrahospitalaria.Ningún paciente que pasó a terapia presentó infección pulmonar en el grupo con filtros

Asimismo el primer grupo presentó menor impacto de inmunosupresión (mayor valor de linfocitos y neutrófilos), sin ser importante, pero la tendencia de afecciones que coadyuvan a la inmunosupresión de la enfermedad de base, se vio prevalentemente en el grupo con filtros: diabetes, tumores sólidos y otras enfermedades que comprometen el sistema inmune. Todas estas instancias, si bien obedecen al azar, colocan a los pacientes con filtros en desventaja por su mayor comorbilidad previa, y le da mayor trascendencia a la eficacia de dichos dispositivos.

También en este mismo análisis entran los pacientes con tumores sólido y enfermedad activa.

Las muestras obtenidas de lavado broncoalveolar fueron positivas solamente en el grupo de pacientes sin filtros, y negativas en los pacientes con filtros. La prevalencia fue de mayor a menor, con pico de incidencia para las infecciones micóticas (DS), en menor medida virales y casi aislada le presencia de micobacterias.

Es de destacar que aún en cultivos negativos del lavado broncoalveolar , acompañando la clínica y los infiltrados pulmonares típicos de aspergilosis, se obtuvieron las curvas de galactomananos positivos en la mayoría de ellos.

La mayor proporción de imágenes tomográficas compatible con compromiso pulmonar se presentó en el grupo sin filtros, los patrones más frecuentes fueron: consolidación

bilateral (75%)(DS), signo del halo (35%) (DS), consolidación unilateral (20%) y derrame pleural (5%). Se observó por tomografía, un solo caso consolidación bilateral en el grupo con filtro.
Como se mencionó, en lo que respecta a las imágenes tomográficas, la presencia de infiltrados pulmonares se encontró en el grupo de pacientes sin filtros, a predominio de infiltrado bilateral, la presencia de halo, (ambos con DS) seguido de infiltrado unilateral.

En el grupo con filtro se observó una menor proporción de casos en los que se utilizó tratamiento antibiótico y antifúngico (41% vs 87.5%) (DS): la prevalencia de uso del voriconazol y el esquema antibiótico combinando de vancomicina-meropenem-polimixina-amikacina fue de 12.5% y 87.5% respectivamente. Únicamente el grupo sin filtro se observó la utilización de anfotericina (15%), con una mayor proporción de casos de utilización de voriconazol (70%) y el esquema antibiótico combinado de vancomicina-meropenem-polimixina-amikacina (85%).

De la mano con las infecciones pulmonares más frecuentes en el grupo de pacientes sin filtros, se constató el alto consumo de antibióticos. Siguiendo la prevalencia del tipo de germen, el uso de voriconazol, fue altamente significativo en el grupo sin filtros, en menos medida la anfotericina, no asi del resto de los antibióticos (meropenem, polimixina, amikacina y vancomicina), dado que las infecciones extrapulmonares por tener otra etiopatogenia son independientes de la presencia de filtros.

Estas fueron prevalentes en ambos grupos, por los motivos mencionados.

Conclusiones

Podemos entonces concluir con la confirmación de la hipótesis del trabajo:

Los filtros ambientales de nueva generación reducen la carga de esporas de Aspergillus y por ende la infección pulmonar intrahospitalaria.

Por las variables analizadas entre los dos grupos, concluimos que la aspergilosis se reduce significativamente con la presencia de filtros, siendo la vinculada a la definición presentada: la más cercana a una documentación patológica , ya que los paciente presentaban neutropenia, clínica característica , imágenes compatibles y presencia de cultivos y/o galactomananos en el lavado broncoalveolar.#

- **Aspergilosis invasiva confirmada por cultivo o anatomía patológica,**
- **Aspergilosis invasiva probable: será definida cuando el sujeto presente signo-sintomatología (fiebre, disnea, tos, hemoptisis y dolor pleurítico) con una imagen tomográfica característica y galactomananos positivos.**
- **Aspergilosis invasiva posible: será definida cuando el sujeto presente signo-sintomatología (fiebre, disnea, tos, hemoptisis y dolor pleurítico) con una imagen tomográfica característica.**

Sin embargo es de destacar la respuesta antimicótica presenciada en el proceso de tratamiento.

Otras infecciones pulmonares también fueron más frecuentes en el grupo sin filtros, demostrando la importancia de la esterilización ambiental para todo tipo de gérmenes y tamaño de partículas.

El pase a unidades críticas también fue reducido y por ende la mortalidad, que no fue documentada, ya que su pasaje a dicha unidad no permitió el seguimiento posterior.

En síntesis:

El uso de filtros ambientales nueva generación, demostró un beneficio significativo en la reducción de infección pulmonar intrahospitalaria en los pacientes con IS, fundamentalmente aspergilosis pulmonar

En este sentido se documentó también la reducción significativa del uso de voriconazol y antibióticos de amplio espectro.

6.Limitantes del trabajo:

El diseño transversal no permite establecer causalidad, ideal hubiera sido un estudio prospectivo. Sin embargo, debido a la observación previa y continua realizada en la Sala de pacientes inmunocomprometidos a lo largo de un año, respecto al beneficio de los filtros evidenciado en la reducción o casi nula ´presencia de infiltrados pulmonares -por el efecto de la esterilización ambiental producido por ellos- se decidió un diseño transversal descriptivo. Por estas razones y por cuestiones éticas se descartó la presencia de un grupo control, condición fundamental en un estudio prospectivo.

Por otro lado, el n de pacientes fue suficiente para confirmar la hipótesis y responder los objetivos principales. No obstante, en futuras investigaciones sería conveniente contar con un n mayor.

7.Bibliografía

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2011 Feb 15;52(4):e56–93.

2. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, Moreira LM, Kuchenbecker RS, Polanczyk CA. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. Ann Hematol. 2008 Feb 16;87(2):139–45.

3. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2018 May 10;36(14):1443–53.

4. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. J Oncol Pract. 2019;15:19–24.

5. Thompson GR, Young JAH. Aspergillus Infections. New England Journal of Medicine. 2021 Oct 14;385(16):1496–509.

6. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitary Pulmonary Disease. Clin Microbiol Rev. 2008 Apr;21(2):305–33.

7. Parkar AP, Kandiah P. Differential Diagnosis of Cavitary Lung Lesions. J Belg Soc Radiol. 2016 Nov 19;100(1).

8. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. Radiology. 2008 Mar;246(3):697–722.

9. White PL, Parr C, Thornton C, Barnes RA. Evaluation of Real-Time PCR, Galactomannan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), and a Novel Lateral-Flow Device for Diagnosis of Invasive Aspergillosis. J Clin Microbiol. 2013 May;51(5):1510–6.

10. Prattes J, Flick H, Prüller F, Koidl C, Raggam RB, Palfner M, et al. Novel Tests for Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Patients with Underlying Respiratory Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Oct 15;190(8):922–9.

11. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Prueller F, Raggam RB, et al. Performance of Galactomannan, Beta- <scp>d</scp> -Glucan, Aspergillus Lateral-Flow Device, Conventional Culture, and PCR Tests with Bronchoalveolar

Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. J Clin Microbiol. 2014 Jun;52(6):2039–45.

12. Cornet M, Levy V, Fleury L, Lortholary J, Barquins S, Coureul MH, et al. Efficacy of Prevention by High-Efficiency Particulate Air Filtration or Laminar Airflow Against Aspergillus Airborne Contamination During Hospital Renovation. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999 Jul;20(7):508–13.

13. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe JM. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Neutropenic Patients During Hospital Construction: Before and After Chemoprophylaxis and Institution of HEPA Filters. J Hematol [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 3];66:257–62. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.1054

14. Manual Ecoviox. Manual de capacitación. contacto@ecoviox.com.