



# INFORME TECNICO FINAL

**CÓDIGO** SA14ID0154

**TÍTULO** “Medición de carga ambiental de Aspergillus spp en hospitales públicos de Chile que atienden niños con cáncer. Un paso necesario para proponer el uso de aire protegido en los hospitales del país”

Fon is

FONDO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN  
Y DESARROLLO EN SALUD

**Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud - FONIS**  
CONICYT - MINSAL

Moneda 1375, 5to piso, Santiago- Chile, Teléfono (56-2-) 3654678 e-mail: [fonis@conicyt.cl](mailto:fonis@conicyt.cl) – Web: [www.conicyt.cl/fonis](http://www.conicyt.cl/fonis)

<b><u>1</u></b>	<b><u>IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO .....</u></b>	<b><u>3</u></b>
1.1	INFORMACIÓN GENERAL.....	3
1.2	DESCRIPTORES DEL PROYECTO.....	4
1.3	OBJETIVOS PLANTEADOS Y SU CUMPLIMIENTO.....	5
1.4	PRESUPUESTO DEL PROYECTO .....	6
<b><u>2</u></b>	<b><u>EJECUCION DEL PROYECTO .....</u></b>	<b><u>7</u></b>
2.1	RESUMEN DEL PROYECTO.....	7
2.2	INTRODUCCIÓN .....	8
2.3	METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS.....	11
2.4	REPORTE DE ACTIVIDADES NO PROGRAMADAS .....	16
2.5	DESVÍOS RESPECTO AL PROYECTO APROBADO .....	17
2.6	CONTROLES DE CALIDAD EFECTUADOS .....	19
2.7	CONTACTOS CON EL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO.....	19
2.8	IMPLICANCIAS ÉTICAS DEL PROYECTO .....	19
<b><u>3</u></b>	<b><u>ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....</u></b>	<b><u>23</u></b>
<b><u>4</u></b>	<b><u>CONCLUSIONES .....</u></b>	<b><u>24</u></b>
<b><u>5</u></b>	<b><u>OTROS LOGROS DEL PROYECTO .....</u></b>	<b><u>34</u></b>
<b><u>6</u></b>	<b><u>PRODUCTOS CIENTÍFICO TECNOLÓGICOS Y DIFUSIÓN .....</u></b>	<b><u>37</u></b>
<b><u>7</u></b>	<b><u>AUTOEVALUACIÓN.....</u></b>	<b><u>38</u></b>
7.1	FORTALEZAS DEL PROYECTO .....	38
7.2	DEBILIDADES DEL PROYECTO .....	39
<b><u>8</u></b>	<b><u>ANEXOS .....</u></b>	<b><u>40</u></b>



# 1 IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

## 1.1 Información General

CODIGO PROYECTO:	SA14ID0154
TITULO DEL PROYECTO:	"Medición de carga ambiental de Aspergillus spp en hospitales públicos de Chile que atienden niños con cáncer. Un paso necesario para proponer el uso de aire protegido en los hospitales del país"

NOMBRE INSTITUCION BENEFICIARIA :	Hospital Dr Luis Calvo Mackenna		
RUT:	61.608.408-9		
DIRECCIÓN:	CIUDAD:	REGION:	
Antonio Varas 360, Providencia	Santiago	Metropolitana	
CASILLA:	FONO:	EMAIL: mroyer@calvomackenna.cl	
NOMBRE REPRESENTANTE LEGAL:	RUT:		
Jorge Lastra			
CARGO EN LA INSTITUCION:	FIRMA		
Director			

NOMBRE INVESTIGADOR PRINCIPAL:	Marcela Rabello Gaitero		
RUT:	PROFESION		
	medico		
DIRECCIÓN INSTITUCIONAL:	CIUDAD:	Región metropolitanas	
Antoio Varas 360	Santiago		
FONO:	E-MAIL DE CONTACTO		
	mrabello@calvomackenna.cl		
FIRMA			



NOMBRE INVESTIGADOR ALTERNO:		Magdalena Bastias García	
RUT:		PROFESION Enfermera Universitaria, Candidata a Doctor en salud publica	
DIRECCIÓN INSTITUCIONAL:	Independencia 1027,Universidad de Chile	CIUDAD: Santiago	Región Metropolitana
FONO:	E-MAIL DE CONTACTO		

Recuerde que toda la información que se encuentre en este informe es de acceso público por la ley 20285 Sobre transparencia y acceso a la información pública.

## 1.2 Descriptores del Proyecto

Señale los términos clave que identifican el proyecto (de la forma en que se hace a través de las Key words en papers científicos) Eventualmente esta información será usada por FONIS en la promoción del proyecto.

Aspergillus	intrahospitalario	ambiente
-------------	-------------------	----------



### 1.3 Objetivos Planteados y su Cumplimiento

Objetivos General y Específicos	Cumplido			Fundamentar el cumplimiento parcial o incumplimiento
	Si	Parcial	No	
1. Objetivo general Estimar el riesgo de exposición de niños con leucemia aguda a una carga ambiental de <i>Aspergillus spp</i> > 5 conidios (UFC/m <sup>3</sup> ) en hospitales públicos de la red PINDA		x		Datos estimado con 7 meses de mediciones ambientales , por retraso de inicio de proyecto y falta de aprobación de la prórroga del proyecto
2. Objetivo específico Determinar la carga ambiental de <i>Aspergillus spp</i> a la que están expuestos los niños con leucemia agua en hospitales públicos de Chile durante un año de seguimiento		X		Datos estimado con 7 meses de mediciones ambientales , por retraso de inicio de proyecto y falta de aprobación de la prórroga del proyecto
3. Objetivo específico Cuantificar la carga ambiental de <i>Aspergillus spp</i> en los distintos meses del año, durante 12 meses de seguimiento		X		Datos estimado con 7 meses de mediciones ambientales , por retraso de inicio de proyecto y falta de aprobación de la prórroga del proyecto
4. Objetivo específico Comparar la carga ambiental de <i>Aspergillus spp</i> en hospitales públicos de la red PINDA que cuentan y no cuentan con aire protegido		x		Datos estimado con 7 meses de mediciones ambientales , por retraso de inicio de proyecto y falta de aprobación de la prórroga del proyecto



<p>5. Objetivo específico  Estimar el riesgo de exposición de niños con leucemia aguda a una carga ambiental de <i>Aspergillus spp</i> &gt; 5 conidios (UFC/m3) en hospitales públicos de la red PINDA que cuentan y no cuentan con aire protegido</p>		x		<p>Datos estimado con 7 meses de mediciones ambientales , por retraso de inicio de proyecto y falta de aprobación de la prórroga del proyecto</p>
--	--	---	--	---

### 1.4 Presupuesto del Proyecto

FONIS	\$ 29.935.00
INSTITUCION	\$0 millones
OTROS APORTES	\$0 millones
TOTAL	\$ 29.985.000



## 2 EJECUCION DEL PROYECTO

### 2.1 Resumen del Proyecto

Este resumen debe ser lo suficientemente claro y apropiado para ser incluido en medios de difusión. (Problema a abordar, objetivos, diseño y metodología, resultados, productos generados). Manteniendo la estructura de los artículos a publicar de una revista científica.

Máximo una página tamaño carta

Las infecciones invasoras nosocomiales por *Aspergillus spp* son el resultado de la inhalación de conidios de este hongo presentes en el medio hospitalario. La aspergilosis invasora (AI), primera causa de infección fúngica por hongos filamentosos en pacientes neutropénicos presenta elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Se hace indispensable intentar prevenir la enfermedad en los pacientes de mayor riesgo de adquirirla, intentando disminuir la exposición ambiental a este hongo en el ambiente intrahospitalario. En un intento previo, hemos evaluado, en una toma trimestral, la presencia de conidios de *Aspergillus spp* en 6 hospitales pertenecientes al Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas (PINDA) de la Región Metropolitana (RM), encontrando una concentración de conidios significativamente diferente en Hospitales con y sin aire protegido, medida epidemiológica indicada para evitar o disminuir al máximo la adquisición de hongos filamentosos en pacientes de alto riesgo de adquirirlos. Objetivos: Medir la exposición ambiental a *Aspergillus spp* en salas de hospitalización de niños con cáncer en hospitales públicos de Chile pertenecientes a la red PINDA durante un año calendario. Método: Estudio de cohorte prospectivo (descriptivo) de la carga ambiental de conidios de *Aspergillus spp* en las salas de hospitalización de niños con diagnóstico de leucemia de los hospitales Luis Calvo Mackenna, San Juan de Dios, Exequiel González Cortes y Sótero del Río de la RM, y de los siguientes Hospitales de regiones: Regional de Antofagasta, Gustavo Fricke de Viña del Mar y Regional de Valdivia durante un año calendario. Resultados esperados y proyecciones: Esperamos demostrar que la carga de conidios de *Aspergillus spp* supera lo recomendado para las Unidades de hospitalización de niños con cáncer en una muestra representativa de hospitales del norte, centro y sur del país en un período de tiempo que contemple variaciones estacionales. Nuestros hallazgos serán la base necesaria para recomendar la implementación de aire protegido en los hospitales de la Red PINDA del país, donde se atiende el 100% de los niños con cáncer del sistema público de salud de Chile, que equivale al 80% de los niños con cáncer del país. Lo anterior llevará a nuestras unidades de hospitalización a alcanzar el estándar recomendado

## 2.2 Introducción

### 1- El problema: Las infecciones fúngicas invasoras en niños con cáncer y el ambiente intrahospitalario.

El cáncer es la segunda causa de muerte en niños > de 5 años de edad en todo el mundo, entre ellos Chile (Patton G 2009). La tasa de sobrevivencia global a los cinco años ha mejorado significativamente (70%) y las infecciones representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población (Bakshi S 2008, Meckler G 2009).

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) por hongos filamentosos son una de las patologías hospitalarias más graves que afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos, con elevada morbilidad y una mortalidad promedio de alrededor de 50%, que puede llegar a cifras sobre 90% en situaciones seleccionadas. La IFI por hongos filamentosos más frecuente en pediatría es la aspergilosis invasora (AI), que se presenta particularmente en niños con cáncer, en relación a períodos prolongados de neutropenia profunda y en niños sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. La alta mortalidad de la AI en niños con cáncer y TPH, está dada por la agresividad del microorganismo en un hospedero debilitado, por las dificultades en el diagnóstico y por las limitantes que aún existen en el acceso a las mejores herramientas terapéuticas. (Barnes 2006)

#### **El ambiente intrahospitalario y *Aspergillus*:**

Los conidios de *Aspergillus* se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, asociados a zonas húmedas o con materia orgánica en descomposición. Su alta presencia en todo tipo de ambiente y su pequeño tamaño hace posible su transmisión por vía aérea, que no reviste importancia para hospederos inmunocompetentes pero que es relevante para toda aquella población de inmunocomprometidos, particularmente aquellos con neutropenia profunda y prolongada, característica propia de pacientes con leucemia en tratamiento quimioterápicos. (Marr 2002)

La inhalación de conidios de *Aspergillus spp* es particularmente preocupante en el ambiente hospitalario, ambiente que debiera ser protector para los pacientes a nuestro cuidado. Los altos niveles de conidios de *Aspergillus spp* se han asociado con obras de remodelación dentro o cerca del hospital o con presencia de conductores de aire o sistemas de ventilación contaminados. (Perdelli 2006, Alberti 2001)

Ambas situaciones ponen al descubierto reservorios del hongo produciéndose elevadas concentraciones de esporas o conidios en el aire que difunden fácilmente por el medio ambiente, generan aparición de casos esporádicos o de brotes de aspergilosis nosocomiales, lo que ocurre preferentemente durante primavera y verano (Panagopoulou 2002, Perdelli 2006). El desarrollo de métodos de tipificación basados en características genotípicas permite actualmente el seguimiento de los brotes, la identificación de la fuente de infección y la instauración de medidas eficaces de control. (Marr 2004, Hinrikson 2005)

En los últimos años se han realizado estudios a nivel mundial para determinar la concentración de conidios de *Aspergillus spp* en el ambiente hospitalario. Se ha descrito una correlación lineal entre la concentración de conidios de este hongo en aire ambiental y una mayor incidencia de AI, aunque a la fecha, no se ha establecido un nivel específico de contaminación que determine mayor riesgo de infección. Sin embargo, se considera que las áreas convencionales de los hospitales debieran tener bajas concentraciones (< 5UFC /m<sup>3</sup>) y que las áreas sometidas a aire protegido, definido como el uso de flujo laminar y filtros de aire de alta eficiencia (HEPA) debieran ser negativas cuando se buscan los conidios de *Aspergillus spp*. (Falvey 2007, Hahn 2002)

La interpretación de la presencia de conidios de *Aspergillus spp* es compleja por varias razones, particularmente por la falta de un valor de concentración específico considerado de riesgo, por la



movilidad de los pacientes dentro del área hospitalaria desde ambientes protegidos a no protegidos y viceversa y por la dinámica de la contaminación ambiental por *Aspergillus spp*, que puede o no ser transitoria y que requiere ser medida a lo largo del tiempo para evaluar si es un riesgo permanente al que son sometidos los pacientes. (MMWR 2003, Hahn 2002, Alberti 2001)

### **Reservorio y fuentes de infección**

Los *Aspergillus* poseen una gran ubicuidad, encontrándose clásicamente en bodegas, sótanos, cuevas, gallineros, maceteros, plantas, excrementos de aves y maderas húmedas. El análisis del medio ambiente hospitalario pone de manifiesto que la presencia de *Aspergillus* es extremadamente variable y que en ocasiones las esporas o conidias pueden persistir durante meses. En el medio hospitalario las esporas pueden proceder de la realización de actividades de construcción cerca o dentro del hospital, sistemas de ventilación contaminados por polvo, humedad en paredes, maderas, plantas o flores y conductos de aire contaminados con excrementos de pájaros. Produciéndose elevadas concentraciones de esporas en el aire que fácilmente se difunden por el medio ambiente, lo que ocurre preferentemente durante primavera y verano. (Perdelli 2006, Alberti 2001; Anais 2002)

### **El hospedero:**

Las incidencia de infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes inmunocomprometidos ha aumentado en las últimas décadas debido a uso de quimioterapias más agresivas como estrategia para aumentar la sobrevida del cáncer infantil (Steinbach 2006, Hahn 2010). Es así como, la neutropenia prolongada, la quimioterapia de inducción de leucemia mieloide aguda, mucositis grave, el uso de amplio espectro antibióticos, esteroides y los procedimientos invasivos contribuyen a aumentar la incidencia de IFI (Pagano 2011). Por tanto, representan una elevada morbilidad y con tasas de mortalidad cruda de 21,7% (Mor 2011), así como un consumo elevado de recursos para su prevención, diagnóstico y tratamiento (Kurosawa 2012). Las especies de *Candida* y *Aspergillus* son hongos patógenos que mas frecuente causan IFI en niños con neutropenia febril (NF). El riesgo global de muerte en pacientes con aspergilosis invasora puede alcanzar el 30% a 50% y la candidiasis invasora alcanza aproximadamente el 10%. (Neofyos 2009)

Se sabe que el factor de riesgo del hospedero más importante para el desarrollo de AI es la intensidad (<100 PMN/mm<sup>3</sup>) y duración (>14 días) de la neutropenia, relacionada en pediatría a dos situaciones clínicas: los períodos de quimioterapia de inducción en los niños con leucemia aguda y el período posterior al trasplante en receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH).

El principal mecanismo de transmisión es por vía aérea mediante la inhalación de las esporas o conidios. Estudios ambientales indican que el hombre puede inhalar diariamente cientos de esporas de *Aspergillus*, que son fácilmente eliminadas por el sistema inmune, pero que pueden ocasionar aspergilosis invasora en los pacientes inmunocomprometidos. Por esta razón la localización será fundamentalmente pulmonar, diseminándose por vía hematógena aun cuando pueden existir otras vías de diseminación, tales como contacto cutáneo-mucosa, a través de herida quirúrgica, hematógena directa, etc.

### **2- Antecedentes nacionales**

En Chile, se estima una incidencia de cáncer infantil de 12 a 14 casos por cada 100.000 niños bajo 15 años de edad, lo que extrapolado a toda la población, hace esperar 500 a 600 casos nuevos por año en el país según datos del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) (Paganini 2011), de estos, aproximadamente 400 casos son leucemias agudas (linfoblásticas y no linfoblásticas), con una sobrevida global del cáncer infantil en nuestro país de 70%. De todos los niños con diagnóstico de cáncer en el país, el 80% recibe tratamiento en el sistema público, en alguno de los 13 centros que la red PINDA tiene a nivel nacional, siendo excepcional la presencia de ambientes con aire protegido

dentro de estos 13 centros que atienden niños con leucemia aguda. Por otro lado, nuestro sistema público de salud tiene sólo un centro a nivel nacional que realiza TPH a nivel del sistema público de salud, el que cuenta con ambiente protegido para el manejo de todos sus pacientes

Se estima que un 6% de los episodios de Neutropenia febril (NF) son compatibles con Infección fúngica invasora según los datos aportados en estudio multicéntrico del PINDA durante los años 2004-2006, fue 5,8% de las NF de alto riesgo (604) de las cuales la mitad fue IFI probada o probable según clasificación de The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Mycoses Study Group criteria. (Villaruel 2010) Previamente durante 1996-1997 en 445 episodios de NF que afectaron entre 1996 y 1997, se encontró 41 episodios (9%) compatibles con Infección fúngica invasora (1% demostrada, 5% probable y 3% posible). La mortalidad fue 10 veces mayor que en el grupo que no tenía infección fúngica. (Lucero 2002)

#### Antecedentes internacionales:

Aspergilosis nosocomial representa una seria amenaza para pacientes inmunocomprometidos y se han descrito numerosos brotes a nivel internacional . En el año 2006 ,Vonberg et al publicó una revisión sistemática que incluye 53 brotes de aspergilosis reportados en la literatura que afectaron a 458 pacientes. En 356 pacientes, el sitio primario de infección por *Aspergillus* fue el tracto respiratorio inferior . Las especies más frecuentemente identificados fueron *Aspergillus fumigatus* (154 pacientes) y *Aspergillus flavus* (101 pacientes).; 299 pacientes (el 65%) ocurrieron en receptores de TPH o pacientes con cáncer (33 brotes) y la tasa de mortalidad en pacientes oncológicos fue 57,6% significativamente mayor que en pacientes sin inmunodeficiencia grave.(37%)

En 24 de los brotes se realizó muestreo ambiental con medición volumétrica y se observó recuentos de esporas que oscilaron de 0 a 100 UFC/m<sup>3</sup>. Incluso las concentraciones de *Aspergillus spp.* < 1 UFC/m<sup>3</sup> fueron suficientes para causar infección en pacientes de alto riesgo (sobre todo con especies como *A. fumigatus* y *A. flavus*) , prácticamente todos los brotes de aspergilosis nosocomial se atribuyeron a fuentes aerotransportadas, la construcción o demolición (49,1%) y por compromiso de la calidad del aire en el 17%. Los distintos vehículos ambientales implicados en la transmisión de *Aspergillus spp.* y otros hongos incluyen: funcionamiento inadecuado de los sistemas de ventilación, insuficiente mantenimiento de los filtros de aire, contaminación del material de aislamiento y de los «falsos techos», obras de construcción dentro y en los alrededores del hospital, fugas de agua y humedades en paredes y techos, alimentos contaminados y plantas ornamentales.

Otro punto importante es analizado en los trabajos de Pini et al y Cavallo et al que hacen referencia a que el crecimiento de las especies termofílicas como *A. fumigatus* pueden ser mejor detectadas en muestras ambientales cuando son incubadas a temperatura de 37°C y cuando se incuban a temperaturas > 30°C pueden ser inhibidas por especies de hongos no termofílicas como *Cladosporium* y *Penicillium* , muy abundantes en el aire, pudiendo subestimar el recuento de conidias de especies potencialmente patógenas como *Aspergillus spp.* .

## 2.3 Metodología y Procedimientos

Describa la población o sujetos del estudio, los procedimientos utilizados para obtener los resultados, detallando claramente los desvíos o modificaciones realizadas respecto a lo programado en el proyecto aprobado. Anexe los instrumentos (Consentimiento Informado, formularios, cuestionarios, pautas de entrevista, etc.) que se utilizaron para recolectar la información. Máximo 3 páginas.

Estudio de cohorte prospectivo (descriptivo) de la carga ambiental de conidias de *Aspergillus spp* en las salas de hospitalización de niños en Unidades de oncología PINDA de Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Hospital San Juan de Dios, Hospital Dr. Exequiel González Cortes y Hospital Dr. Sótero del Río de la región metropolitana y de los siguientes Hospitales de regiones: Regional de Antofagasta, Gustavo Fricke de Viña del Mar, Regional de Valdivia con un seguimiento de 12 meses

**Criterio de selección:** Muestras de aire de sala de hospitalización de niños con cáncer en las unidades de oncología de los 7 hospitales públicos de red PINDA del país

**PROCEDIMIENTO EFECTUADO:** en visita a cada hospital, el medico jefe o oncólogo designado eligió en forma aleatoria las 3 salas para la medición ambiental

**Cálculo y tamaño de la muestra:** Muestras analizadas por centro: 2 muestras (placas de cultivos) por cada sala de hospitalización una vez por semana durante 52 semanas, se medirá en 3 salas de los 7 hospitales de la Red PINDA (312 muestras por hospital, 2184 muestras totales (universo). Con una pérdida esperada de muestras de máximo un 5 % (110 muestras), tamaño esperado: 2174 (+/- 2100)

Determinar la positividad (Conteo  $>5 UFC/m^3$ ) en seguimiento anual de dos grupos con y sin intervención del ambiente (grupos independientes: Las 2184 muestras permiten detectar una diferencia de medias entre los grupos de 5 y con una desviación estándar de 35, con un error  $\alpha$  de 0,05 y error  $\beta$  de 0,1: El N total de 2060 y N de grupo 1030

**Técnicas de recolección de la información:** las muestras serán tomadas en cada centro por personal de enfermería a cargo del proyecto quienes identificarán cada placa y se recolectaran los datos de los cultivos en tablas Excel por cada hospital (código de placa: temperatura, número de colonias y especies en cada placa) y formato de la planta física en cada lugar de toma de las muestras.

**PROEDIMIENTO EFECTUADO:** se realizó visita de inicio en cada centro por el investigador principal para elección de salas, educación del personal técnico a cargo del muestreo ambiental de los parámetros (variables) a evaluar en cada medición de la planta física : temperatura ambiental , humedad, cierre de puertas y ventanas , aseo ,etc) y que debe anotar en hoja de toma de muestra anexo N 1

## **Diseño global:**

### ***1-Seguimiento de la carga ambiental de conidias de *Aspergillus spp* en las Unidades de oncología PINDA de 14 de mayo de 2016 a 14 de mayo del 2017:***

DESVIO N° 1: Se inició e seguimiento en mayo de este año, actualmente llevamos 12 meses de seguimiento, los datos evaluados hasta el informe final es con fecha 31 de diciembre 2016, ya que aún estamos en el análisis de los datos de los 6 meses finales del proyecto

Los motivos del retraso de inicio fueron explicados en solicitud de prórroga enviado en octubre 2016 (anexo 3)

El seguimiento de la carga ambiental se realiza en Unidades de oncología PINDA en 3 cohortes de seguimiento dependiendo de:

**Grupo 1: *Centros con ambiente protegido:*** La habitación debe tener la capacidad adecuada para minimizar el recuento ambiental de las esporas de hongos mediante el mantenimiento de: a) aire filtrado a través de filtros de alta eficacia (HEPA); b) flujo de aire dirigido en la habitación; c) sellado de las habitaciones; d) presión positiva en la habitación respecto al pasillo y; e) alta frecuencia de recambio del aire de la habitación (>12 recambios/hora).

Unidad de trasplante de médula ósea

MODIFICACION N°1: Se realizó cambio de este hospital de grupo 3 a grupo 2 porque en el año 2014 se implementó la unidad ambiente protegido financiado por el hospital y la Fundación Nuestros hijos

**Grupo 2: *Centros con ambiente semiprotegido:*** La habitación debe tener la capacidad adecuada de: a) flujo de aire dirigido en la habitación; b) sellado de las habitaciones; c) presión positiva en la habitación respecto al pasillo y d) frecuencia de recambio del aire de la habitación (<12 recambios /hr.)

Servicio de oncología de: hospital Exequiel González Cortes, hospital Dr. Sótero del Río y hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar y unidad de oncología de hospital Regional de Valdivia.

**Grupo 3: *Centros sin intervención del ambiente:*** La habitación no tiene capacidad de protección del ambiente: a) habitación individual, b) sin sellado de la habitación, c) sin presión positiva, d) sin recambio de aire, e) sin flujo de aire dirigido en la habitación

Servicio de oncología de hospital San Juan de Dios y hospital Regional de Antofagasta.

En los centros con intervención del aire: grupos 1 y 2. Se solicitarán los datos de mantención y fecha de recambios de filtros en cada centro con el fin de verificar la calidad de intervención del aire.

DESVÍO N°2: No ha sido posible obtener los reportes de cambios de filtros de las unidades con ambiente protegido solicitados a los hospitales

*2- Cuantificar la carga ambiental de *Aspergillus spp* en hospitales públicos de la red PINDA que atienden niños con cáncer en el norte, centro y sur de Chile en los distintos meses del año, durante 12 meses de seguimiento, que cuentan y no cuentan con aire protegido.*

### **2.1-Seguimiento semanal de la carga ambiental de conidias de *Aspergillus spp* en la habitación de los niños con cáncer**

Se realiza 2 muestras por cada sala (1 diurna y 1 vespertina) una vez por semana durante 56 semanas ( el mismo día de la semana+ /- 1 días ), se mide las 3 salas designadas de cada hospital , el mismo día de la semana en los 7 hospitales de la Red PINDA

### **2.2- Muestreo ambiental mediante cultivos cuantitativos de aire obtenidos con métodos volumétricos**

- a. Recolección de las muestras:**La toma de muestras se realizará una vez a la semana en cada hospital, 2 veces en el día (mañana y tarde) en 3 sala a través de del muestreador **air IDEAL 3P**. (BioMérieux Clinical Diagnostic) El muestreador **air IDEAL 3P** funciona según el principio de impacto recomendado por el proyecto de la norma ISO/DIS 14698-1.2. El control de la toma de aire y la velocidad de impacto aseguran la recolección de partículas viables y no alteradas. con impacto del aire sobre una placa de agar. Este método permite evaluar 1000L (1m<sup>3</sup>) en 10 minutos. Se utilizan placas comerciales de medios de cultivo estandarizadas e irradiadas de Saboureaud con cloramfenicol (CAF) recomendadas por el fabricante. Durante la toma de la muestra se toma la temperatura ambiental y la humedad de la habitación.

#### **PROCEDIMIENTO EFECTUADO**

Previo al inicio del proyecto se realizó educación del personal encargado del muestreo por personal de técnico de la empresa del muestreador air IDEAL 3P. (BioMérieux Clinical Diagnostic), todos los equipos tienen su certificado de mantenimiento al día .Se utilizaron placas de cultivo Bio Meriueux

El /la persona encargada del muestreo anota en hoja de registro de toma de muestra de cada centro ( ejemplo en anexo 1 )

- i. la toma de muestra se realiza a menos 1 metro de la cama de los niños (con o sin paciente) a la misma altura de la cama (velador o mesa de apoyo para el muestreador.
- ii. la toma de la mañana se realizar entre las 8-10 hrs. (AM) y la toma de la tarde entre las 15-18 hrs. (PM)

DESVÍO N° 3: las muestras fueron tomadas durante la mañana entre las 8:00 am y 12:30 am según el funcionamiento de cada centro, se privilegió las horas más temprano en los centros que podía realizarse

- iii. se consigna la hora del aseo de la habitación ( mañana o tarde en cada centro) y si

es aseo normal o terminal

- iv. la toma de la muestra se realiza el mismo día de la semana en cada centro ( +/- 1 día)

**b. Traslado de las muestras:**

- i. El traslado de las muestras se realizará por el personal que tome las muestras , a temperatura ambiente y durante el mismo día al laboratorio de cada centro en los hospitales regionales y al laboratorio de el programa de Microbiología y Micología, ICBM de la Universidad de Chile.

MODIFICACION N°2 : las muestras en Santiago se realizaron en el laboratorio de micología del Hospital Luis Calvo Mackenna a cargo de la Micóloga Sra María Cristina Diaz ( Universidad de Chile) ,en II región analizadas en laboratotio de microbiología del Hospital de Antofagasta a cargo del microbiólogo Dr Freddy Roach ; en la V región fueron analizadas en el laboratorio de micología de la Universidad de Valparaíso a cargo del micólogo Dr Rodrigo Cruz ; en Valdivia fueron analizadas en laboratorio de micología de la Universidad Austral a cargo del micólogo Dr Patricio Godoy. Este cambio fue informado a FONIS previo al inicio de la toma de muestras

- ii. El traslado se realiza sólo por el personal del estudio con hoja de traslado que informe fecha y hora de la toma de muestra y fecha y hora de entrega de la muestra al laboratorio ( anexo 4)

- c. Análisis de las muestras (cultivos):** El análisis de los cultivos se procesarán en el programa de Microbiología y Micología, ICBM de la Universidad de Chile y en el laboratorio de hospital regional de Antofagasta, laboratorio de Micología Hospital Luis Calvo Mackenna ,Universidad Austral y laboratorio de Micología de Universidad de Valparaíso. Las placas de cultivo se incubarán a 37°C durante 5 días , ésto debido a que pueden existir diferencias en los recuentos cuando las placas se incuban a diferentes temperaturas, obteniéndose recuentos más elevados a temperaturas bajas ( 25°C), mientras que a 37°C sólo se recuperan los hongos capaces de crecer a temperatura corporal y, por tanto, potencialmente patógenos.

**PROCEDIMIENTO EFECTUADO**

- i. Durante la etapa previa al inicio de la recolección de muestra, se realizó la medición del aire en sala de hospitalización (sin paciente) con todos los muestradores a la vez para verificar que las mediciones sean similares por los equipos: Procedimiento efectuado en el hospital Luis Calvo Mackenna en febrero

del 2015 por el técnico de Biomeriux

- ii. Durante la etapa previa al inicio las muestras serán analizadas por los centros regionales y metropolitano para estandarizar el análisis de las placas: Se logró consenso por el grupo de micólogos participantes en la toma, forma de cultivo ambientales (tiempo del cultivo, agar específico y temperatura ) a nivel de los centros del país que participan en este proyecto : micólogos de Universidad de Chile , Universidad de Valparaíso y Universidad Austral , microbiólogo de Hospital de Antofagasta : Estandarización del protocolo de cultivo ambiental
- iii. Se realizó piloto de toma de muestra de las salas ( 2) para cultivo a 25°C y 37 °C y con diferentes agar ( agar papa y de otro laboratorio) para disminuir el riesgo de contaminación con mucorales : Estandarización de cultivo a 37 °C con placas comerciales de medios de cultivo estandarizadas e irradiadas de Saboureaud con cloramfenicol (CAF) (Biomeriux)
- iv. Se tomó fotos de las placas a los 5 días de incubación por ambos lados para tener registro del crecimiento de las colonias de conidias ( fototeca de resguardo)



## 2.4 Reporte de actividades no programadas

Describe las actividades realizadas que no estaban en el Plan de Trabajo inicial y por qué fue necesario ejecutarlas.

### 1. Piloto de muestreo ambiental:

Posterior a la visita de inicio a regiones y centros de Santiago, se evaluó la dificultad de mantener la coordinación de todos los centros de la medición ambiental el mismo día de la semana; los horarios AM y PM de la toma de muestra, el tiempo de traslado de la muestra a laboratorios, la entrega oportuna de las placas de cultivos a los centros de regiones y el informe de cultivos ambientales por los laboratorios.

Se planteó realizar un periodo de piloto (2-3 meses ) para evaluar los distintas variables del estudio y el cumplimiento de los centros con los reportes ( julio-septiembre 2015)

Durante periodo piloto encontramos los siguientes problemas :

- a) La aparición de gran cantidad de hongos ambientales del genero mucorales de crecimiento más rápido que *Aspergillus spp* lo que entorpece la identificación a los 3-5 días
- b) La coordinación con el proveedor de las placas de cultivos: no cumpliendo los tiempos de entrega en los diferentes centros a lo largo del país , ni la educación a los centros.( Se suspendió el inicio del proyecto en diciembre del 2015 y en febrero y marzo 2016 por falta de insumos )
- c) En Julio – agosto 2015 Se pesquisa : Crecimiento de *Aspergillus spp* y mucorales en las mediciones ambientales de salas de Unidad de transplante de Médula ósea (TMO) del Hospital Luis Calvo Mackenna, ( Salas con ambiente protegido) nuestro centro control de ambiente protegido ( gold standard en ambiente : con filtros de alta eficiencia ) y que debe mantener niveles <1 UFC / m2
  - a. Se avisa inmediatamente a jefe de unidad de TMO y a la dirección del hospital Luis Calvo Mackenna
  - b. Se cierra la unidad de TMO hasta fines de noviembre de 2015 para mantención y arreglo de flitros ambientales

### 2. Estandarizacion de cultivo de hongos de muestra ambiental :

Durante la implementación de periodo piloto e pesquisa aparición de crecimiento de colonias de mucorales que invaden toda la placa en las primeras 48 hrs

Se realiza reunión de trabajo con los micólogos co-investigadores y se decide realizar: Estudio de cultivos ambientales con diferentes técnicas para evaluación de disminución de crecimiento de mucorales:

- 1- cultivos a dos temperaturas 25°C y 37°C con placas de agar sabuoreaud con CAF



- 2- cultivos a 37°C con diferentes agar: agar papa dextrosa (comercial) y agar sabuoreaud con CAF.

Resultados:

- 1- Menor crecimiento de mucorales ( velocidad )con placas a 37°C y sin diferencias en crecimientos con ambos agares, se prefiere seguir utilizando placas de cultivos de placas comerciales de medios de cultivo estandarizadas e irradiadas de Saboureaud con cloramfenicol (CAF) (Biomeriux) por la confiabilidad de las placas ya estandarizadas y utilizadas en otros protocolos de muestras ambientales internacionales
- 2- Creación de protocolo de trabajo de muestras de cultivos ambientales en todos los centros de toma de muestra de este proyecto.
  - a. En vías de validación de protocolo de cultivos de muestras ambientales por equipo de micólogos nacionales

## 2.5 Desvíos respecto al Proyecto aprobado

Señale los desvíos que se realizaron respecto al proyecto inicial. Pueden ser respecto al diseño, al tamaño o composición de la muestra, al análisis estadístico, a los procedimientos involucrados, enmienda de protocolo, plazos, etc.

### DESVIO N° 1 : RETRASO DE INICIO DE SEGUIMIENTO DE MUESTREO AMBIENTAL

Se inició e seguimiento en mayo de este año, actualmente llevamos 8 meses de seguimiento, los datos evaluados hasta el informe final es con fecha 31 de diciembre 2016.

Los motivos del retraso de inicio fueron explicados en solicitud de prórroga enviado en octubre 2016 (anexo 3)

DESVÍO N°2 PROCEDIMIENTO DE PROTOCOLO: No ha sido posible obtener los reportes de cambios de filtros y fecha de mantención de las unidades con ambiente protegido y semiprotegido de centros regionales ya solicitados a los hospitales

DESVÍO N° 3 PROCEDIMIENTO DE PROTOCOLO: las muestras fueron tomadas durante la mañana entre las 8:00 am y 12:30 am según el funcionamiento de cada centro, se privilegió las horas más temprano en los centros que podía realizarse

MODIFICACION N°1 COMPOSICION DE LA MUESTRA: Se realizó cambio de unidad de oncología de hospital Regional de Valdivia de grupo 3 (ambiente no protegido) a grupo 2 (ambiente Sin embargo después del reporte estadístico descriptivo se solicita verificación de los fundamentos de ambiente protegido porque según muestras ambientales no correspondería a ambiente protegido y se comporta como ambiente semiprotegido) porque en el año 2014 se implementó la unidad ambiente protegido financiado por el hospital y la

## Fundación Nuestros hijos.

MODIFICACION N°2 PROCEDIMIENTO DE PROTOCOLO: las muestras en Santiago se realizaron en el laboratorio de micología del Hospital Luis Calvo Mackenna a cargo de la Micóloga Sra María Cristina Diaz ( Universidad de Chile) ,en II región analizadas en laboratotio de microbiología del Hospital de Antofagasta a cargo del microbiólogo Dr Freddy Roach ; en la V región fueron analizadas en el laboratorio de micología de la Universidad de Valparaíso a cargo del micólogo Dr Rodrigo Cruz ; en Valdivia fueron analizadas en laboratorio de micología de la Universidad Austral a cargo del micólogo Dr Patricio Godoy. Este cambio fue informado a FONIS previo al inicio de la toma de muestras



## **2.6 Controles de calidad efectuados**

Describe los elementos de control de calidad que el proyecto incorporó en su realización (documentación escrita de procedimientos estandarizados, capacitación del equipo, verificación de los datos recolectados, etc.)

Se utilizó máscara de datos con software Epidata para la recolección y análisis de los datos ( anexo 11)

Educación de los equipos en cada centro

Verificación semanal de la toma de muestra por coordinadora del equipo

## **2.7 Contactos con el Comité Ético Científico**

Describe los contactos ocurridos con el Comité que supervisó este proyecto (reuniones, informes enviados, comentarios recibidos).

- 1- Se realizó envío a comité de ética del servicio de salud metropolitano oriente , con pauta de revisión del comité, carta de revisión de modificaciones del protocolo al comité durante el año 2014 ( anexo 5 al 8)
- 2- acta de aprobación de diciembre 2014, a petición de director del hospital Luis calvo Mackenna (anexo 2)
- 3- se envió al Comité el acta de prórroga del proyecto
- 4- -Se enviará informe final a comité de ética

## **2.8 Implicancias Éticas del proyecto**

Describe los aspectos Éticos relevantes que ocurrieron en este proyecto (Toma de consentimiento informado, rechazo de participación en el estudio)



## IMPLICANCIAS ETICAS:

Detección de cargas ambientales de *Aspergillus spp* elevadas durante el seguimiento de los centros:

### 1. En centros con intervención del aire :

En Agosto de 2015 se encontró muestras ambientales sobre el límite establecido en Hospital Luis Calvo Mackenna y se realizó el esquema propuesto en protocolo :

a. Centros con ambiente protegido: En caso que el recuento de cargas de *Aspergillus spp* > 1 UFC/m<sup>3</sup> o recuento de cargas fúngicas > 1 UFC/m<sup>3</sup> de otros hongos :

i. Avisar al médico jefe de Unidad de oncología y/o Encargado de IAAS ( Infecciones asociadas a atención de salud) del centro hospitalario con el fin de que puedan realizar la supervisión y recambio de filtros si es necesario.

1. Se realizó aviso inmediato a jefe de unidad e IAAS en reunión en conjunto y posteriormente via email se enviaron copia de los cultivos ( anexo 9)

ii. Supervisión de carga ambiental durante la emergencia: en conjunto con los médicos jefe de las unidades oncológicas se propondrá realizar supervisión de la carga ambiental: medición de carga ambiental 3 veces por semana hasta que pase la emergencia ambiental.

1. Se realizó toma de cultivos en unidad de segunda infancia ( salas con aire protegido) previo al traslado de los pacientes transplantados y durante la estadía de los pacientes en esa unidad a petición de IAAS y jefes de unidades y dirección del hospital

iii. Sugerir Vigilancia activa de posibles brotes de aspergilosis nosocomiales en el centro al encargado de IAAS

1. Se ha realizado mayor vigilancia en relación a la pesquisa de posibles brotes en otras unidades del hospital



La dirección frente a este aviso y después de reuniones y revisión de filtros debe cerrar la unidad de TMO hasta fines de noviembre de 2015 para arreglo de filtros ambientales

Autoriza el inicio de toma de muestras para nuestro proyecto en la Unidad de TMO recién en mayo del 2017 (anexo 10)

b. Centros con ambiente semiprotegido: En caso que el recuento de cargas de *Aspergillus spp* > 5 UFC/m<sup>3</sup> o recuento de cargas fúngicas > 15 UFC/m<sup>3</sup> de otros hongos :

- i. Avisar al médico jefe de Unidad de oncología y/o Encargado de IAAS del centro hospitalario con el fin de que puedan realizar la supervisión de sistemas de ventilación y recambio de filtros si es necesario.
- ii. Supervisión de carga ambiental durante la emergencia: en conjunto con los médicos jefe de las unidades oncológicas se propondrá realizar supervisión de la carga ambiental: medicion de carga ambiental 3 veces por semana hasta que pase la emergencia ambiental.
- iii. Sugerir Vigilancia activa de posibles brotes de aspergilosis nosocomiales en el centro al encargado de IAAS
- iv. Sugerir supervision y vigilancia de medidas preventivas ambientales : limpieza , restricción de circulación en las unidades , mantención de cierre de puertas
- v. Sugerir y coordinar educación al personal de la unidad de la importancia de las medidas preventivas ambientales

2. En centros sin intervención del aire :

- a. En caso que el recuento de cargas de *Aspergillus spp* > 15 UFC/m<sup>3</sup> o recuento de cargas fúngicas > 50 UFC/m<sup>3</sup> de otros hongos :
  - i. Avisar al médico jefe de Unidad de oncología y/o Encargado de IAAS del centro hospitalario con el fin de que puedan realizar la supervisión y prevención ambiental en el centro.
  - ii. Sugerir implementar medidas de prevención ambiental al encargado de

IAAS del centro:

1. Establecer equipo multidisciplinario de supervisión
2. Educación a equipos de salud de la importancia de prevención del ambiente
3. Incorporar medidas de control en contratos de construcción y remodelaciones
4. Coordinar remodelaciones con el Comité de IAAS
5. Vigilancia activa de infecciones y/ o brotes asociado a ambiente



### 3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

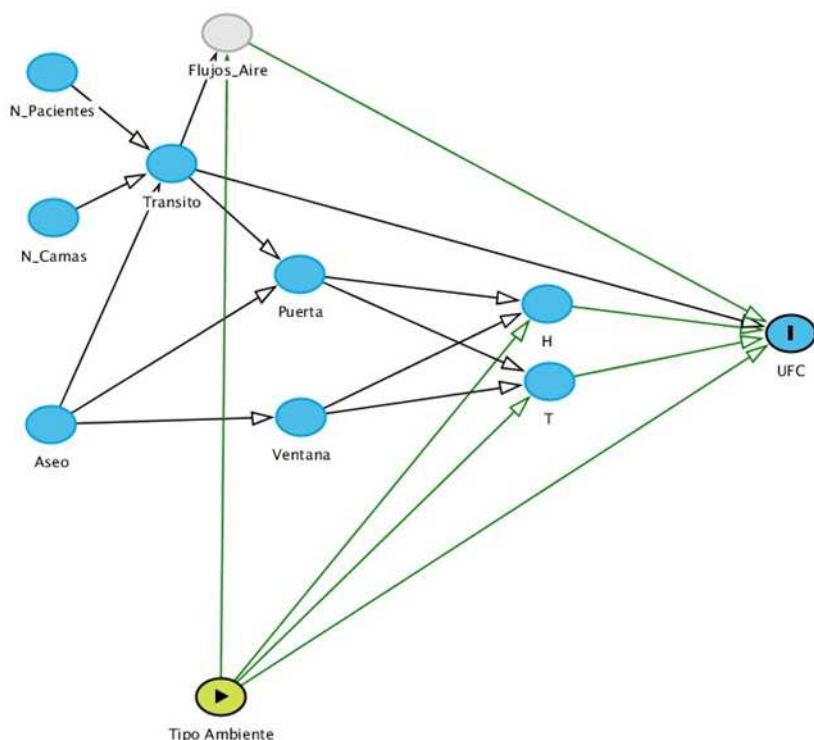
#### Reporte parcial descriptivo de : “Medición de carga ambiental de *Aspergillus spp* en hospitales públicos de red PINDA, Chile” Semanas 23 a 47 año 2016

La red pública que oncología infantil, PINDA, es heterogénea en cuanto a la disponibilidad de recursos para la regulación y tratamiento del aire en sus salas de hospitalización. La primera causa de infección por hongos en pacientes pediátricos neutropénicos responde a la exposición a hongos en aire, siendo el *Aspergillus spp.* la más frecuente.

El presente estudio midió semanalmente las unidades formadoras de colonias (UFC) de *A fumigatus* , *A niger* , *A flavus* y otros *Aspergillus spp* y otros hongos filamentosos en aire de salas de 7 centros de red PINDA con distinta regulación ambiental, lo que determina 3 tipos de ambiente: protegido (filtro HEPA), semi-protegido (algún tipo de filtro y/o aire acondicionado), no-protegido.

En aire, la cantidad de UFC puede entenderse según el siguiente esquema:

Figura 1. UFC en aire salas hospitalización



De acuerdo a la Figura 1, *Tipo Ambiente* es la exposición de interés y *UFC*, el outcome o evento de estudio. Factores asociados a los flujos de aire y/o a la temperatura (T) y humedad (H) de las salas, se asocian a la cantidad de hongo en aire. Según los pasos para evaluar confusión y confusores en un grafo acíclico dirigido<sup>1</sup>, la Fig. 1 no presenta confusión, por lo que el efecto total de la regulación de ambiente sobre UFC no requiere ajuste por covariables.

Realizadas las mediciones, las variables del esquema en Fig. 1 se presentan en Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Variables cuantitativas

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min	Max	Mediana	Test normalidad Shapiro Wilk.
UFC día 2	707	1.62942	2.941572	0	26	1	0.00000
UFC día 5	707	1.664781	2.935461	0	26	1	0.00000
<b>Aspergillus spp. día 5</b>	<b>707</b>	<b>0.1966054</b>	<b>.7448329</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0.00000</b>
A. fumigatus día 5	707	0.0777935	0.423665	0	4	0	0.00000
A. niger día 5	707	0.3677511	1.094918	0	12	0	0.00000
A. flavus día 5	707	0	0	0	0	0	0.00000
Mucorales día 5	707	0.1074965	0.3871708	0	5	0	0.00000
Otros hongos día 5	707	0.9009901	2.650316	0	26	0	0.00000
Pacientes en sala	712	1.140449	1.207079	0	8	1	0.00000
Personas en tránsito	712	2.330056	1.732228	1	11	2	0.00000
Capacidad sala	715	1.664336	1.745519	1	8	1	0.00000
Temperatura sala	711	24.70225	1.60406	19,5	33,9	24.6	0.00000*
Humedad sala	711	39.83966	10.83017	15	88	39	0.00000

\* distribución cercana a la normal: asimetría 0,14 y curtosis 4,5.

Las UFC al día 2 y día 5 son equivalentes, con un mínimo de 0 colonias hasta un máximo de 28 UFC . El máximo de UFC por *Aspergillus* lo alcanzó la especie *A niger* (12) seguida de *A fumigatus* (4). En cuanto a mucorales (5UFC ) y a otros hongos, este grupo alcanzó un máximo de 26 UFC.

Respecto de los ambientes, el ambiente protegido y semi-protegido constituyen el 80% de la muestra, con alrededor del 20% para el ambiente sin protección.

Al momento de las mediciones de aire, el tipo de aseo de la sala fue de tipo corriente el 70% y la puerta y ventana de la sala estuvo cerrada 92, 6% y 99,3%, respectivamente.

<sup>1</sup> Pearl, J 2009. Causality: Models, Reasoning and Inference. Cambridge University Press; 2nd edition.



**Tabla 2. Variables categóricas**

<b>Variable</b>	<b>Obs</b>	<b>Categorías</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuencia Porcentual</b>
Ambiente	717	Protegido	288	40,17
		Semi-protegido	285	39,75
		Sin protección	144	20,08
Aseo	712	Corriente	497	69,80
		Terminal	215	30,20
Puerta	713	Cerrada	660	92,57
		Abierta	53	7,43
Ventana	712	Cerrada	707	99,3
		Abierta	5	0,7
Horario	717	AM	356	49,65
		PM	361	50,35

De las 717 mediciones de aire repetidas para el período semanas 23-47 año 2016, hubo 10 observaciones incompletas, ya sea por no tomar muestras o por muestras sin cultivo. Las mediciones se distribuyeron en los centros de estudio y en los meses de año de la siguiente manera:

**Tabla 3. Centros de estudio y aporte relativo muestras de aire**

<b>Centro</b>	<b>Tipo Ambiente</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Calvo Mackenna	Protegido	138	19,25
Sótero del Río	Semi-protegido	141	19,67
Exequiel González Cortés	Semi-protegido	144	20,08
San Juan de Dios	Sin protección	144	20,08
Valdivia	Protegido	150	20,92

**Tabla 4. Muestras de aire según mes**

<b>Mes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Mayo	1	0,14
Junio	111	15,48
Julio	113	15,76
Agosto	120	16,74
Septiembre	132	18,41
Octubre	120	16,74
Noviembre	120	16,74
Total	717	100,00

El conteo de UFC y su especificación produce una distribución de Poisson, distinta a la distribución normal. Además, en este conteo existe un exceso de ceros, por lo que resulta interesante conocer dónde se producen los casos (UFC) y cuántos.

- Durante distintos momentos del estudio, el centro de Valdivia con ambiente protegido reportando UFC
- 1- Uno de nuestra posibilidades es la dificultad en el manejo de las muestras, lo que la investigadora atribuye a contaminación de la muestra; puesto que son muestras aisladas de salas con gran cantidad de otros hongos en la mañana o en la tarde y con la muestra del mismo día con de 0 UFC de otros hongos
  - 2- Otra posibilidad es mal funcionamiento de los filtros o falta de mantención

Por ambos motivos, se realizará una nueva visita al centro para solicitar los informes que verifiquen que las salas cuentan con aire protegido porque se comportaría como ambiente semi protegido y debiéramos por tanto modificar nuevamente este centro a grupo 2 ( ambiente semiprotegido )

A continuación se expondrán los hallazgos excluyendo el centro Valdivia.

En total, las UFC (total de hongos) al día 5 son mayores en ambiente sin protección, seguido de ambiente protegido (Tabla 5 y Figura 2), apreciándose consistencia entre las distintas salas y durante el período de medición (Figuras 3 y 4).

Tabla 5. UFC día según tipo de ambiente

Tipo Ambiente	min	máx	mediana
Protegido	0	1	0
Semi-protegido	0	15	1
Sin protección	0	16	2

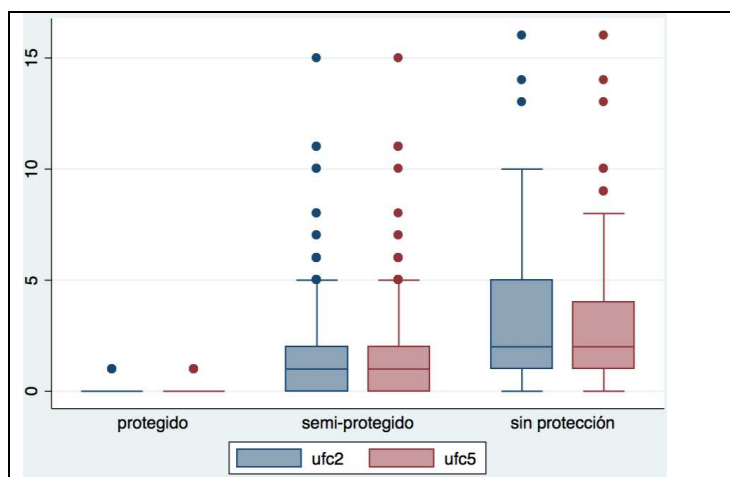


Figura 2. UFC día de cultivo 2 y 5, según tipo ambiente

Figura 3. UFC día 5 según ambiente y sala de medición.

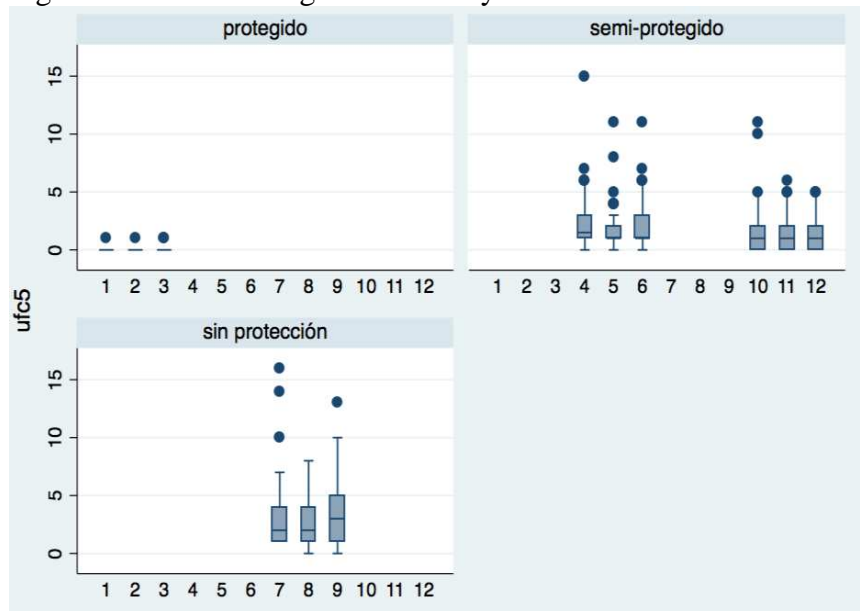
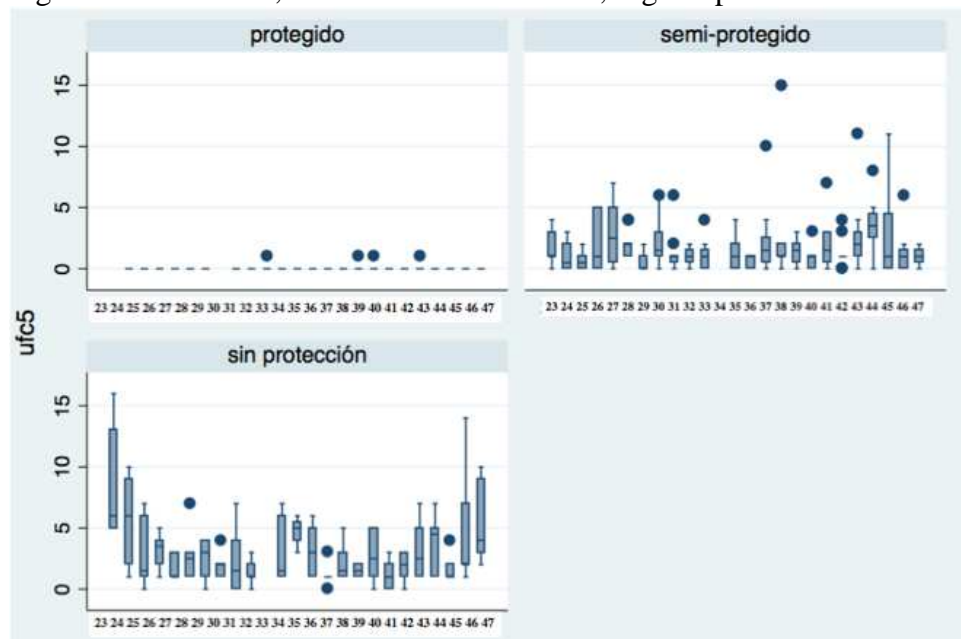


Figura 4. UFC día 5 ;semanas 23-47 año 2016, según tipo de ambiente



En relación al tipo **otros *Aspergillus spp.*** sólo se presentó en ambientes semi-protegido y sin protección, con más placas positivas y UFC al día 5 en ambiente sin protección (Tabla 6 y Figura 5). En

el ambiente semi-protegido, el Hospital Sótero del Ríos presenta menor cantidad de placas positivas y UFC que el Hospital Exequiel González Cortés (Tabla 7). Según período del día, las muestras AM presentan mayor total de UFC5-*Aspergillus* spp. que las muestras PM (Tabla 16).

Tabla 6. Total placas positivas y UFC día 5 *Aspergillus* spp. según ambiente

UFC	Ambiente	
	Semi-protegido	Sin protección
1	24	10
2	7	10
3	1	6
4	-	2
5	1	5
6	-	2
Total placas	33	35
Total UFC <sub>5</sub>	46	93

Figura 5. Distribución semanal UFC día 5 *Aspergillus* spp. según ambiente

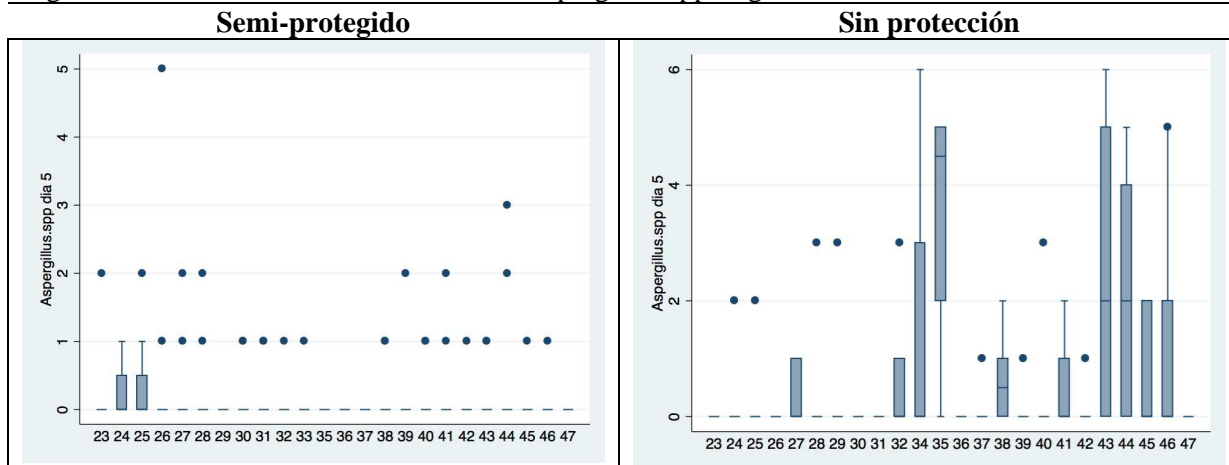


Tabla 7. Total placas y UFC día 5 *Aspergillus* spp según centros de ambiente semi-protegido

UFC	Ambiente Semi-protegido	
	Sótero del Río	Exequiel González Cortés
1	7	17
2	4	3
3	-	1
4	-	-
5	1	-
6	-	-
Total placas	12	21
Total UFC <sub>5</sub>	20	26



La especie **A niger** se presentó en los tres tipos de ambientes, con 2 placas de 1 UFC en ambiente protegido, con 53 placas de hasta 6 UFC en semi-protegido y 67 placas con hasta 12 UFC en ambiente sin protección (Tabla 8). Entre los centros semi-protegidos, el Hospital Sótero del Río presentó menor cantidad de placas positivas y UFC al día 5 (Tabla 9). En relación al horario, las placas positivas AM superan a las PM, excepto en el ambiente protegido que igualan 1.

Tabla 8. Total placas y UFC día 5 según ambiente positivo a *A niger*

UFC <sub>5</sub>	Ambiente		
	Protegido	Semi-protegido	Sin protección
1	2	36	31
2	-	7	10
3	-	7	9
4	-	2	7
5	-	-	3
6	-	1	5
9	-	-	1
12	-	-	1
Total Placas	2	53	67
Total UFC <sub>5</sub>	2	85	172

Tabla 9. Total placas y UFC día 5 *A niger* según centros de ambiente semi-protegido

UFC	Ambiente Semi-protegido	
	Sótero del Río	Exequiel González Cortés
1	13	23
2	3	4
3	1	6
4	2	-
5	-	-
6	1	-
Total placas	20	33
Total UFC <sub>5</sub>	36	49

La especie **A. fumigatus** se presentó en los ambientes semi-protegido y sin protección, con un total de placas positivas superior en el primero (Tabla 10). Entre los centros semi-protegidos, el Hospital Sótero del Río presentó menor cantidad de placas positivas, pero igual UFC al día 5 que el Hospital Exequiel González Cortés (Tabla 11 Según período del día, las muestras AM presentan mayor total de UFC<sub>5</sub>-*Aspergillus* spp. que las muestras PM.



Tabla 10. Total placas y UFC día 5 según ambiente positivo a *A. fumigatus*

UFC <sub>5</sub>	Ambiente	
	Semi-protegido	Sin protección
1	5	6
2	1	7
3	1	5
4	-	2
Total placas	7	20
Total UFC <sub>5</sub>	10	43

Tabla 11. Total placas y UFC día 5 *A.fumigatus* según centros de ambiente semi-protegido

UFC	Ambiente Semi-protegido	
	Sótero del Río	Exequiel González Cortés
1	3	2
2	1	-
3	-	1
4	-	-
Total placas	4	3
Total UFC <sub>5</sub>	5	5

En relación a **Mucorales**, se presentó sólo en ambientes semi-protegido y sin protección (Tabla 12). Entre los centros semi-protegidos, el Hospital Sótero del Río presentó menor cantidad de placas positivas y UFC al día 5 (Tabla 13). Según período del día, en total, el horario PM arrojó mayor UFC de mucoral al día 5 en ambiente semi-protegido (31 vs 19), en tanto el ambiente sin protección no presentó diferencias según horario (12).

Tabla 12. Total placas UFC día 5 según ambiente positivo a Mucorales

UFC <sub>5</sub>	Ambiente	
	Semi-protegido	Sin protección
1	41	22
2	-	-
3	1	-
4	1	-
5	1	-
Total placas	44	22
Total UFC <sub>5</sub>	53	22



Tabla 13. Total placas y UFC día 5 mucoral según centros de ambiente semi-prottegido

UFC	Ambiente Semi-prottegido	
	Sótero del Río	Exequiel González Cortés
1	19	22
2	-	-
3	1	-
4	-	1
5	-	1
Total placas	20	24
Total UFC <sub>5</sub>	22	31

Respecto de **otros hongos**, se presentó en los tres tipos de ambientes, con 2 placas de 1 UFC en ambiente protegido, con 98 placas de hasta 15 UFC en semi-prottegido y 36 placas con hasta 14 UFC en ambiente sin protección (Tabla 14). Entre los centros semi-prottegidos, el Hospital Sótero del Río presentó menor cantidad de placas positivas y UFC al día 5 (Tabla 11). En relación al horario, las placas positivas AM superan a las PM, excepto en el ambiente protegido que igualan 1.

Tabla 14. Total placas y UFC día 5 según ambiente positivo a otros hongos

UFC <sub>5</sub>	Ambiente		
	Protegido	Semi-prottegido	Sin protección
1	2	46	15
2	-	19	8
3	-	12	5
4	-	8	4
5	-	5	-
6	-	1	-
7	-	1	1
8	-	1	-
9	-	-	1
10	-	2	1
11	-	2	-
14	-	-	1
15	-	1	-
Total Placas	2	98	36
Total UFC <sub>5</sub>	2	255	102

Tabla 15. Total placas y UFC día 5 otros hongos según centros de ambiente semi-protegido

UFC <sub>5</sub>	Ambiente Semi-protegido	
	Sótero del Río	Exequiel González Cortés
1	27	19
2	5	14
3	7	5
4	1	7
5	1	4
6	-	1
7	-	1
8	-	1
9	-	-
10	1	1
11	1	1
14	-	-
15	-	1
Total placas	43	55
Total UFC <sub>5</sub>	88	167

#### 4 CONCLUSIONES

Describe el o los análisis efectuados sobre los resultados obtenidos e incorpore un análisis de las proyecciones, aplicabilidad y recomendaciones para aumentar el impacto de los resultados.

Máximo 3 páginas, tamaño carta, espacio seguido.

#### **El reporte actual es con los datos parciales de las muestras tabuladas hasta la última semana de noviembre, es un reporte descriptivo de las muestras utilizando el software EPIDATA**

Los resultados actuales muestran en forma descriptiva que el comportamiento ambiental está relacionado con el tipo de ambiente y que el género *Aspergillus spp* no se ha encontrado en las mediciones de aire protegido cumpliendo así el objetivo de < 1 UFC en este ambiente

En ambiente semi protegido y no protegido se encontraron en más de una oportunidad este género sobrepasando las 5 UFC en 16 muestras de un total de 449 placas positiva , lo que es 3,5% del total de las muestras . Sin embargo, más del 50 % de las placas de ambiente semiprottegido y sin protección tiene aislamiento de *Aspergillus*

NO podemos hacer más conclusiones en este reporte parcial de los datos

Esperamos poder finalizar el proyecto y evaluar nuestra hipótesis por las implicancias de salud pública de este proyecto





Total UFC<sub>5</sub> Aspergillus

Aspergillus	Protegido	Ambiente	
		Semi-protegido	Sin protección
A spp	0	46	93
A fumigatus	0	10	43
A niger	2	85	172
Total UFC <sub>5</sub>	2	141	308

Durante 12 meses se determinará las variaciones de las cargas ambientales, incorporando así las variaciones estacionales y climáticas de nuestro país (verano, otoño, invierno y primavera) que influyen en la carga ambiental fúngica intrahospitalario y el impacto que tiene en mantener cargas fúngicas > 5 UFC/m<sup>3</sup> las cuales ya han sido descritas en la literatura como de riesgo para individuos ( adultos) con cáncer y neutropenia.

El pilar de este proyecto es que incorpora a centros hospitalarios regionales contribuyendo a mejorar la calidad de atención de salud (prevención) y unificar los criterios de análisis de los diferentes laboratorios microbiológicos que participan, siguiendo así los lineamientos de “red nacional de infecciones fúngicas “(REDCACHILE) y del comité de inmunocomprometidos de la Sociedad de Infectología. La participación de la Fundación Nuestros hijos y RED PINDA ya establecida en el trabajo previo, es un aporte a la investigación entre servicios públicos y organizaciones no gubernamentales y proyecta a su vez que nuestros resultados sean expuestos en otros centros hospitalarios de países latinoamericanos o en vías en desarrollo que al igual que nosotros no cuentan con ambientes intrahospitalarios intervenidos (filtros HEPA y recambio de aire) como ocurre en centros hospitalarios de países desarrollados que cuentan con normas y legislaciones tanto para la construcción de nuevos hospitales y la incorporación en la intervención de aire en hospitales ya construidos.



## 5 OTROS LOGROS DEL PROYECTO

Describe, si los hay, cualquier otro logro no contemplado en los ítem anteriores y que Ud. quiera destacar.

Nuestro proyecto ha trabajado durante estos dos años con 4 hospitales públicos de Santiago (Hospital Dr. Sotero de Río, Dr. Exequiel González Cortes, Hospital San Juan de Dios y nuestro hospital y en regiones Hospital Regional de Antofagasta, Hospital Base de Valdivia y Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar) creando lazos de trabajo entre los equipos de laboratorio regional, micólogos de las Universidades de Valdivia; Chile y Valparaíso y los hemato-oncólogos de esos centros PINDA, que han trabajado en forma abnegada con nuestro proyecto.

Hasta el día de hoy llevamos 1500 muestras (cultivos) tomados durante 8 meses de seguimiento que han sido informados en los centros regionales y en región metropolitana y que se ha informado a los servicios si han tenido cultivos sobre los rangos determinados por tipo de ambiente establecidos en el protocolo.

Esto nos llevó a retrasar nuestro proyecto durante el primer año porque detectamos crecimiento de *Aspergillus spp* y mucorales en las salas de Unidad de TMO (Unidad de transplante hematopoyéticos) del Hospital Luis Calvo Mackenna, lo cual fue informado al médico jefe de la Unidad y al director del establecimiento, lo que derivó en que esta unidad fue cerrada, redistribuidos los pacientes en otras unidades y reacondicionada toda la zona. Todo este proceso duro aproximadamente 4 meses, (hasta noviembre de 2015) en los cuales debimos parar la toma de muestra dado que este hospital es uno de nuestros centros control y no podía ser muestreado, y las demás mediciones no serían comparables entre sí.

La autorización de inicio de proyecto en el hospital Calvo Mackenna se realizó recién Mayo del 2016, mes en que reiniciamos nuestro proyecto, lo importante de la recolección es mantener el seguimiento continuo durante 12 meses en todos los centros para que sea comparable en forma estadística.

Los logros obtenidos durante el tiempo de desarrollo del proyecto han sido

- 1- La educación al personal de laboratorio en la toma de muestras de aire en las regiones
- 2- La educación del personal de laboratorio de Antofagasta en el reconocimiento, cultivo e identificación de hongos ambientales que está a cargo un medico microbiólogo no especialista en micología y que hoy hace el análisis de las placas
- 3- En el centro regional del hospital Gustavo Fricke se ha logrado dar mayor importancia al ambiente protegido que necesitan los niños con cáncer y se invirtió en el arreglo y mantención de los filtros previo al inicio del proyecto (último trimestre 2015)
- 4- En el centro del Hospital de Valdivia ya se han mostrado y evaluados los primeros 3 meses de toma de muestras al personal médico y autoridades del hospital a cargo del Dr Patricio Godoy investigador a cargo en ese centro
- 5- Se ha logrado consenso por el grupo de micólogos participantes en la toma, forma de cultivo ambientales (tiempo del cultivo, agar específico y temperatura) a nivel de los centros del país que participan en este



proyecto : micólogos de Universidad de Chile , Universidad de Valparaíso y Universidad Austral , microbiólogo de Hospital de Antofagasta : Estandarización del protocolo de cultivo ambiental

6- Implementación de laboratorios regionales con estufa y muestreador de aire.

7- Arreglo del sistema de filtros de la unidad de TMO del hospital Luis Calvo Mackenna. Gracias a la pesquisa del mal funcionamiento de del ambiente de esta unidad por nuestro proyecto se logró mejorar la calidad del aire para los niños trasplantados (en ese momento de identificaron más casos de infección fúngica invasora en estos niños y posterior a los cambios efectuados en la unidad no hubo un brote de infección )

8- En el Hospital Dr Luis Calvo Mackenna, Hospital de Valdivia hospital Gustavo Fricke y hospital de Antofagasta se ha utilizado nuestro muestreador de aire para la medición ambiental de otras unidades de los hospitales ( pabellón , laboratorios , UCI , unidad de segunda infancia ) otorgando así una mejor calidad ambiental con la supervisión activa del aire en esos centros.

9- En el Hospital Dr Luis Calvo Mackenna , centro formador de especialistas de la Universidad de Chile, se realizará un estudio ambiental de pesquisa de hongos ambientales ( mucorales ) en todas las unidades del hospital que atienden niños con cáncer ( servicio de urgencia , Unidad de oncología , UCIP y segunda Infancia ) como proyecto de Becadas de pediatría que fue premiado con el financiamiento de la Unidad de Investigación de la Universidad de Chile ( tutor del estudio Marcela Rabello) que se realizará con nuestro muestreador

10- Hemos mantenido informados a las autoridades (médicos jefes o directores) de los centros participantes del muestreo ambiental mensual y se da alerta inmediata si se sobrepasa los límites de unidades formadoras de colonias según la intervención ambiental de los centros (filtros , climatización)

11- Ya tenemos análisis de los datos de 6 meses de seguimientos que se informarán a cada centro actualmente en fase de tabulación de los datos y las variables ambientales

12- En el Hospital Luis Calvo Mackenna se ha implementado un laboratorio de micología,y se cuenta con horas de micóloga para este laboratorio a cargo de nuestro proyecto con el gran beneficio para el laboratorio ( educación y supervisión de los cultivos e identificación por los tecnólogos de nuestro hospital) y la atención de los niños de nuestro hospital ( mejor diagnóstico etiológico)

13- Se realizó la presentación de los datos de los primeros 6 meses del estudio al Comité de infecciones del programa PINDA y en los centros hospitalarios de los centros participantes; con los siguientes conclusiones: a) Evaluar en el análisis completo de los datos. si existe diferencia significativa del aumento de las UFC totales de hongos filamentosos potencialmente patógenos si puede ser por la mantención de las salas cerradas sin recambio del aire durante el periodo de menos movimiento de aire (noche )la causa de este aumento de UFC, Planteando así un parámetro a solicitar en la instalación de aire semiprotegido

16- Presentación del análisis descriptivo de los “Medición de carga ambiental de Aspergillus spp en hospitales públicos de red PINDA, Chile” Semanas 23 a 47 año 2016 en Congreso Internacional : 33° Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infetious Diseases (ESPID) 23-27 de mayo Madrid ,España (anexo 11)





## 6 PRODUCTOS CIENTÍFICO TECNOLÓGICOS Y DIFUSIÓN

Indique en el siguiente cuadro cuales son los productos generados al término del proyecto y detalle lo señalado:

Otros Resultados C&T	cantidad	Otros Resultados C&T	cantidad
Artículos revista nacional, ISSN		Capítulos libro nacional, ISBN	
Artículos revista internacional, ISSN		Capítulos libro nacional	
Artículos revista nacional, ISI		Capítulos libro internacional, ISBN	
Artículos revista internacional, ISI		Capítulos libro internacional	
Libros publicación nacional		Libros publicación internacional	
Seminarios nacionales		Proyectos I&D	
Seminarios internacionales		Tesis doctorales	
Congresos nacionales		Tesis magíster	
Congresos internacionales	1	Incorporación alumnos becados ó profesional en formación	2
Simposios nacionales		Proyectos de títulos	
Simposios internacionales		Talleres	
Cursos			
<i>Otro (especificar)</i>	1		
<i>Presentación del reporte parcial descriptivo a comité infectología de programa PINDA</i>			
<i>Presentación del reporte parcial descriptivo a unidades de oncología participantes</i>	7		



## 7 AUTOEVALUACIÓN

### 7.1 Fortalezas del proyecto

Señale aquellos elementos que facilitaron la implementación del proyecto (conformación del equipo, asociación con otras instituciones o establecimientos, apoyo de autoridades, asesorías, capacitación específica).

El pilar de este proyecto es que incorpora a centros hospitalarios regionales contribuyendo a mejorar la calidad de atención de salud (prevención) y unificar los criterios de análisis de los diferentes laboratorios microbiológicos que participan, siguiendo así los lineamientos de “red nacional de infecciones fúngicas”(REDCACHILE) y del comité de inmunocomprometidos de la Sociedad de Infectología. La participación de la Fundación Nuestros hijos y RED PINDA ya establecida en el trabajo previo, es un aporte a la investigación entre servicios públicos y organizaciones no gubernamentales y proyecta a su vez que nuestros resultados sean expuestos en otros centros hospitalarios de países latinoamericanos o en vías en desarrollo que al igual que nosotros no cuentan con ambientes intrahospitalarios intervenidos (filtros HEPA y recambio de aire) como ocurre en centros hospitalarios de países desarrollados que cuentan con normas y legislaciones tanto para la construcción de nuevos hospitales y la incorporación en la intervención de aire en hospitales ya construidos.

Nuestro proyecto ha trabajado durante estos dos años con 4 hospitales públicos de Santiago (Hospital Dr. Sotero de Río, Dr. Exequiel González Cortes, Hospital San Juan de Dios y nuestro hospital y en regiones Hospital Regional de Antofagasta, Hospital Base de Valdivia y Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar) creando lazos de trabajo entre los equipos de laboratorio regional, micólogos de las Universidades de Valdivia; Chile y Valparaíso y los hemato-oncólogos de esos centros PINDA, que han trabajado en forma abnegada con nuestro proyecto.

Otro pilar de apoyo ha sido la colaboración del equipo del laboratorio de microbiología del hospital Luis Calvo Mackenna y de la Unidad de Investigación de la Universidad de Chile sede Hospital Calvo Mackenna y de los doctores Juan Pablo Torres ( jefe de la Unidad) , Mauricio Farfan y Dra Santolaya

La colaboración de la Fundación Nuestros Hijos con una de las maquinarias de muestreo durante los años del proyecto y el apoyo incondicional de su equipo y de la Dra Marcela ZUbieta



## 7.2 Debilidades del proyecto

Señale aquellos elementos que dificultaron la implementación del proyecto (problemas con la gestión financiera, dificultades para alcanzar la muestra, falta de coordinación con otros grupos, etc.)

### 1-Retraso de inicio de seguimiento de muestreo ambiental

Uno de las implicancias éticas es el informe a los servicios si han tenido cultivos sobre los rangos determinados por tipo de ambiente establecidos en el protocolo. Esto nos llevó a retrasar nuestro proyecto durante el primer año porque detectamos crecimiento de *Aspergillus spp* y mucorales en las salas de Unidad de TMO (Unidad de transplante hematopoyéticos) del Hospital Luis Calvo Mackenna, lo cual fue informado al médico jefe de la Unidad y al director del establecimiento, lo que derivó en que esta unidad fue cerrada, redistribuidos los pacientes en otras unidades y reacondicionada toda la zona. Todo este proceso duro aproximadamente 4 meses, (hasta noviembre de 2015) en los cuales debimos parar la toma de muestra dado que este hospital es uno de nuestros centros control y no podía ser muestreado, y las demás mediciones no serían comparables entre sí.

La autorización de inicio de proyecto en el hospital Calvo Mackenna se realizó recién Mayo del 2016, mes en que reiniciamos nuestro proyecto, lo importante de la recolección es mantener el seguimiento continuo durante 12 meses en todos los centros para que sea comparable en forma estadística.

Otro gran problema ha sido la administración financiera de la institución beneficiaria tanto para la compra de materiales, equipos e insumos, como para el pago del personal que trabaja en el proyecto (creación de contratos y pagos ), y de compra de servicios de laboratorio a los centros regionales , por esta razón no pudimos realizar rendición de finanzas del proyecto desde febrero del 2016 , porque se realizaron gastos del proyecto que fueron pagados con presupuesto del hospital y no con dinero del proyecto; situación que pudimos revertir durante el mes de noviembre del 2016 . Por otro lado, la facturación de la empresa Biomeriux (insumos de cultivos) se realizó a cada centro y no a la institución beneficiaria lo que impedía el pago de los insumos ya utilizados, problema también resuelto al día de hoy.

Recién el 30 de noviembre pudimos regularizar esta situación y logramos realizar la declaración de gastos en la plataforma FONIS que es un requisito para la solicitud de la prórroga

Este problema ha sido comentado desde el inicio de nuestro proyecto tanto a FONIS como a las autoridades de la institución. En marzo del 2015 se realizó una reunión conjunta entre personal FONIS y del hospital (jefe de finanzas, jefe de recursos humanos,, jefe de adquisición y abogados) con el fin de no tener los problemas que actualmente presentamos , en varias oportunidades nos reunimos con el personal del hospital para intentar solucionar nuestros problema y solicitamos reunión con el comité asesor de FONIS en Diciembre del 2015 a nuestra ejecutiva Sra Cielo Amestica en más de una oportunidad



## 8 ANEXOS

Incluya una lista de los Anexos que acompañan el informe, incorporando publicaciones, tesis, bases de datos.

<b>Nº Anexo</b>	<b>Título</b>
1	REGISTRO TOMA MUESTRA EJEMPLO Y HOJA DE REGISTRO TOMA DE MUESTRA
2	ACTA DE APROBACION COMITE DE ETICA
3	Solicitud de prórroga FONIS SA14ID0154 (28 octubre 2016)
4	LOG CULTIVO DE MUESTRA DE AIRE HOSPITAL ANTOFAGASTA LOG TOMA MUESTRA-CENTRO 7
5	CARTA COMITE DE ETICA 16 JUNIO 2014
6	PAUTA DE REVISION DE COMITE 9 DE JULIO DE 2014
7	ACTA DE REVISIÓN DE COMITE DE ETICA 17 JULIO 2014
8	CARTA COMITE ACLARACION DE SUGERENCIAS 25 NOVIEMBRE 2014
9	CULTIVO DE HONGOS TMO AGOSTO 2015
10	GMAIL - ESTUDIO FONIS AUTORIZACION DE REINICIO DE MEDICION MAYO 2016
11	POSTER DE PRESENTACION DE DATOS EN ESPID 2'17

