



Original

Especies de *Aspergillus* en ambientes hospitalarios con pacientes pediátricos en estado crítico



Mariana Fernández^{a,*}, María Cattana^a, Florencia Rojas^a, María de los Ángeles Sosa^a,
Clarisa Aguirre^b, Marta Vergara^b y Gustavo Giusiano^a

^a Departamento de Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, Argentina

^b Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de mayo de 2013

Aceptado el 10 de septiembre de 2013

On-line el 8 de octubre de 2013

Palabras clave:

Aspergillus

Ambiente hospitalario

Muestreo ambiental

Vigilancia

R E S U M E N

Antecedentes: *Aspergillus* es un hongo oportunista que provoca infecciones con alta morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos. *Aspergillus fumigatus* causa frecuentemente infecciones nosocomiales, pero la incidencia de otras especies ha aumentado en los últimos años.

Objetivos: Evaluar la carga fúngica aérea y la diversidad de especies de *Aspergillus* en ambientes hospitalarios con pacientes pediátricos en estado crítico.

Métodos: Durante otoño y primavera, cada 15 días, se muestrearon aire y superficies de la Unidad de Terapia Intensiva y la Unidad de Quemados de un hospital pediátrico. Las muestras de aire se tomaron con el SAS Super 100®, y las de superficies, con el método del hisopo.

Resultados: Los recuentos de UFC/m³ superaron los niveles admisibles. En la Unidad de Terapia Intensiva se encontró mayor cantidad de UFC/m³ y mayor diversidad de especies de *Aspergillus* que en la Unidad de Quemados. La carga fúngica y la diversidad de especies dentro de las salas fueron mayores en los ambientes de especies. Se aislaron 96 cepas de *Aspergillus*, de las cuales se identificaron 12 especies. Destacaron por su alta frecuencia *Aspergillus sydowii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* y *Aspergillus parasiticus*. Se aisló *Aspergillus fumigatus* de ambas salas, especie considerada inaceptable en ambientes internos.

Conclusiones: *Aspergillus* se aisló con una alta frecuencia en estas salas. Muchas de estas especies son de interés en salud pública por ser potenciales patógenos. El control y muestreo del aire es el eje en la prevención de estas infecciones.

© 2013 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aspergillus species in hospital environments with pediatric patients in critical condition

A B S T R A C T

Background: *Aspergillus* is a group of opportunistic fungi that cause infections, with high morbimortality in immunosuppressed patients. *Aspergillus fumigatus* is the most frequent species in these infections, although the incidence of other species has increased in the last few years.

Aims: To evaluate the air fungal load and the diversity of *Aspergillus* species in hospitals with pediatric patients in critical condition.

Methods: The Intensive Care Unit and Burns Unit of a pediatric hospital were sampled every 15 days during the autumn and spring seasons. The air samples were collected with SAS Super 100® and the surface samples were collected by swab method.

Results: The UFC/m³ counts found exceeded the acceptable levels. The UFC/m³ and the diversity of *Aspergillus* species found in the Intensive Care Unit were higher than those found in the Burns Unit. The fungal load and the diversity of species within the units were higher than those in control environments. The use of both methods –SAS and swab– allowed the detection of a higher diversity of species, with

Keywords:

Aspergillus

Hospital environment

Environmental monitoring

Surveillance

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariana.f19@hotmail.com (M. Fernández).

96 strains of *Aspergillus* being isolated and 12 species identified. The outstanding findings were *Aspergillus sydowii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* and *Aspergillus parasiticus*, due to their high frequency. *Aspergillus fumigatus*, considered unacceptable in indoor environments, was isolated in both units.

Conclusions: *Aspergillus* was present with high frequency in these units. Several species are of interest in public health for being potential pathogenic agents. Air control and monitoring are essential in the prevention of these infections.

© 2013 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El género *Aspergillus* tiene una amplia distribución ambiental en todo el mundo, incluso en la región antártica^{23,46}. Su importancia como agente de infecciones oportunistas, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, con alta morbilidad, es cada vez mayor debido al aumento de la población inmunodeprimida^{9,26,42,46}.

Se han descrito brotes nosocomiales de aspergilosis invasiva relacionados con actividades de restauración y construcción dentro de los hospitales o cercanas a ellos, pues durante las obras se ponen al descubierto reservorios del hongo que liberan al aire elevadas concentraciones de propágulos de dispersión^{9,46}. También se han estudiado otras formas de infección, como los sistemas de ventilación, las plantas ornamentales y las fuentes de agua, como lavabos, duchas y las zonas aledañas^{2,9,19,26,44,46,47}.

Los propágulos del género *Aspergillus* pueden permanecer en suspensión por periodos prolongados y contaminar cualquier superficie⁴⁶. El riesgo de infección está ligado a la concentración de estos propágulos en el lugar donde se encuentra el paciente. Peláez et al.³⁰ y Jensen et al.²² refuerzan esta teoría al encontrar que concentraciones elevadas de *Aspergillus* en el aire de ambientes internos se correlacionan con nuevos casos de aspergilosis invasiva.

El hongo penetra en el organismo humano principalmente por las vías respiratorias, también por la piel (si está gravemente dañada por traumatismos o heridas quirúrgicas), la córnea y el oído³¹. La eventual infección puede localizarse en la misma puerta de entrada o diseminarse pudiendo generalizarse en la mayoría de las infecciones multiorgánicas³¹. Asimismo, en los casos quemados las infecciones por *Aspergillus* son una causa importante de morbilidad. Esto se produce debido a la contaminación de la piel y fascias quemadas con propágulos del ambiente y su posterior diseminación^{4,29,31}.

El género *Aspergillus* contiene más de 250 especies²³, pero solo unas pocas son consideradas patógenas para el ser humano. *Aspergillus fumigatus* es la especie más frecuentemente aislada en infecciones oportunistas, aunque la incidencia de otras, como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*, ha aumentado en los últimos años, tanto en pacientes pediátricos como adultos^{1,6,26,31,45}.

El objetivo de este estudio fue evaluar la carga fúngica y la diversidad de especies de *Aspergillus* presentes en ambientes hospitalarios con pacientes pediátricos en estado crítico.

Materiales y métodos

En el año 2011 se realizó un muestreo ambiental en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y en la Unidad de Quemados (UQ) del Hospital Pediátrico Juan Pablo II de la ciudad de Corrientes, Argentina. Esta ciudad se encuentra ubicada en una región subtropical sin estación seca entre 58°49'25"O y 27°27'16"S.

El muestreo se programó durante los meses de otoño (marzo, abril, mayo, junio) y primavera (septiembre, octubre, noviembre, diciembre), cada 15 días, realizándose un total de 12 muestreos (6 muestras en cada estación).

La recolección de los propágulos fúngicos del aire se realizó con el colector Surface Air System (SAS) Super 100® (International PBI). En todos los muestreos se siguió un diseño diagonal recolectando en 5 puntos, uno en cada extremo de las salas y otro central³⁶.

Con el fin de comparar tanto la carga como la diversidad fúngica, se muestreó el ambiente inmediato a la puerta de acceso de cada sala, que se consideró como ambiente control o blanco (BI). Las muestras se tomaron después de la limpieza habitual de las salas. El SAS se colocó a 1,50 m del suelo y el flujo de aire tomado en cada muestra fue de 200 l. Como medio de impacto se utilizó agar patata dextrosa con cloranfenicol 250 mg/l (APD/ATB), en placas de Petri de 9 mm.

Por otro lado, mediante el método del hisopo³⁶ se tomaron muestras de la superficie de las mesas y del equipamiento de control médico presentes en las salas. En el mismo momento del muestreo se realizó la siembra por estrías en placas de Petri de 9 mm con medio APD/ATB.

Todos los muestreos se realizaron simultáneamente por los 2 métodos.

Todas las placas de cultivo se incubaron a 28 °C durante 7 días con observaciones diarias a partir de las 48 h. El recuento de las unidades formadoras de colonias por placa (UFC/placa) se realizó a las 72 h y se extrapoló a unidades formadoras de colonias por metro cúbico (UFC/m³), según las instrucciones del fabricante.

Cada especie se contabilizó una sola vez en cada uno de los 12 muestreos, no importando si se repetía en la misma placa o aparecía en todas las placas de muestreo.

Las colonias con características macroscópicas y microscópicas compatibles con especies de *Aspergillus* fueron aisladas a 25 °C en agar Czapek-Dox (Merck, Alemania) y en agar extracto de malta para la identificación de la especie mediante claves taxonómicas^{21,24,32}.

La correlación estadística de variables discretas se estudió mediante el test de la t de Student y la prueba de Chi cuadrado, considerándose un nivel de significación de p < 0,05. Se trabajó con el programa Epi Info™ versión 6 (Merck).

Resultados

En la UTI se realizaron los 12 muestreos. En el tercer muestreo de primavera el desarrollo invasivo de *Chrysonilia sitophila* en todas las placas impidió la identificación de otros hongos, pero sí fue posible realizar el recuento de colonias.

En la UQ se realizaron 9 muestreos. Durante la estación de primavera, la clausura del quirófano de la UQ por disposiciones internas del hospital impidió la realización de los 3 últimos muestreos. En el segundo y quinto muestreo de otoño el desarrollo invasivo de *Chrysonilia sitophila* en todas las placas impidió la identificación de otros hongos, pero sí fue posible realizar el recuento de colonias.

La variación de los recuentos promedio de UFC/m³, obtenidos en cada ambiente durante los meses de otoño y primavera, se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente.

En la UQ, el recuento promedio de UFC/m³ en otoño fue de 10,28, y en primavera, de 14,43. No se observó diferencia significativa

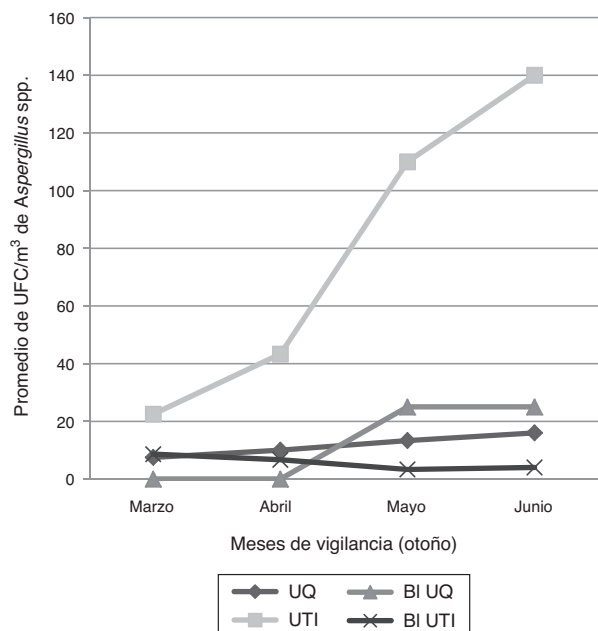


Figura 1. Variación del recuento de colonias de *Aspergillus* en el muestreo de otoño. BI UQ: ambiente control de la Unidad de Quemados (aire); BI UTI: ambiente control de la Unidad de Terapia Intensiva (aire); UQ: Unidad de Quemados (aire); UTI: Unidad de Terapia Intensiva (aire).

entre estos recuentos. En el BI de esta sala el recuento promedio de UFC/m³ en otoño fue de 8,33, y en primavera, de 3,33. No se observó diferencia significativa entre los recuentos de la UQ y el BI en ambas estaciones.

En la UTI, el recuento promedio de UFC/m³ en otoño fue de 58,61, y en primavera, de 51,66. No se observó diferencia significativa entre estos recuentos. En el BI de esta sala el recuento promedio de UFC/m³ en otoño fue de 6,20, y en primavera, de 11,66. Sí se

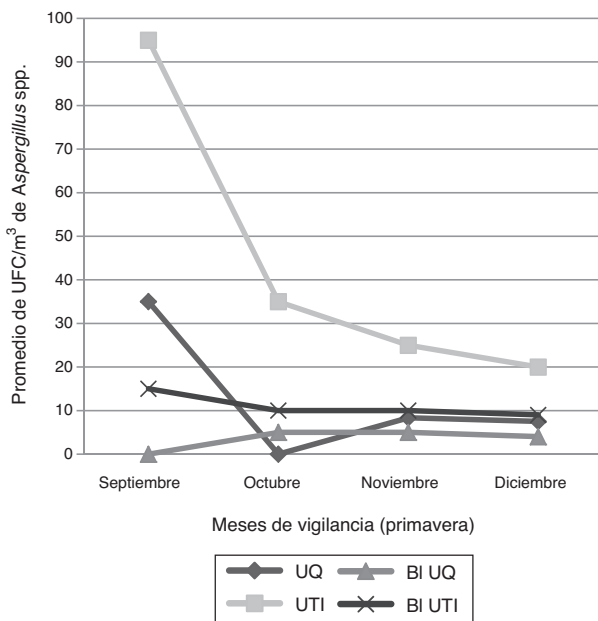


Figura 2. Variación del recuento de colonias de *Aspergillus* en el muestreo de primavera. BI UQ: ambiente control de la Unidad de Quemados (aire); BI UTI: ambiente control de la Unidad de Terapia Intensiva (aire); UQ: Unidad de Quemados (aire); UTI: Unidad de Terapia Intensiva (aire).

encontró diferencia significativa entre los recuentos promedios de la UTI y el BI en ambas estaciones.

Considerando el aire y las superficies de ambas salas y del BI se aislaron 96 cepas de *Aspergillus*, de las cuales se identificaron 12 especies. La distribución por unidad y por estación se indican en la [tabla 1](#), y la distribución por el BI se muestra en la [tabla 2](#).

Discusión

Diversas características facilitan que el género *Aspergillus* afecte al ser humano, entre ellas su ubicuidad y el pequeño tamaño de los conidios, que favorece tanto la dispersión como el acceso a las vías respiratorias; otras características son la capacidad de muchas de sus especies de crecer a 37 °C, adherirse a superficies epiteliales o invadir vasos sanguíneos⁴⁶. Asimismo, la presencia de *Aspergillus* en el ambiente es extremadamente variable y en ocasiones sus propágulos pueden persistir durante meses^{40,46}. Por estas razones, diversos autores coinciden en que los casos de aspergilosis nosocomial pueden ser atribuidos a la transmisión aérea desde fuentes ambientales, y que los pacientes en riesgo no deben ser expuestos a los propágulos de *Aspergillus*, siendo el muestreo del aire el eje fundamental para prevenir infecciones oportunistas que hongos^{22,30,37,40}.

Para obtener una información fidedigna se recomienda la utilización de métodos de muestreo combinados³⁶. En nuestro estudio, la aplicación conjunta del método del hisopo y del SAS permitieron la detección de una mayor diversidad de especies, a diferencia de lo que se hubiera observado empleando estas técnicas por separado. Esto confirma que no es posible recoger y evaluar todos los componentes de la biota fúngica de un ambiente interno utilizando un único método.

Este muestreo se programó en las estaciones de otoño y primavera porque en el nordeste argentino, en general, son los periodos más y menos lluviosos, respectivamente. Estudios realizados en el aire exterior de las ciudades de Corrientes y Resistencia (Argentina) mostraron que la mayor densidad fúngica ocurre en el periodo menos lluvioso¹⁴. Esto concuerda con lo publicado por otros autores, que relacionan la variación estacional de la densidad fúngica con parámetros meteorológicos^{14,18}. En la estación más seca (en nuestro caso, la primavera) los vientos actúan sobre el suelo seco, levantando polvo y dispersando con él los propágulos¹⁸.

Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas en el número de aislamientos obtenidos en otoño y primavera, en ambas salas estudiadas ([tabla 1](#)). Si bien la biota aérea de las salas hospitalarias debería ser independiente de la exterior, esto podría estar relacionado con que en el año que se realizó el presente estudio no hubo diferencia entre los milímetros de lluvia registrados en otoño y en primavera⁴³.

En ambas salas se observó una disminución de las UFC/m³ a principios del otoño y finales de la primavera, lo que coincidía con la mayor temperatura ambiente exterior. Por otro lado, se observó un aumento de las UFC/m³ a finales del otoño y comienzo de la primavera, lo que coincidía con la disminución de la temperatura ambiente opuestas a los publicados por otros autores, que encuentran mayores recuentos a medida que aumenta la temperatura, alcanzando el máximo en verano y el mínimo en invierno^{27,34,41}. Es importante considerar que la interpretación de los resultados de muestreos de aire y la comparación de datos de la literatura aeromicrobiológica frecuentemente es problemática por una multiplicidad de estudios, entre ellos la interacción estacional, la diferencia horaria en un mismo día, las fluctuaciones de temperatura, humedad relativa, dirección y velocidad del viento, sin dejar de considerar las diferencias metodológicas.

Tabla 1
Frecuencia de especies de *Aspergillus* aisladas en el aire y superficies de ambas salas, discriminadas por estación

Especies	Unidad de Quemados				F (%)	Unidad de Terapia Intensiva				F (%)
	Otoño		Primavera			Otoño		Primavera		
	UQ	Sup	UQ	Sup		UTI	Sup	UTI	Sup	
<i>Aspergillus clavatus</i>		1			3,84					0
<i>Aspergillus fumigatus</i> complex	1	4	1	1	26,93	2				3,92
<i>Aspergillus fumigatus</i> complex	1				3,84	3				5,88
<i>Aspergillus nidulans</i> complex					0		1			1,96
<i>Aspergillus niger</i> complex	2	4		1	26,93	5	2	3	5	29,42
<i>Aspergillus ochraceus</i>				1	3,84	2		2		7,84
<i>Aspergillus parasiticus</i>	1				3,84		1		1	3,92
<i>Aspergillus sydowii</i>	3		1		23,09	4	2	6	1	25,50
<i>Aspergillus terreus</i> complex			1	1	7,69	2		2	1	9,80
<i>Aspergillus ustus</i> complex					0			2		3,92
<i>Aspergillus versicolor</i> complex					0	2				3,92
<i>Aspergillus unguis</i>					0			2		3,92
Total ambiente	8	9	5	4		20	6	17	8	
Total estación		17		9			26		25	
Total Unidad			26					51		

F: frecuencia total de especies aisladas en el aire y superficies de cada Unidad; Sup: superficie; UQ: Unidad de Quemados (aire); UTI: Unidad de Terapia Intensiva (aire).

Pocas publicaciones enfatizan sobre el recuento de UFC/m³ admisible para las especies de *Aspergillus*. Estos valores varían según el tipo de sala y la presencia o no de sistemas de filtrado de aire. En salas protegidas con filtros especiales el recuento de UFC/m³ debe ser de 0^{5,37}. En ambientes no protegidos los valores admisibles varían según los autores. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica^{5,37} indican que el recuento de UFC/m³ admisible para especies de *Aspergillus* no debe ser mayor de 5 UFC/m³; según Morris et al.²⁸ y Bouza et al.⁷ puede aceptarse entre 10–25. En la Argentina no hay criterios establecidos al nivel institucional sobre los rangos a considerar como admisibles.

Es importante destacar que la UQ y la UTI monitorizadas carecían de sistemas de filtración de aire, por lo que los valores obtenidos en la UQ podrían ser aceptables según lo establecido por Bouza et al., pero no para la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Por el contrario, los recuentos de UFC/m³ para *Aspergillus* obtenidos en la UTI superaron considerablemente dichos parámetros.

En la UTI se encontró una mayor cantidad de UFC/m³ y una mayor diversidad de especies de *Aspergillus* que en la UQ, en ambas estaciones. Esto podría deberse a que en la UQ las medidas para el aislamiento de los pacientes son más estrictas, y que en la UTI muestreada el sistema de ingreso a la sala es menos restringido. Otro factor favorecedor de esta mayor concentración de hongos en el aire de la UTI podría ser que en el centro de sala se encuentran el sector de enfermería, el cual cuenta con lavabos, considerados una fuente de dispersión de propágulos^{2,19,44,46}.

En la UTI, tanto la carga fúngica como la diversidad de especies encontradas dentro de la sala durante todos los meses de muestreo fueron mayores que en el BI en ambas estaciones. Este es un

resultado inverso al esperado y probablemente se deba a la humedad generada por las pilas de lavado, los nebulizadores y los respiradores de asistencia mecánica, y al mal funcionamiento del sistema acondicionador de aire en ese momento.

A. niger, *A. flavus* y *A. sydowii* fueron las especies más frecuentes en la UQ, seguidas por *A. terreus*. En la UTI las más frecuentes fueron *A. niger* y *A. sydowii*, seguidas por *A. terreus* y *Aspergillus ochraceus*. Estos resultados son diferentes a lo descrito por otros autores, que aíslan *A. fumigatus* con mayor frecuencia que las otras especies del género^{3,6,33}. Todas estas especies han sido descritas como agentes pediátricos de infección fúngica nosocomial, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, siendo la aspergilosis invasiva la más frecuente y con una alta tasa de morbimortalidad^{12,20–22,25,26,30,35}.

A. sydowii es un hongo mesófilico, saprofito del suelo y queratinolítico. También ha sido descrito como agente de queratomicosis y onicomomicosis²¹. Su alta frecuencia en ambas salas podría estar relacionada con su capacidad de colonizar fibra de algodón, madera, plásticos y otros materiales¹⁶.

A. niger se encontró con una frecuencia similar a la obtenida en otros estudios realizados en hospitales de Venezuela¹¹ y Colombia⁹, pero con mayor frecuencia que la obtenida en estudios realizados en hospitales de Estados Unidos³ y de Austria⁶. Este hongo ha sido encontrado como agente de infecciones invasivas en pacientes pediátricos severamente inmunosuprimidos^{8,31,38,39}. Usualmente se aísla de áreas tropicales, donde causa infecciones superficiales como otitis externas y onicomomicosis^{10,17,38,39}.

A. terreus ha sido aislado con una frecuencia mayor a la informada por otros hospitales del mundo^{6,9}. Este hongo es un patógeno emergente cuya incidencia, especialmente en la aspergilosis invasiva, está en aumento. *A. terreus* es un preocupante oportunista debido a su resistencia *in vitro* a la anfotericina B, uno de los

Tabla 2
Frecuencia de especies de *Aspergillus* aisladas en el aire del ambiente control, discriminadas por estación

Especies	Unidad de Quemados		Unidad de Terapia Intensiva	
	Otoño	Primavera	Otoño	Primavera
<i>Aspergillus flavus</i> complex			1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i> complex			1	1
<i>Aspergillus niger</i> complex	2		2	1
<i>Aspergillus parasiticus</i>	2			
<i>Aspergillus sydowii</i>	2	2		
<i>Aspergillus ustus</i> complex				2
<i>Aspergillus versicolor</i> complex			1	
Total estación	6	2	5	6
Total ambiente control	8		11	

pocos antifúngicos disponibles para la administración en pacientes pediátricos^{3,6,9,26}.

La presencia de *A. flavus* en ambas salas es un factor de riesgo, ya que es el segundo agente causal de aspergilosis invasiva y una de las especies más frecuentemente implicadas en aspergilosis de la piel, la mucosa oral y los tejidos subcutáneos^{12,20}.

A. fumigatus es la principal especie causante de colonización fúngica e infección invasiva^{23,34}. Esta especie fue aislada en aire de ambas salas, pero con baja frecuencia, incluso en comparación con otras especies del género aisladas. De todas maneras, la sola presencia de *A. fumigatus*, sea cual fuere su frecuencia, incluso en ambientes no protegidos, y más aún en salas con pacientes de alto riesgo, se considera inaceptable¹⁵.

Aunque se cree que el estado inmunológico del huésped es la principal causa para que la infección tenga lugar, la carga fúngica aérea y su fluctuación en el ambiente hospitalario influyen directamente en la incidencia de infecciones fúngicas adquiridas en un hospital^{13,30,37,47}.

Aspergillus mostró una alta prevalencia en las salas hospitalarias estudiadas, teniendo especial importancia aquellas especies de interés en salud pública por ser potenciales patógenos nosocomiales. Estos valores resultan alarmantes y determinan la necesidad de establecer un plan de acción preventivo. Una de las estrategias es evitar el contacto del enfermo con los propágulos fúngicos, ya sea de *Aspergillus* o de otros géneros de hongos filamentosos³⁷. Para ello, en los casos en que no se cuenta con sistemas de filtración de aire, se hace necesario planificar e implementar medidas de control higiénico, como desinfección adecuada de las áreas críticas, mantenimiento adecuado y frecuente de los acondicionadores de aire, control de fuentes alternativas de contaminación y muestreo periódico del aire.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Alberto J. Roemmers.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Abarca ML. Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial. Rev Iberoam Micol. 2000;17:579–84.
2. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, Mouton RP, Rex JH, Monson TP, et al. Pathogenic *Aspergillus* species recovered from a hospital water system: A 3-year prospective study. Clin Infect Dis. 2002;34:780–9.
3. Baddley JW, Pappas PG, Smith AC, Moser SA. Epidemiology of *Aspergillus terreus* at a university hospital. J Clin Microbiol. 2003;41:5525–9.
4. Ballard J, Edelman L, Phil M, Saffle J, Sheridan R, Kagan R, et al., Multicenter Trials Group, American Burn Association. Positive fungal cultures in burn patients: A multicenter review. J Burn Care Res. 2008;29:213–21.
5. Barrios JL, Delgado-Iribarren García-Campero A, Ezpeleta Baquedano C. Control microbiológico ambiental. En: Cercenado E, Cantón R, editors. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 42. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2012. p. 1–13.
6. Blum G, Perkhofor S, Grif K, Mayr A, Kropshofer G, Nachbauer D, et al. A 1-year *Aspergillus terreus* surveillance study at the University Hospital of Innsbruck: Molecular typing of environmental and clinical isolates. Clin Microbiol Infect. 2008;14:1146–51.
7. Bouza E, Peláez T, Pérez-Molina J, Marín M, Alcalá L, Padilla B, et al. Demolition of a hospital building by controlled explosion: The impact on filamentous fungal load in internal and external air. J Hosp Infect. 2002;52:234–42.
8. Burgos A, Zaooutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: A multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. Pediatrics. 2008;121:1286–94.
9. Cárdenas MX, Cortes JA, Parra CM. Presencia de *Aspergillus* spp. en áreas de riesgo en pacientes trasplantados en un hospital de Aspergilosis. Rev Iberoam Micol. 2008;25:232–6.

10. Cavallera E, Asbati M. Onicomycosis por hongos filamentosos no dermatofitos. Dermatol Venez. 2006;1:4–10.
11. Centeno S, Machado S. Evaluación de la microfiora aérea en las áreas críticas del hospital principal de Cumaná, Estado Sucre, Venezuela. Invest Clin [revista electrónica]. 2004;45:137–44 [consultado 6 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0535-51332004000200005&lng=es&nrm=iso>
12. Cruz R, Barthel M, Piontelli E, Fernández G. Reportes clínicos. Infección rinosinusal probada por *Aspergillus flavus* y probable infección pulmonar por *Emicella nidulans* en pacientes inmunodeprimidos. Bol Micol. 2005;20:109–15.
13. Ekhaïse FO, Ogboghodo BI. Microbiological indoor and outdoor air quality of two major hospitals in Benin City, Nigeria. Sierra Leone J Biomed Res. 2011;3:169–74.
14. Esquivel P, Mangiaterra M, Giusiano G, Sosa MA. Microhongos anemófilos ambientales en dos ciudades del nordeste argentino. Bol Micol. 2003;18:21–8.
15. Exposure guidelines for residential indoor air quality. Ottawa, Canada: Department of National Health and Welfare; 1987.
16. Fog Nielsen K. Mould growth building materials secondary metabolites, mycotoxins and biomarkers. Lyngby: Biocentrum-DTU Technical University of Denmark; 2002.
17. García-Martos P, Domínguez I, Marín P, Linares M, Mira J, Calap J. Onicomycosis por hongos filamentosos no dermatofitos en Cádiz. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2000;18:319–24.
18. Guinea J, Peláez T, Alcalá L, Bouza E. Outdoor environmental levels of *Aspergillus* spp. conidia over a wide geographical area. Med Mycol. 2006;44:349–56.
19. Hedayati MT, Mayahi S, Movahedi M, Shokohi T. Study on fungal flora of tap water as a potential reservoir of fungi in hospitals in Sari city, Iran. J Mycol Med. 2011;21:10–4.
20. Hedayati MT, Pasqualotto AC, Warn PA, Bowyer P, Denning DW. *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. Microbiology. 2007;153:1677–92.
21. Hoog G, Guarro J. En: Baarn and Delft, ditors. Atlas of clinical fungi. 2.ª ed. The Netherlands: Centraalbureau voor Schimmelcultures; 2000.
22. Jensen J, Guinea J, Torres-Narbona M, Muñoz P, Peláez T, Bouza E. Post-surgical invasive aspergillosis: An uncommon and under-appreciated entity. J Infect. 2010;60:162–7.
23. Klich MA. Health effects of *Aspergillus* in food and air. Toxicol Ind Health. 2009;25:657–67.
24. Klich MA, Pitt JI. A laboratory guide to common *Aspergillus* species and their teleomorphs. Reprinted. Australia: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Division of Food Processing; 1988.
25. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Aspergilosis. En: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, editors. Flórida. Pensilvania: Lea & Febiger; 1992. p. 201–47.
26. Lass-Flörl C, Rath PM, Niederwieser D, Kofler G, Würzner R, Kreuzer A, et al. *Aspergillus terreus* infections in haematological malignancies: Molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants. J Hosp Infect. 2000;46:31–5.
27. Liao CM, Luo WC, Chen SC, Chen JW, Liang HM. Temporal/seasonal variations of size-dependent airborne fungi indoor/outdoor relationships for a wind-induced naturally ventilated airspace. Atmos Environ. 2004;38:4415–9.
28. Morris G, Kokki MH, Anderson K, Richardson MD. Sampling of *Aspergillus* spores in air. J Hosp Infect. 2000;44:81–92.
29. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, Jones JA, Kimb SH, et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. Burns. 2008;110:8–112.
30. Peláez T, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Giannella M, Klaassen CHW, et al. Outbreak of invasive aspergillosis after major heart surgery caused by spores in the air of the Intensive Care Unit. Clin Infect Dis. 2012;54:24–31.
31. Binsidós G. Importancia actual de la aspergilosis. En: Pontón J, editor. Guía de bolsillo de la Aspergilosis invasora. Bilbao, España: Revista Iberoamericana de Micología/Asociación Española de Micología; 2003. p. 3–6.
32. Raper KB, Fennel DJ, editors. The genus *Aspergillus*. Baltimore, MD: The Williams & Wilkins Co.; 1965.
33. Rath PM, Ansorg R. Value of environmental sampling and molecular typing of aspergilli to assess nosocomial sources of aspergillosis. J Hosp Infect. 1997;37:47–53.
34. Ren P, Jankun TM, Leaderer BP. Comparisons of seasonal fungal prevalence in indoor and outdoor air in house dusts of dwellings in one Northeast American country. J Expo Anal Environ Epidemiol. 1999;9:560–8.
35. Rippon JW. Aspergilosis. En: Tratado de Micología Médica. 3.ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1988. p. 668–703.
36. Rojas T, Martínez E, Aira M, Almaguer M. Aeromicota de ambientes internos: Comparación de métodos de muestreo. Bol Micol. 2008;23:67–73.
37. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer Barbera E, et al. Recomendaciones sobre la prevención de la infección fúngica invasora por hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:172, e1–21.
38. Salim R, Runco R. Aspergillus sinusol no invasiva por *Aspergillus parviticus* en niño inmunocomprometido. Bol Micol. 2008;23:1–7.
39. Schuster E, Dunn-Coleman N, Frisvad J, van Dijk P. On the safety of *Aspergillus niger*-A review. Appl Microbiol Biotechnol. 2002;59:426–35.
40. Servicio Meteorológico Nacional [página en Internet] [actualizada 5 Feb 2012; consultada 10 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.smn.gov.ar/?mod=pron&id=4&provincia=Chaco&ciudad=Resistencia#>
41. Steinbach WJ. New findings and unique aspects in pediatric aspergillosis. Med Mycol. 2005;43:261–5.
42. Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. Clin Microbiol Infect. 2010;16:1321–7.

43. Tormo-Molina R, Gonzalo-Garijo MA, Fernández-Rodríguez S, Silva-Palacios I. Monitoring the occurrence of indoor fungi in a hospital. *Rev Iberoam Micol.* 2012;29:227–34.
44. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect.* 2006;63:246–54.
45. Warris A, Gaustad P, Meis JF, Voss A, Verweij PE, Abrahamsen TG. Recovery of filamentous fungi from water in a paediatric bone marrow transplantation unit. *J Hosp Infect.* 2001;47:143–8.
46. Warris A, Klaassen CH, Meis JF, de Ruiter MT, de Valk HA, Abrahamsen TG, et al. Molecular epidemiology of *Aspergillus fumigatus* isolates recovered from water, air, and patients shows two clusters of genetically distinct strains. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4101–6.
47. Warris A, Voss A, Verweij PE. Hospital sources of *Aspergillus* species: New routes of transmission? *Rev Iberoam Micol.* 2001;18:156–62.