
Vigilancia y control de las infecciones originadas por gérmenes oportunistas: aspergilosis

Surveillance and control of infections caused by opportunist germs: aspergillosis

J. Gost¹, B. Bermejo¹, M. Rivero², M.J. Espatolero³, I. Polo⁴, J. Sáinz de Murieta⁵

RESUMEN

Las infecciones por gérmenes oportunistas, cuyo hábitat natural es el medio ambiente, han adquirido en las dos últimas décadas una mayor relevancia. No obstante, y como ocurre en las infecciones originadas por *Aspergillus spp.*, su diagnóstico es muy difícil y en ocasiones solo puede ser confirmado por hallazgos histológicos y/o anatomopatológicos. Desde el punto de vista epidemiológico, resulta en ocasiones problemático dilucidar con seguridad el origen comunitario o nosocomial de la infección.

Como consecuencia de su nicho ecológico son gérmenes de una gran ubicuidad y su mecanismo de transmisión se encuentra muy ligado a los sistemas de ingeniería hospitalaria (aire acondicionado en el caso de infecciones por *Aspergillus spp.*). Ello implica que las medidas preventivas dependan fundamentalmente de actuaciones de diseño y de mantenimiento de dichos sistemas, tal y como se expone detalladamente en el capítulo de "Minimización de riesgos biológicos asociados a la infraestructura hospitalaria".

En este capítulo se revisan los aspectos principales relativos a la epidemiología de la infección por *Aspergillus spp.*; asimismo se efectúa una revisión de la evidencia científica existente en las áreas de vigilancia y control, detallando las pautas de actuación aconsejadas. En aquellas actuaciones en las cuales no existe unanimidad de criterio entre las diferentes escuelas se explicitan las alternativas existentes.

ABSTRACT

Infections by opportunist germs, whose natural habitat is the environment, have acquired greater relevance in the last two decades. Nonetheless, and as happens with infections caused by *Aspergillus spp.*, their diagnosis is very difficult and on occasion can only be confirmed by histological and/or anatomopathological findings. From an epidemiological point of view, it can on occasion be problematical to determine with certainty whether the origin of the infection is a community or nosocomial one.

As a result of their ecological niche, these are highly ubiquitous germs and their transmission mechanism is closely connected to the hospital engineering systems, (air conditioning in the cases of infection by *Aspergillus spp.*). This implies that preventive measures basically depend on the activities of designing and maintaining such systems, as is set forth in detail in the chapter "Minimisation of biological risks associated with hospital infrastructure".

In this chapter a review is made of the principal aspects relating to the epidemiology of infection by *Aspergillus spp.*; similarly, a review is made of existing scientific evidence in the areas of surveillance and control and the guidelines for recommended actions are detailed. Regarding those actions, concerning which there is no unanimity of criteria amongst the different schools, the existing alternatives are explained.

ANALES Sis San Navarra 2000, 23 (Supl. 2): 185-192.

1. S. de Medicina Preventiva y Gestión de la Calidad. Hospital de Navarra. Pamplona
2. S. de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino. Pamplona
3. S. de Medicina Preventiva y Gestión de la Calidad. Hospital Virgen del Camino. Pamplona
4. S. de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Tudela
5. S. de Medicina Interna. Hospital García Orcoyen. Estella

Correspondencia:

Javier Gost Garde
Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de la Calidad
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 948 422195
jgostgar@cfn Navarra.es

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por gérmenes oportunistas, cuyo hábitat natural es el medio ambiente, han adquirido en las dos últimas décadas una mayor relevancia. Conforme han ido evolucionando los medios diagnósticos y su disponibilidad va siendo habitual en los centros hospitalarios (vg. antigenuria para *Legionella pneumophila serogrupo 1*) su incidencia es mayor que en la que en un principio se suponía. No obstante, y como ocurre en las infecciones originadas por *Aspergillus spp*, su diagnóstico es muy difícil y en ocasiones sólo puede ser confirmado por hallazgos histológicos y/o anatomopatológicos. Las infecciones producidas por ambos tipos de gérmenes tienen con carácter general la característica de afectar prioritariamente a pacientes con algún tipo de inmunodepresión.

La investigación epidemiológica puede resultar muy compleja, y en ocasiones resulta problemático dilucidar con seguridad el origen comunitario o nosocomial de la infección.

Como consecuencia de su nicho ecológico son gérmenes de una gran ubicuidad y su mecanismo de transmisión se encuentra muy ligado a los sistemas de ingeniería hospitalaria (aire acondicionado en el caso de infecciones por *Aspergillus spp*; sistemas de abastecimiento de agua, particularmente la caliente, y refrigeración en el caso de infecciones por *Legionella spp*). Ello implica que las medidas preventivas dependan fundamentalmente de actuaciones de diseño y de mantenimiento de dichos sistemas tal y como se expone detalladamente en el capítulo de "Minimización de riesgos biológicos asociados a la infraestructura hospitalaria".

ASPERGILOSIS NOSOCOMIAL

Desde hace más de dos décadas son cada vez más numerosos los casos de infecciones hospitalarias producidas por hongos^{1,2}. Aunque al comienzo se creyó que tenían una escasa repercusión clínica se ha evidenciado que presentan una elevada letalidad. Si bien la mayor incidencia de infecciones hospitalarias de etiología fúngica sigue correspondiendo a *Candida spp*, otras especies están adquiriendo cada

vez mayor relevancia. En este sentido, el *Aspergillus fumigatus* se ha convertido en uno de los patógenos oportunistas más importantes en los países desarrollados^{3,4}, produciendo cuadros neumónicos muy graves o fatales que eran desconocidos hace tan solo veinte años. Este hecho se relaciona con el progresivo incremento de pacientes con inmunodeficiencias, ya sean adquiridas (SIDA) o terapéuticas⁵ (trasplante de médula ósea, pacientes oncológicos, transplantados de órganos sólidos, diálisis, etc.), así como los sometidos a intervenciones complejas de larga duración^{6,9}. En una reciente revisión retrospectiva realizada en nuestro medio¹⁰ el número de pacientes sin neutropenia o inmunodepresión severa fue superior al que se cita habitualmente.

EPIDEMIOLOGÍA

Reservorio

El *Aspergillus spp* es un hongo saprofito que posee una gran ubicuidad. Sus esporas pueden persistir en el medio ambiente durante largo tiempo. El *A. fumigatus* es el responsable de la mayoría de las infecciones, aun cuando también se han documentado casos por *A. favus*, *A. terreus*¹¹ y otros. El análisis del medio ambiente hospitalario pone de manifiesto que la presencia de *Aspergillus* es extremadamente variable y que en ocasiones las esporas pueden persistir durante meses. El aislamiento de la misma especie en el medio y en el paciente es altamente sugestivo de infección hospitalaria^{12,13}.

La presencia de esporas no sólo es debida a la contaminación de los sistemas de ventilación sino también a la presencia de otros factores ambientales, tales como la realización de obras y/o movimiento de tierras en las cercanías del hospital, plantas, etc.^{14,15}

Mecanismo de transmisión

El principal mecanismo de transmisión es por vía aérea, por lo que la localización será fundamentalmente pulmonar, aun cuando pueden existir otras vías (contacto cutáneo-mucosa, hematógena, etc.), habiéndose incluso descrito la transmi-

sión a partir de órganos transplantados de un donante infectado subclínicamente¹⁶.

Personas susceptibles

Riesgo muy elevado

– Granulocitopenia severa (< 1000 neutrófilos/mm³ durante dos semanas o < 100 neutrófilos/mm³ durante una semana).

Riesgo elevado

– Pacientes inmunodeprimidos: transplantados de órganos sólidos, oncológicos, hematológicos, HIV, etc. Asimismo deben considerarse pacientes inmunodeprimidos a aquéllos que han recibido en el mes anterior o están recibiendo corticoides (dosis equivalentes o superiores a 10 mgrs/día de prednisona)¹⁰.

Otros factores intrínsecos predisponentes

– Pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas complejas de larga duración, con procesos pulmonares crónicos (EPOC, etc.).

Factores medio-ambientales predisponentes

– Realización de actividades de reparación/construcción en el edificio o en sus proximidades.

– Existencia de reservorios de esporas en los sistemas y conductos de ventilación (contaminados con polvo, excremento de pájaros, etc.), superficies horizontales de acceso difícil (v.g. encima de las lámparas...)

Tipo de presentación

En casos aislados o brotes epidémicos.

CLÍNICA

Formas clínicas

Se han descrito cuatro formas principales de aspergilosis invasiva (AI)¹⁷. La más frecuente es la pulmonar; en los pacientes con SIDA predomina la traqueobronquitis y la obstrucción bronquial; asimismo están descritas formas de rinosinusitis invasiva y finalmente formas diseminadas, afectando al cerebro, corazón y otros órganos (piel, riñones, etc.)¹⁸⁻²¹. La mortalidad de la

aspergilosis nosocomial es muy elevada, especialmente en los pacientes sometidos a trasplante de médula alogénica, siendo en casi todas las series publicadas superior al 95%.

Diagnóstico

El diagnóstico de aspergilosis invasiva es muy difícil, especialmente en sus primeros estadios. En ocasiones el diagnóstico es tan sólo de presunción y en otros casos puede ser un hallazgo post-mortem sin sospecha clínica previa. Por lo que respecta a la forma neumónica deberá sospecharse su presencia en todo paciente granulocitopénico, febril, en el que aparezca un infiltrado pulmonar, y se aprecia crecimiento en esputo de *Aspergillus spp*, aun cuando persisten dudas acerca de la significación de los cultivos positivos de *Aspergillus*²² (colonización vs. infección). La reciente aparición de un test de laboratorio para la determinación de antígeno en suero mediante ELISA puede contribuir al diagnóstico de estos procesos²³.

Definición de caso

Dado que no existe un consenso para establecer el diagnóstico de AI es frecuente encontrar en la literatura términos como “altamente probable”, “posible”, “sospechoso”, etc. variando la definición de caso de unos estudios a otros. En este trabajo hemos adoptado los criterios recomendados por el Grupo de Estudio de Micosis del Instituto Americano de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID)²⁴ que la clasifican según los siguientes criterios:

Aspergilosis definitiva

– Evidencia histológica, en autopsia o biopsia, de destrucción o invasión tisular por hifas septadas y ramificadas en ángulo agudo

– En ausencia de estudio histopatológico, ante el aislamiento de *Aspergillus sp*. En una muestra de tejido habitualmente estéril, como biopsia transbronquial o punción aspirativa transtorácica, en pacientes con manifestaciones clínico-radiológicas sugestivas de infección.

Aspergilosis probable

– Es aquella que ocurre en pacientes susceptibles, que presentan manifestaciones clínico-radiológicas y cualquiera de los dos criterios siguientes: a) aislamiento de *Aspergillus spp* en al menos dos esputos o dos broncoaspirados (BAS) o b) aislamiento en cultivo de *Aspergillus spp* o evidencia de hifas septadas en el estudio histológico del líquido obtenido mediante lavado broncoalveolar (LBA).

La clasificación de un caso como comunitario o nosocomial plantea también dificultades, máxime cuando determinadas formas invasivas (v.g. las quirúrgicas) pueden tener periodos de incubación superiores a un año. En las infecciones de presentación respiratoria se ha adoptado el criterio general de considerar como infección comunitaria aquella que presenta sintomatología al ingreso o en las 72 horas siguientes al mismo; si la sintomatología comienza pasado ese periodo se considera en principio como nosocomial. En cualquier caso es conveniente realizar un estudio epidemiológico completo antes de etiquetar el origen comunitario o nosocomial de un caso (con independencia de que sea definitivo o posible).

PAUTAS DE ACTUACIÓN

Las pautas sugeridas a continuación se corresponden con la evidencia científica disponible en el momento actual y siguen, en gran medida, los documentos técnicos elaborados por el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (C.D.C.)^{25,26}. La clasificación de la evidencia corresponde a la emanada por dicho organismo.

Prevención primaria

Información

– Los profesionales que tratan a pacientes de muy alto riesgo (transplante medular con granulocitopenia), alto riesgo (inmunodeprimidos) o susceptibles (enfermedad pulmonar crónica, intervenciones quirúrgicas complejas) deben conocer los aspectos epidemiológicos básicos de la infección nosocomial por *Aspergillus spp*. Grado de evidencia: 1A.

– Las normas y procedimientos habituales de prevención de la infección nosocomial (precauciones universales, aislamientos, política de antibióticos, desinfección, etc.) deben ser conocidas y estar a disposición de todo el personal del hospital (se sugiere que toda la información relativa a las medidas de vigilancia y control de la infección nosocomial estuvieran disponibles en un archivo sólo de lectura accesible a todos los profesionales, mediante Intranet). Grado de evidencia: 1A.

Vigilancia

– Mantener una vigilancia activa en los pacientes de alto riesgo (especialmente si cursan con granulocitopenia), al objeto de detectar precozmente la aparición de cualquier síntoma y/o signo de infección y especialmente de neumonía. Grado de evidencia 1B.

– Notificar cualquier hallazgo microbiológico o histopatológico que evidencie la presencia de *Aspergillus*, aun cuando correspondan a hallazgos casuales sin manifestaciones clínicas. Grado de evidencia 1B.

– No se recomienda la realización rutinaria de cultivos nasofaríngeos en pacientes de alto riesgo.

– Realización rutinaria de controles medio-ambientales. Los autores americanos son más reacios que los europeos a realizar muestreos ambientales rutinarios^{4,27-30}. Es un problema sin resolver. No existe evidencia suficiente para aconsejar una pauta u otra y, ante la ausencia de una directriz de carácter nacional, cada servicio de salud debiera consensuar una pauta de actuación. El Servicio Vasco de Salud – Osakidetza recomienda la realización de muestreo ambiental de periodicidad mensual en los quirófanos tipo II³¹ (ver capítulo de “Minimización de riesgos biológicos”) y una recomendación similar ha sido adoptada por el INSALU³². La dificultad estriba en la interpretación de los resultados, ya que por una parte no se ha establecido una relación entre el número de conidias presentes en el aire a partir de la cual se incrementa el riesgo de padecer una AI; no existen estándares de referencia suficientemente validados; las circunstan-

cias de la toma de muestras pueden influir en los resultados³³; por otra parte es conocido el hecho de que, salvo en áreas provistas de flujo laminar, pueden detectarse la presencia de esporas en concentración variable, sin que dicha variación pueda ser achacada exclusivamente a factores estacionales o de la actividad diaria³⁴. Aun cuando la toma rutinaria de muestras ambientales puede tener un cierto carácter ejemplarizante y ser un indicador indirecto del grado de limpieza, tiene el riesgo de proporcionar una falsa sensación de seguridad y relajar el cumplimiento de las precauciones estándar básicas (lavado de manos, circulación, etc.). En caso de adoptar una sistemática de muestreo ambiental rutinario se recomienda utilizar la técnica de impacto directo de alto volumen (1000 litros) en lugar de la sedimentación en placa. El estándar más utilizado es la ausencia de hongos y la presencia de colonias < 10 ufc/m³ en las zonas que alberguen a pacientes granulocitopénicos y en quirófanos de tipo II. Grado de evidencia: Es un tema no resuelto y no existe evidencia suficiente para apoyar o desechar estas medidas.

Control

A. Evitar la entrada

Es bastante difícil al tratarse de un hongo muy ubicuo. Debe prestarse una atención particular al diseño arquitectónico en hospitales de nueva creación y a la limpieza y mantenimiento preventivo de las instalaciones en los ya construidos. Asimismo se procurará evitar la presencia en el hospital de aquellos reservorios ya conocidos (plantas, flores, etc.)

B. Minimizar el riesgo en áreas críticas

B.1. Habitaciones para pacientes inmunodeprimidos

– Se recomienda que los pacientes que presentan granulocitopenia severa (como la anteriormente descrita) se hospitalicen en habitaciones especiales que cuenten con Filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) de muy alta eficacia ($\geq 99,97\%$ para partículas de $0,3 \mu$) y presión positiva con renovaciones de aire > 6 /hora.

– El resto de medidas a adoptar se detallan en el capítulo correspondiente de

“Minimización de riesgos biológicos asociados a la infraestructura hospitalaria”

– El paciente solo saldrá de la habitación cuando sea imprescindible (v.g. realización de pruebas diagnósticas...). Llevará en todo momento mascarilla con capacidad de filtro para esporas de *Aspergillus*. Grado de evidencia: 1 B.

B.2. Bloque quirúrgico

– Se recomienda que cuenten con tres niveles de filtración: prefiltro (evita la contaminación del climatizador), filtro de alta eficacia y filtración HEPA de muy alta eficacia ($\geq 99,99\%$ para partículas de $0,3 \mu$).

– El resto de medidas a adoptar se detallan en el capítulo correspondiente de “Minimización de riesgos biológicos asociados a la infraestructura hospitalaria”.

– Grado de evidencia: 1B.

C. Muestreo microbiológico ambiental: ver apartado Vigilancia

D. Situaciones especiales: obras en el hospital.

– Colocar barreras impermeables que separen la zona de obras de la de hospitalización.

– Limitar la circulación de personas. El acceso a las obras se realizará por otro circuito diferente al de la hospitalización.

– Si fuera factible la zona de obras debería estar en presión negativa en relación con las adyacentes.

– No debe existir comunicación por los sistemas de ventilación entre la zona de obras y la de hospitalización.

– Antes de ocupar una obra remodelada o de reciente construcción debe procederse a una limpieza y desinfección exhaustiva de la misma, de acuerdo con las normas al uso del hospital.

– En caso de obras existe un mayor consenso para la realización de muestreos ambientales (nunca de superficies) en áreas crítica^{29,35}. Grado de evidencia: 1B.

Prevención secundaria

Incluyen las acciones a realizar una vez que se ha producido la notificación, confirmada o de sospecha, de un caso (Fig. 1).

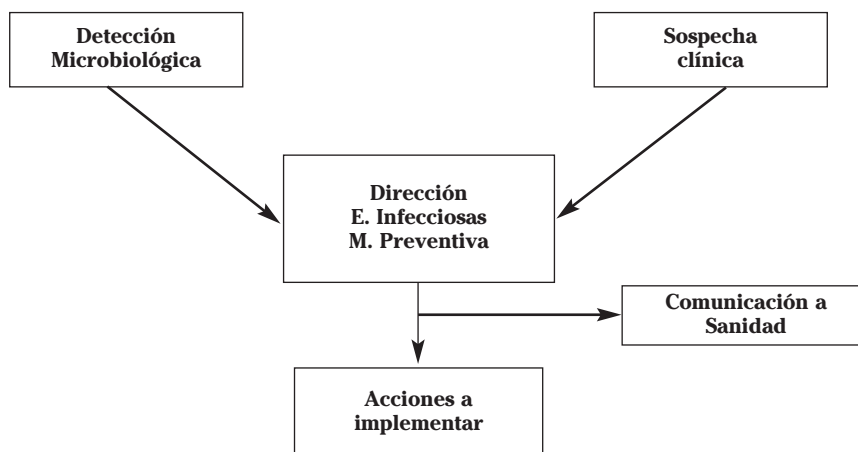


Figura 1. Actuación tras la notificación de un caso de aspergilosis.

Secuencia de actuación

La sospecha clínica y/o confirmación microbiológica debe ir seguida de una comunicación urgente a la Dirección del hospital. Simultáneamente se comunicará a la Unidad de Enfermedades Infecciosas (o a aquel Servicio/Unidad que desarrolle esa función en el hospital) para instaurar el tratamiento adecuado. Así mismo se notificará a la Unidad de Medicina Preventiva (o aquella que realice estas funciones) para realizar el correspondiente estudio epidemiológico.

Funciones

– Dirección: Coordina la actuación de los servicios y/o unidades implicadas. Coordina la información interna y externa.

– Unidad de Infecciosas: Instaure, si procede, el tratamiento del caso.

– Unidad de Medicina Preventiva: Realiza el estudio epidemiológico del caso. En su caso y conjuntamente con el Comité de Infecciones proponen a la Dirección la adopción de medidas específicas para esa situación concreta.

Acciones a realizar

– Realizar una búsqueda prospectiva y retrospectiva de otros casos

– Si no existe evidencia de nuevos casos deben mantenerse los procedimientos de vigilancia y control normalizados, aun cuando en estado de alerta.

– Si existen datos que sugieren la existencia de otros casos (anteriores o posteriores) debe hacerse un estudio medioambiental para determinar la fuente o reservorio del *Aspergillus*. Las técnicas de toma de muestra se realizarán conforme a lo indicado anteriormente.

– Si se identifica la fuente se introducirán las medidas correctoras que correspondan. En caso contrario las actuaciones quedan limitadas a revisar, reforzar y modificar, en su caso, las medidas de vigilancia y control existentes

– En los casos en que sea posible, se solicitará la realización de una tipificación molecular de los *Aspergillus* encontrados en los pacientes y en el medio ambiente, con el fin de intentar encontrar una asociación causal.

Como consecuencia de su nicho ecológico son gérmenes de una gran ubicuidad y su mecanismo de transmisión se encuentra muy ligado a los sistemas de ingeniería hospitalaria (aire acondicionado en el caso de infecciones por *Aspergillus spp*; sistemas de abastecimiento de agua, particu-

lamente la caliente, y refrigeración en el caso de infecciones por *Legionella spp*). Ello implica que las medidas preventivas dependan fundamentalmente de actuaciones de diseño y de mantenimiento de dichos sistemas, tal y como se expone detalladamente en el capítulo de "Minimización de riesgos biológicos asociados a la infraestructura hospitalaria".

BIBLIOGRAFÍA

- FRIDKIN SW, JARVIS WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 499-511.
- HENDERSON VJ, HIRVELA ER. Emerging and reemerging microbial threats. Nosocomial fungal infections. *Arch Surg* 1996; 131: 330-337.
- WILLINGER B, ASPOCK C. Hospital infection caused by *Aspergillus*. An overview of etiology and possibilities for prevention. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 338-392.
- MANUEL RJ, KIBBLER CC. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. *J Hosp Infect* 1998; 39: 95-109.
- AMBOISE-THOMAS P, GRILLOT R. A very up-to-date stage in the fate of infectious diseases: parasitic and fungal opportunistic infections. *Bull Acad Natl Med* 1995; 179: 789-800.
- SESSA A, MERONI M, BATTINI G, PITINGOLO F, GIORDANO F, MARKS M, CASELLA P. Nosocomial outbreak of *aspergillus fumigatus* infection among patients in a renal unit? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1322-1324.
- LAJONCHERE JP, FEUILHADE DE CHAUVIN M. Contamination by aspergillosis: evaluation of preventive measures and monitoring of the environment. *Pathol Biol (Paris)* 1994; 42: 718-729.
- DEROUIN F. Nosocomial invasive aspergillosis. Diagnosis, prevention and means of control integrated in a hospital setting. *Bull Acad Natl Med* 1996; 180: 859-868.
- GRILLOT R et al. *Aspergillus fumigatus*: from saprophytism to virulence phenotypic and genotypic biodiversity. *An Pharm Fr* 1996; 54: 68-72.
- RIVERO M, TORROBA L, URBIOLA E, PÉREZ C, MATEOS MC. Aspergilosis invasiva: estudio de 20 casos. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 15-20.
- CHIM CS, HO PL, YUEN ST, YUEN KY. Fungal endocarditis in bone marrow transplantation: case report and review of literature. *J Infect* 1998; 37: 287-291.
- CHAZALET V, DEBEAUPUIS JP, SARFATI J, LORTHOLARY J, RIBAUD P, SHAH P et al. Molecular typing of environmental and patient isolates of *Aspergillus fumigatus* from various hospital settings. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1494-1500.
- MOUSA HA, ALBADER SM, HASSAN DA. Correlation between fungi isolated from burn wounds and burn care units. *Burns* 1999; 25: 145-147.
- NOLARD N. Links between risks of aspergillosis and environmental contamination. Review of the literature. *Pathol Biol (Paris)* 1994; 42: 706-710.
- LOO VG, BERTRAND C, DIXON C, VITYE D, DESALIS B, MCLEAN AP et al. Control of construction associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 360-364.
- KEATING MR, GUERRERO MA, DALY RC, WALKER RC, DAVIES SF. Transmission of invasive aspergillosis from a subclinically infected donor to three different organ transplant recipients. *Chest* 1996; 109: 1119-1124.
- LATGÉ JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 310-350.
- PETERSON DL, DOMINGUEZ EA, CHANG FY, SNYDMAN DR, SINGH N. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 689-694.
- SINGER S, SINGER D, RUCHEL R, MERGERYAN H, SCHMIDT U, HARMS K. Outbreak of systemic aspergillosis in a neonatal intensive care unit. *Mycoses* 1998; 41: 223-227.
- GARRETT DO, JOCHIMSEN E, JARVIS W. Invasive aspergillus spp infections in rheumatology patients. *J Rheumatol* 1999; 26: 146-149.
- NAVABI MA, AJAMI H, AMIRGHOFRAN A, PEYRAVIAN F. *Aspergillus* endocarditis: rare but serious *Aspergillus* ball obstructing the pulmonary artery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 530-532.
- BROWN RS, LAKE JR, KATZMAN BA, ASCHER NL, SOMBERG KA, EMOND JC et al. Incidence and significance of *Aspergillus* cultures following liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 666-669.
- LATGÉ JP. Tools and trends in the detection of *Aspergillus Fumigatus*. *Cuu Top Med Mycol* 1995; 6: 245-281.
- DENNING DW, LEE JY, HOSTETLER JS, PAPPAS P, KAUFFMAN CA, DEWSNUP DH et al. NIAID Mycoses study group multicenter trial of oral Itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-144.

25. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 1997 3; 46 (RR-1): 1-79.
26. Recomendations for prevention and control of nosocomial pulmonary aspergillosis. Center for Disease Control and Prevention. Updated 28-05-98.
27. WALSH TJ, DIXON DM. Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 131-142.
28. BOCQUET P, PATRIS S, DUMARTIN C, GOTTOT S, RYKNER G, BRUCKER G. The epidemiological surveillance network for nosocomial invasive aspergillosis of the Assistance Publique Hopitaux, Paris. *CHU, Reims. Ann Med Interne (Paris)* 1995; 146: 79-93.
29. PAUGAM A, RENAUD B, BOUSSET B, SALMON D, DUPOUY CAMET J. Contribution of air mycological control for the prevention of invasive aspergillosis. *Pathol Biol Paris* 1997; 45: 410-413.
30. IWEN PC, DAVIS JC, REED EC, WINFIELD BA, HINRICHS SH. Airborne fungal spore monitoring in a protective environment during hospital construction, and a correlation with an outbreak of invasive aspergillosis. *Inf Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 302-306.
31. Recomendaciones para la minimización de los riesgos microbiológicos asociados a las infraestructuras hospitalarias de Osakidetza. Enero 1999. Vitoria; 4-24.
32. Recomendaciones para la verificación de la bioseguridad ambiental respecto a hongos oportunistas. Grupo de trabajo de la S.E. de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene y el INSALUD. Madrid, Febrero 1999. Documento interno.
33. GASPAS C, CALVENTE MJ, FERNÁNDEZ C, FERERES J. Control microbiológico aéreo de quirófanos de ventilación plena. Sugerencia de estándares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 250-254.
34. HOSPENTHAL DR, KWON-CHUNG KJ, BENNET JE. Concentrations of airborne *Aspergillus* compared to the incidence of invasive aspergillosis: Lack of correlation. *Med Mycol* 1998; 36: 165-168.
35. GOODLEY JM, CLAYTON YM, HAY RJ. Environmental samples for aspergillus during building construction on a hospital site. *J Hosp Infect* 1994; 26: 27-35.