Faculdades Integradas de Patos Curso de Medicina v. 4, n. 3, jul/set 2019, p. 1242-1253. ISSN: 2448-1394



# PRESENÇA DE ASPERGILLUS EM HOSPITAIS BRASILEIROS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

PRESENCE OF ASPERGILLUS IN BRAZILIAN HOSPITALS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Francisco Patricio de Andrade Júnior Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba - Brasil juniorfarmacia.ufcq@outlook.com

Vanessa Santos de Arruda Barbosa Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Cuité – Paraíba - Brasil vanessabarbosa@ufcq.edu.br

Laísa Vilar Cordeiro Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba – Brasil laisavilar@gmail.com

Cássio Ilan Soares Medeiros Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba – Brasil <u>cassioism@hotmail.com</u>

Abrahão Alves de Oliveira Filho Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba – Brasil abrahao.farm@gmail.com

## **RESUMO**

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca de fungos do gênero Aspergillus em hospitais brasileiros. Métodos: Tratou-se de um estudo de revisão do tipo integrativa realizada nas bases de dados Lilacs e Scielo, em que utilizou-se os softwares Microsoft Excel 2010 e Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 13.0, para a construção de gráficos e tabelas e análise de número absoluto, frequência relativa e associação estatística. Resultados: Houve a recuperação de 707 publicações, porém somente 7 artigos foram incluídos para compor os resultados. Nos diferentes hospitais brasileiros, notou-se que a prevalência para espécies de fungos do gênero Aspergillus variou entre 3,2% a 57,9% das amostras contaminadas por fungos. Assim, ao total observou-se que, das 906 amostras de fungos encontradas em diferentes habitats 23,5% eram Aspergillus. Detectou-se a presença de Aspergillus na água (4,7%), objetos (28,6%) e ar (66,7%), sendo Aspergillus niger (16,9%), A. fumigatus (9,4%) e A. flavus (6,5%) as principais espécies observadas. Houve significância estatística entre a presença de fungos e as fontes nas quais foram detectados (p< 0,001). Conclusões: A alta prevalência de fungos do gênero Aspergillus serve como alerta para a necessidade do desenvolvimento de políticas públicas que permitam diminuir a presença desses patógenos em ambiente hospitalar.

Palavras-Chave: Aspergillus. Infecção hospitalar. Epidemiologia.

## **ABSTRACT**

Objective: The present study aimed to carry out a literature review about fungi of the genus Aspergillus in brazilian hospitals. Methods: This was an integrative review of the Lilacs and Scielo databases, using the software Microsoft Excel 2010 and Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 13.0, for the construction of graphs and tables and absolute number analysis, relative frequency and statistical association. Results: There were 707 publications retrieved, but only 7 articles were included to compose the results. In the different brazilian hospitals, it was noticed that the prevalence for fungi species of the genus Aspergillus varied between 3.2% and 57.9% of the samples contaminated by fungi. Thus, it was observed that, of the 906 fungal samples found in different habitats, 23.5% were Aspergillus. Detected the presence of Aspergillus in water (4.7%), objects (28.6%) and air (66.7%), being Aspergillus niger (16.9%), A. fumigatus (9.4%) and A. flavus (6.5%) the main species observed. There was statistical significance between the presence of fungi and the sources in which they were detected (p <0.001). **Conclusions:** The high prevalence of fungi of the *Aspergillus* genus serves as an alert for the need to develop public policies that allow the presence of these pathogens to be reduced in a hospital environment.

**Keywords**: Aspergillus. Cross Infection. Epidemiology.

## 1. Introdução

Os fungos se caracterizam por serem eucariontes e heterotróficos que podem existir na forma unicelular (leveduras) ou pluricelular (fungos filamentosos), replicandose sexuadamente e/ou assexuadamente. <sup>1</sup>

Fungos patogênicos, mais especificamente, podem ser encontrados dispersos no ar, água, solo e alimentos, causando desde micotoxicoses até graves infecções, sobretudo em pacientes hospitalares que se encontrem com o sistema imunológico debilitado. <sup>1,2</sup>

As infecções fúngicas de origem hospitalar apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade com cerca de 60% de letalidade. Ademais, esses tipos de infecções podem ser de origem endógena e/ou exógena, em que a contaminação exógena pode ser advinda de mãos de trabalhadores da área de saúde, infusos contaminados e biomateriais e fontes inanimadas ambientais. <sup>3,4</sup>

Desta forma, em hospitais, torna-se imprescindível o monitoramento principalmente, em áreas críticas, uma vez que, são nesses ambientes em que observa-se mais comumente a presença de pacientes imunocomprometidos <sup>5,6</sup> que por sua vez, estão susceptíveis de serem acometidos por qualquer tipo de fungo, a exemplo de *Aspergillus*.

Os fungos do gênero *Aspergillus* são considerados um dos principais agentes etiológicos responsáveis por infecções fúngicas, em ambiente hospitalar, sobretudo, em pacientes imunocomprometidos. <sup>7</sup>

Esses fungos filamentosos causam a aspergilose que pode se apresentar em diversas formas clínicas, como superficiais (ceratites), colonização cavitária (bola fúngica), infecções invasivas e formas alérgicas. <sup>8,9</sup>

O tratamento farmacológico é imprescindível ao paciente diagnosticado com aspergilose, utilizando-se principalmente os fármacos anfotericina B, caspofungica e posaconazol, que apresentam custo elevado ao Sistema Único de Saúde. Ademais, devido ao prolongado tempo de hospitalização, interconsultas médicas e exames laboratoriais, as infecções causadas por estes fungos podem trazer gastos importantes aos serviços de saúde, além de o próprio tratamento farmacológico não ser bem aceito pelos pacientes devido os efeitos adversos, sobretudo, do fármaco anfotericina B, dificultando cada vez mais o tratamento. <sup>10-12</sup>

Atualmente não existem estudos epidemiológicos, em número expressivo, que enfatizem a presença de *Aspergillus* spp. em ambiente hospitalar no Brasil. Assim, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca de fungos do gênero *Aspergillus* em hospitais brasileiros.

# 2. Metodologia

#### 2.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de uma revisão do tipo integrativa, com o intuito de permitir a síntese sobre uma determinada informação e incorporação de resultados obtidos a partir de estudos que apresentem-se coerentes com a presente temática abordada. <sup>13</sup>

#### 2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos que abordassem a presença de *Aspergillus* em ambiente hospitalar publicados entre os anos de 2005 a 2018 e que fossem registrados em hospitais brasileiros. Pesquisas realizadas em tempo cronológico distinto do delimitado, que tratassem de outros tipos de fungos em ambiente hospitalar ou que ainda, abordassem acerca de hospitais de outros países, foram excluídos.

# 2.3 Fontes de informação

Os artigos foram recuperados a partir das bases de dados: Lilacs (Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Eletronic Library Online). O levantamento de dados ocorreu entre setembro a outubro de 2018.

## 2.4 Estratégia de busca

A estratégia de busca utilizada para pesquisa nas bases de dados se deu pela utilização dos seguintes descritores e palavras-chave: "Aspergillus" and "Hospital",

"Aspergillus" and "nosocomial", "Aspergillus and "Hospital Enviroment", "Aspergillus and health professional" e "Aspergillus" and "Hospital" and "Brazil".

# 2.5 Extração de dados

Foram extraídas as seguintes variáveis: autor(es) e ano, estado em que foi realizado o estudo, sítio de detecção de fungos, número de fungos encontrados em amostras, número de *Aspergillus* presente em amostras, percentual de *Aspergillus* e espécies identificadas.

## 2.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa *Microsoft Excel* 2010, em que se analisou o número absoluto de todos os fungos encontrados (independentemente do gênero ou espécies), o número absoluto de fungos do gênero *Aspergillus*, o percentual de *Aspergillus* em cada um dos estudos catalogados, assim como, o percentual de *Aspergillus* em objetos, ar e água. Calculou-se, ainda, o percentual de cada uma das espécies de *Aspergillus* encontradas nos estudos.

A associação estatística foi verificada a partir do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13.0, através do teste Qui-Quadrado, em que foi considerado estatisticamente significativo quando o p<0,05 para a rejeição das hipóteses de nulidade.

## 3. Revisão de literatura

Na revisão de literatura houve a recuperação de 707 publicações, das quais 29 tiveram seus textos avaliados por completo, porém somente 7 artigos foram incluídos para compor os resultados (Figura 1).

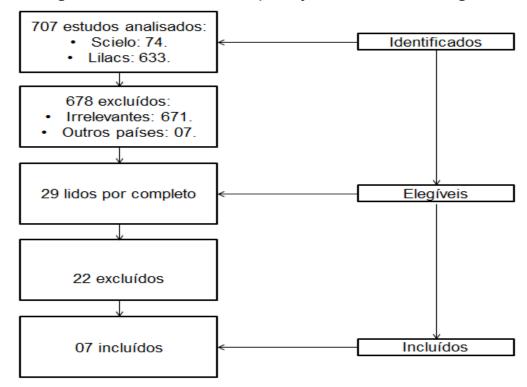


Figura 1 - Processo de busca, seleção e inclusão de artigos.

Fonte: Dados da pesquisa (2018).

Foram incluídos estudos entre os anos de 2005 a 2017 que demonstram a presença de *Aspergillus* spp. em ambiente hospitalar de diferentes estados brasileiros: Rio Grande do Sul, Piauí, Ceará, Santa Catarina e São Paulo (tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de espécies de Aspergillus em ambiente hospitalar de estudos publicados entre os anos 2005-2017.

Autor	Estados	Sítio de detecção de fungos	Nº de fungos encontrados em amostras	Número de <i>Aspergillus</i> presente em amostras	% de Aspergillus	Espécies localizadas
Gonçalves et al., 14	Rio Grande do Sul	Ar	33	2	6,1%	Aspergillus spp
						A. niger, A. flavus e
Aquino et al,. 15	Piauí	Camas	88	34	38,6%	A. fumigatus
Pantoja et al.,	Ceará	Ar	613	127	20,7%	Aspergillus spp.
Gaio, Texeira e Fuentefria. <sup>17</sup>	Santa Catarina	Ar	19	11	57,9%	A. fumigatus
Mobin e Salmito <sup>18</sup>	Piauí	Condicionadores de ar	56	27	54%	A. clavatonanicus, A. flavus, A. fumigatus, A. nidulans, A. parasiticus, A. sydowii, A. tamarii, A. ustus, A. versicolor, A. carneus e A. niger
Martins-Diniz et al., <sup>5</sup>	São Paulo	Ar	63	2	3,2%	<i>Aspergillus</i> spp
Ribeiro et al., 19	Ceará	Água para beber	34	10	29,4%	Aspergillus niger

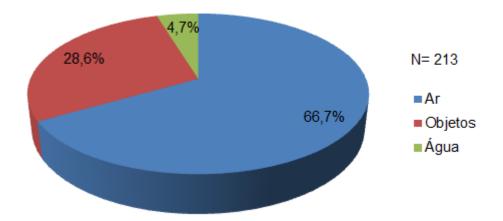
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Nos diferentes hospitais brasileiros, notou-se que a prevalência para espécies de fungos do gênero *Aspergillus* variou entre 3,2% a 57,9% das amostras contaminadas por fungos. Assim, ao total observou-se que, das 906 amostras de fungos encontradas em diferentes habitats 23,5% eram *Aspergillus*.

Tal achado torna-se preocupante, uma vez que, *Aspergillus* é considerado o principal gênero fúngico responsável por causar infecções invasivas em pacientes imunocomprometidos <sup>7,9</sup>. Além disso, os hospitais são ambientes que albergam pacientes com maior ou menor comprometimento imunológicos aumentando a probabilidade de se desenvolver aspergilose. <sup>20</sup>

Na figura 2, pode-se observar os locais onde foram catalogadas diferentes espécies de *Aspergillus*.

Figura 2 - Percentual de *Aspergillus* evidenciados no ar, água e objetos de ambientes hospitalares brasileiros de estudos publicados entre 2005 a 2017.



Fonte: Dados da pesquisa (2018).

A presença de *Aspergillus* em água foi a menos constatada (4,7%) o que pode estar relacionado a escassez de estudos que analisem a qualidade de águas para consumo em ambiente hospitalar no Brasil.

Entretanto, é evidenciado que *Aspergillus* spp pode se dispersar em águas e, caso haja matéria orgânica, permitirá o maior desenvolvimento desses fungos, podendo inclusive, acometer tanto a população hígida quanto imunocomprometida que a ingerirem. <sup>21,22</sup>

Em objetos hospitalares também observou-se a presença de *Aspergillus* (28,6%), o que é um achado preocupante, uma vez que, acredita-se que a possibilidade do aumento da septicemia causada por fungos se dá devido a própria tendência que estes microrganismos possuem para se fixar em objetos e materiais médico hospitalares como cateteres e sondas, que ao perfurarem os vasos podem permitir que estes microrganismos ganhem a corrente sanguínea. <sup>3</sup>

Dessa forma, a constatação da presença de fungos desse gênero em equipamentos e objetos, reforça a necessidade de maior rigor durante a limpeza para evitar a contaminação não só de pacientes, mas também de profissionais da saúde. (23) Aspergillus em objetos podem ser combatidos através de condições higiênicas adequadas, entretanto não há protocolos de limpeza totalmente eficientes para o combate a fungos, fazendo com que saneantes como o hipoclorito de sódio e clorexidina acabem sendo utilizados em concentrações insuficientes para permitir a assepcia de objetos. 3,15,24

Foi no ar que se evidenciaram a maior presença de fungos do gênero *Aspergillus* (66,7%). Tal achado pode estar relacionado a climatização de ambientes no âmbito hospitalar, de forma que se é evidenciado que o ar-condicionado pode promover o acúmulo de umidade e material orgânico, tornando o ambiente propício para o desenvolvimento de fungos e a dispersão de bioaerossóis contendo conídios. <sup>3,5,25</sup> Esse fator pode causar problemas de caráter social, econômico e da saúde, devido afetar a integralidade dos indivíduos que neste ambiente se encontram, assim como, a qualidade de vida e a eficiência dos trabalhadores da saúde. <sup>26</sup>

Na tabela 2 é possível observar a associação estatística entre os gêneros fúngicos e as fontes de contaminação.

Outras fontes\* Total Categoria Ar % Ν Ν % Ν % Gênero fúngico Aspergillus 142 66,7 71 33,3 213 100 <0,001 Não-Aspergillus 586 84,5 107 15,4 693 100

Tabela 2 - Associação entre o gênero fúngico e as fontes de contaminação.

Fonte: Dados de pesquisa (2018).

Dessa forma, observa-se que há significância estatística entre a presença de fungos e as fontes nas quais os mesmos foram coletados. Sendo importante, portanto que haja, o controle da entrada de pessoas, a limpeza periódica de ar-condicionados e a utilização de filtros de ar, uma vez que, a aplicação dessas medidas preventivas têm demonstrado diminuições nas infecções invasivas em ambiente hospitalar. <sup>3,16,27</sup>

Na figura 3 pode-se observar as espécies de *Aspergillus* catalogadas nas pesquisas analisadas.

<sup>\*</sup> Água e objetos.

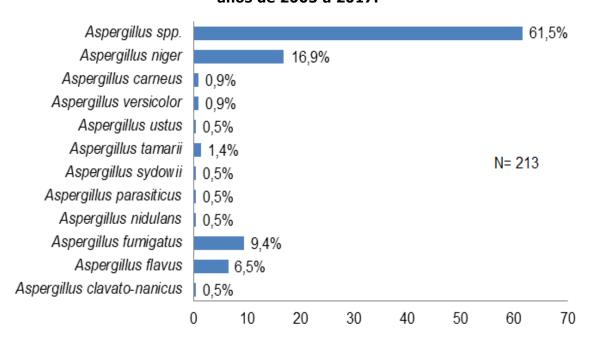


Figura 3 - Espécies de Aspergillus detectadas em estudos recuperados entre os anos de 2005 a 2017.

Fonte: Dados de pesquisa (2018).

Aspergillus niger, A. fumigatus e A. flavus foram as principais espécies do gênero Aspergillus catalogadas em hospitais brasileiros. Estes achados corroboram com pesquisas realizadas em hospitais de outros países como Índia, Bélgica, Itália, Tunísia e China. <sup>28-32</sup>

Contudo do ponto de vista clínico a espécie *A. fumigatus* é considerada a mais preocupante devido estar frequentemente associada a aspergilose invasora, apresentando ainda grande resistência aos triazólicos. <sup>18,33</sup>

Ressalta-se que 61,5% das espécies de *Aspergillus* não foram identificadas, o que não permite conhecer de maneira precisa as espécies mais prevalentes em hospitais. Entretanto, os resultados obtidos neste estudo servem para alertar os gestores de serviços de saúde sobre a presença de espécies de *Aspergillus* demasiadamente patogênicas em ambiente hospitalar.

# 4. Conclusões

Entre os anos de 2005 a 2017 observou-se a presença de 906 fungos em diferentes amostras advindas de hospitais brasileiros, sendo que 23,5% destes eram do gênero *Aspergillus*.

A principal fonte de fungos do gênero *Aspergillus* em ambiente hospitalar foi o ar, havendo associação estatisticamente significativa entre as fontes de contaminação e os gêneros de fungos.

Aspergillus niger, A. fumigatus e A. flavus foram as principais espécies catalogadas em hospitais brasileiros, que por sua vez, apresentam grande potencial de patogenicidade.

Por fim, é importante enfatizar que este é o primeiro estudo de revisão que trata especificamente da presença de *Aspergillus* em hospitais brasileiros mostrando as fontes de contaminação e principais espécies catalogadas, podendo, assim, servir como base para outros estudos que tenham esta mesma temática como foco ou ainda, para o possível desenvolvimento de indicadores e políticas públicas que permitam diminuir a presença desses patógenos em ambiente hospitalar.

## Referências

- 1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiologia Médica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.
- 2. Nóbrega Júnior ACC, Morais MFS, Moreira ACP, Carmo ES. Microrganismos isolados de uroculturas em um hospital universitário do estado da Paraíba, Brasil. Educação, Ciência e Saúde. 2018; 5(1): 15-30.
- 3. Venceslau EM, Martins RPP, Oliveira ID. Frequência de fungos anemófilos em áreas críticas de unidade hospitalar de Aracaju, Sergipe, Brasil. RBAC. 2012; 44, (1): 26-30.
- 4. Ruiz LS, Pereira VBR. Importância dos fungos no ambiente hospitalar. Bol Inst Adolfto Lutz. 2016; 26: 1-3.
- 5. Martins-Diniz JN, Silva RAM, Miranda ET, Mendes-Giannini MJS. Monitoramento de fungos anemófilos e de leveduras em unidade hospitalar. Rev Saúde Pública. 2005; 39 (3): 398-405.
- 6. Brixner B, Renner JDP, Krummenauer EC. Contaminação ambiental da UTI pediátrica: fator de risco para a ocorrência de infecções oportunistas?. R Epidemiol. Control. Infec. 2016; 6(1): 24-28.
- 7. Aquino VR, Verçosa, EB, Falhauber G, Lunardi LW, Pasqualotto AC. Distribution of filamentous fungi causing invasive fungal disease at the Haematological Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Braz J Infect Dis. 2010; 14(3): 277-280.
- 8. Mello RS, Arent PM, Moretti GRF, Sakae TM. Bola fúngica como complicação de AIDS: relato de caso. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2011; 40(1): 82-85.
- 9. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax. 2015; 70(3): 270-277.
- 10. Moreno C, Valle G, Coria P. Estudio de costo del tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes oncológicos pediátricos: Santiago. Chile. Rev chil infectol. 2010; 27(4): 302-307.
- 11. Falci DR, Pasqualotto AC. Anfotericina B: Uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. Clin Biomed Res. 2015; 35(2): 65-82.
- 12. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. Biochemical pharmacology. 2017; 133: 86-96.

- 13. Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein. 2010; 8: 102-106.
- 14. Gonçalves CL, Mota FV, Ferreira GF, Mendes JF, Pereira EC, Freitas CH, Vieira JN, Villarreal JP, Nascente PS. Airborne fungi in na intensive care unit. Braz J Biol. 2017; 78(2): 265-270.
- 15. Aquino IS, Porto JC, Silva JL, Morais KF, Coelho FA, Lopes TS, Ribeiro IP, Noleto IS, Salmito AM, Mobin M. Evaluation of disinfectants for elimination of fungal contamination of patient beds in a reference hospital in Piauí, Brazil. Environ Monit Assess. 2016; 188(644): 1-4.
- 16. Pantoja LDM, Couto MS, Leitão Júnior NP, Sousa BL, Mourão CI, Paixão GC. Fungal biodiversity of air in hospitals in the city of Fortaleza, Ceará, Brasil. Rev Bras Promoç Saúde. 2012; 25(2): 192-196.
- 17. Gaio A, Teixeira ML, Fuentefria AM. Incidência de fungos anemófilos do gênero Aspergillus presentes no ar durante o período de reforma em ambiente hospitalar. RBAC. 2011; 43(1): 42-45.
- 18. Mobin M, Salmito MA. Microbiota fúngica dos condicionadores de ar nas unidades de terapia intensiva de Teresina, PI. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39(6): 556-559.
- 19. Ribeiro KCS, Freitas IDA, Souza LBS, Santana WJ, Coutinho HDM. Análise de pontos críticos de hospitais públicos na Região do Cariri CE Rev Soc Bras Clín Méd. 2005; 3(1): 5-9.
- 20. Izzeddin NA, Medina LT, Roja TF. Evaluación de bioaerosoles em ambientes de centros de salud de la ciudad de Valencia, Venezuela. Kasmera. 2011; 39(1): 59-67.
- 21. Ottoni LCC, Yamaguchi NU, Oyama J, Yamaguchi MU. Ocorrência de fungos em água para consumo humano. Enciclopedia Biosfera. 2014; 10(18): 3426-3433.
- 22. Poester VR, Klafke GB, Cabana AL, Adornes AL, Silva Filho, RP, Xavier, MO. Isolamento e identificação de fungos do gênero Aspergillus spp. de água utilizada na reabilitação de Pinguins-Demagalhães. Cienc. Anim. Bras. 2015; 16(4): 567-73.
- 23. Mobin M, Borba CM, Moura Filho OF, Melo Neto AQ, Valenti VE, Vanderlei LCM, Abreu LC. The presence of fungi on contact electrical stimulation electrodes and ultrasound transducers in physiotherapy clinics. Physiotherapy. 2011; 97: 273-277.
- 24. Pereira SSP, Oliveira HM, Turrini RNT, Lacerda RA. Desinfecção com hipoclorito de sódio em superfícies ambientais hospitalares na redução de contaminação e prevenção de infecção: revisão sistemática. Rev Esc Enferm USP. 2016; 49(4): 681-688.
- 25. Silva DP, Nazaré DL, Muniz JWC, Câmara CNS. Infecções hospitalares associadas à qualidade do ar em ambientes climatizados. Rev Epidemiol Control Infect. 2013; 3(4): 153-157.
- 26. Fernández M, Mangiaterra M, Giusiano, G. Micota ambiental em la unidad de terapia intensiva de un hospital pediatrico. Boletín Micológico. 2009; 24: 41-49.
- 27. Pereira GJ, Zan RA, Jardin CF, Meneguetti DUO. Análise de fungos anemófilos em hospital da cidade de Ariquemes, Rondônia, Amazônia Ocidental, Brasil. Rev Epidemiol Control Infect. 2014; 4(1): 18-22.

- 28. Vermeulen E, Maertens J, Meersseman P, Saegeman V, Dupont L, Lagrou K. Invasive Aspergillus niger complex infections in a Belgian tertiary care hospital. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(4): 333-335.
- 29. Rudramurthy SM, Singh G, Hallur V, Verma S, Chakrabarti A. High fungal spore burden with predominance of Aspergillus in hospital air of a tertiary care hospital in Chandigarh. Indian Journal of Medical Microbiology. 2016; 34(4): 529-532.
- 30. Gheith S, Ranque S, Bannour W, Youssef YB, Khelif A, Said MB, Njah M, Saghrouni. Hospital environment fungal contamination and aspergillosis risk in acute leukaemia patients in Sousse (Tunisia). Mycoses. 2015; 58(6): 337-342.
- 31. Tong X, Xu H, Zou L, Cai M, Xu X, Zhao Z, Xiao F, Li Y. High diversity of airborne fungi in the hospital environment as revealed by meta-sequencing-based microbiome analysis. Sci Rep. 2017; 7: 1-8.
- 32. Niccolini F, Pulci MB, Donato R, Pini C, Sacco C, Troiano G, Nante N. The surveillance of Aspergillus spp. in Careggi Teaching Hospital (Italy): Gianmarco Troiano. European Journal of Public Health. 2018; 28(4).
- 33. Pemán J, Salavert M. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2012; 30(2): 90-98.