



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Revisión

Epidemiología de la infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido

Miguel Montejo

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Cruces, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Baracaldo, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2011

Aceptado el 18 de abril de 2011

Palabras clave:

Infección fúngica invasora

Candidiasis

Aspergilosis

Epidemiología

Criptococosis

Hongos filamentosos no-*Aspergillus*

Trasplante de órgano sólido

Keywords:

Invasive fungal infection

Candidiasis

Aspergillosis

Epidemiology

Cryptococcosis

Non-*Aspergillus* molds

Solid organ transplant recipients

RESUMEN

La infección fúngica invasora (IFI) en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) continúa siendo una complicación que conlleva una importante morbimortalidad. La candidiasis invasora (CI) es la IFI más frecuente, seguida de la aspergilosis invasora (AI) y la criptococosis. La IFI por hongos filamentosos no pertenecientes al género *Aspergillus* ha experimentado un incremento importante en las últimas 2 décadas. Aunque *Candida albicans* continúa siendo la especie causante de la mayoría de los casos de CI, la incidencia de casos de IFI causados por otras especies del género *Candida*, como *Candida parapsilosis* o *Candida glabrata*, está incrementándose de tal forma que en algunos centros suponen alrededor del 50% de las CI. En las AI, *Aspergillus fumigatus* es la especie más común. En el estudio RESITRA se ha observado, al igual que lo descrito por otros autores, un retraso en el tiempo de presentación. Así en el primer mes postrasplante tuvieron lugar el 40% de las CI y el 15-20% de las AI, y a partir del día 180 postrasplante se observaron alrededor del 35-40% de las CI y más del 50% de las AI.

De igual forma, la criptococosis, considerada habitualmente como una complicación tardía, aparece en la actualidad en la fase temprana postrasplante. A pesar de los avances experimentados en el tratamiento de la IFI, la mortalidad continúa siendo excesivamente alta. En la CI la mortalidad alcanza el 30-40%, mientras que en la AI puede alcanzar el 80-90% en casos de enfermedad diseminada. Sin embargo, en los últimos años, el diagnóstico temprano y la profilaxis fúngica han disminuido la mortalidad de la IFI.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemiology of invasive fungal infection in solid organ transplant

ABSTRACT

Despite advances made in the last decades, invasive fungal infections (IFI) continue to be a major cause of morbidity and mortality in solid organ transplant recipients. The most common pathogens causing IFI are *Candida* species, followed by *Aspergillus* and *Cryptococcus*. A shift in the epidemiology of IFI has been reported in the last few years. Non-*Candida albicans* *Candida* species and non-*Aspergillus* filamentous moulds have been increasingly observed in transplant patients.

A change in the IFI onset time has also been described recently. In the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) study, at least 50% of invasive aspergillosis (IA) infections and 40% of invasive *Candida* infections had been observed after 180 days of transplant. Some cases of cryptococcal infection, traditionally considered as a late onset infection, have been observed in the early post transplant period. Mortality due to IFI is still high, particularly in patients with IA. However, the progressive improvement achieved in diagnosis and prevention of IFI has led to a lower mortality rate.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

A pesar de los avances experimentados en las últimas décadas en las técnicas quirúrgicas y pautas de inmunosupresión, los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) continúan teniendo riesgo de presentar infecciones fúngicas invasoras (IFI). Los patógenos más

frecuentes pertenecen a los géneros *Candida* y *Aspergillus*, aunque hay diferencias en la distribución de las IFI en relación con el tipo de órgano trasplantado, procedimiento y centro trasplantador^{10,14-16,19,21}. Es bien conocido que la aspergilosis invasora (AI) es una causa importante de morbimortalidad tanto en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas como de TOS, y que a pesar de disponer de mejores técnicas diagnósticas y fármacos antifúngicos su tasa de mortalidad continúa siendo excesivamente elevada^{4,6,25}. Además, en

Correo electrónico: josemiguel.montejobaranda@osakidetza.net

los últimos años estamos observando un cambio en la epidemiología de las IFI, con un incremento considerable de las causadas por especies de *Candida* no-*Candida albicans* y hongos filamentosos, como *Fusarium* spp. y los zigomicetos^{7,9,12}. El objetivo de este monográfico es revisar la epidemiología de la IFI en TOS, y en este sentido se han publicado recientemente dos estudios realizados en Estados Unidos que analizan la epidemiología de las IFI en TOS y que consideramos de gran interés. El primero es el llamado TRANSNET, realizado en 15 centros durante el período de marzo 2001-marzo 2006¹³. Se describieron 1.208 episodios de IFI en 1.063 receptores de TOS, en los que el 42% de las IFI fueron probadas y el 58%, probables. La IFI más común fue la candidiasis invasora (CI), seguida de la AI, la criptococosis, infección por mohos no-*Aspergillus* (excluidos zigomicetos) y hongos endémicos (blastomycosis, histoplasmosis y coccidioidomycosis). Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y las zigomicosis fueron poco frecuentes y ocurrieron en menos del 3% de los casos en cada tipo de trasplante.

La IFI más común en todos los tipos de trasplante, excepto en el pulmonar, es la CI. Los autores observaron que el 64% de los pacientes con CI presentaron candidemia, el 11%, infección del tracto urinario y el 9%, peritonitis. A diferencia de otros estudios, la proporción de *C. albicans* respecto a otras especies del género no cambia de forma significativa, correspondiendo a *C. albicans* y *Candida glabrata* los primeros lugares. Respecto a la AI, en el 72% de los receptores con esta complicación el diagnóstico fue AI probable, siendo *Aspergillus fumigatus* la especie más común y el pulmón el órgano afectado con más frecuencia (78%). La criptococosis, tercera IFI en frecuencia, afecta al sistema nervioso central y al pulmón de forma similar (el 45 y el 39%, respectivamente). La mayoría de las infecciones por hongos endémicos son invasoras, afectan por lo general a múltiples órganos y la mayoría (75%) son causadas por *Histoplasma capsulatum*. En el estudio TRANSNET, fusariosis, zigomicosis, feohifomicosis y otras micosis por mohos constituyen el 10% de los casos¹³.

La mayor parte de las IFI ocurren después de 90 días del trasplante. La mediana de tiempo de presentación fue de 103 días en la CI, 184 días en la AI, 312 en los casos de zigomicosis, 343 en las IFI endémicas, 467 días en mohos no-*Aspergillus* y 575 en la criptococosis. Las infecciones tempranas (antes de los 90 días) corresponden principalmente a CI y AI, aunque recientemente se ha llamado la atención sobre la presentación temprana de la criptococosis²⁴.

La mayor incidencia acumulada de IFI a los 12 meses corresponde al trasplante de intestino delgado (11,6%), seguido de corazón-pulmón (8,6%), hígado (4,7%), páncreas y riñón-páncreas (4%), corazón (3,4%) y riñón (1,3%).

Es bien conocida la alta mortalidad que conlleva la IFI en receptores de TOS. En TRANSNET, la supervivencia al año del trasplante fue del 59% en AI, del 61% en receptores de TOS con infecciones por mohos no-*Aspergillus*, del 66% en CI y del 73% en los pacientes con criptococosis¹³.

En España, entre septiembre de 2003 y septiembre de 2005, el grupo integrado en la Red Española de Infección en Trasplante (RESITRA) estudió de forma prospectiva las complicaciones infecciosas en 3.486 pacientes trasplantados (de ellos, 2.614 eran TOS)⁶. Al igual que en TRANSNET, los patógenos más habituales responsables de IFI fueron *Candida* y *Aspergillus*^{6,13}. La incidencia de CI y AI en receptores de riñón, hígado, corazón, pulmón y páncreas fue, respectivamente, del 0,8, el 1,7, el 1,2, el 1,9 y el 13,6% (en CI), y del 0,3, el 0,8, el 0,4, el 3,9 y el 1,7% (en AI).

En el estudio de RESITRA, el 40% de las CI y más de la mitad de las AI ocurrieron después del 6.º mes postrasplante, y el porcentaje de CI por *C. albicans* y *C. glabrata* fueron similares (el 37 y el 34%, respectivamente)⁶. Los factores de riesgo encontrados para desarrollar aspergilosis precoz fueron el fallo renal postrasplante y el requerimiento de hemodiálisis, también tras el trasplante, mientras que los factores para presentar aspergilosis tardía fueron hemodiálisis, haber presentado más de una infección bacteriana y el desarrollo de neoplasia en

relación con la inmunosupresión. La mortalidad por CI y AI alcanzó el 29 y el 43%, respectivamente, aunque en la mortalidad de la AI se observó, al igual que otros autores, variabilidad según la localización y tipo de afectación. Así, la mortalidad fue del 40% en la forma nodular pulmonar y casi del 100% en la aspergilosis diseminada.

En este número de la revista, cuatro autores españoles con amplia experiencia en el manejo diario de este grupo de pacientes recogen cuatro casos perfectamente documentados que sirven de revisión y estudio de diferentes aspectos de la IFI en receptores de TOS.

Eworo et al² presentan el caso clínico de una paciente que al cuarto mes del trasplante cardíaco presentó AI pulmonar y herida de esternotomía con buena respuesta a voriconazol². La paciente ingresó en el hospital 2 años después por una masa que infiltraba la pared de las cavidades derechas del corazón y la zona de sutura del injerto cardíaco con la aurícula derecha del receptor. Solamente se pudo realizar extirpación parcial con confirmación de infección por *A. fumigatus*. La autora revisa las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de la endocarditis por *Aspergillus* en TOS. Se trata de una complicación poco frecuente que requiere de cirugía en la mayoría de los casos, además de terapia antifúngica prolongada, y que conlleva una alta mortalidad. Son muy escasos los casos curados solamente con antifúngicos. La paciente que nos ocupa tuvo una evolución favorable en la que se asoció cirugía y voriconazol durante largo tiempo. En nuestro hospital se dio el caso de una paciente receptora de trasplante hepático ortotópico que presentó AI pulmonar en el primer mes postrasplante. Ocho meses después desarrolló endoftalmítis sin endocarditis infecciosa por *Aspergillus*, con mala respuesta a los antifúngicos (no se disponía entonces de voriconazol) precisando enucleación. Como resaltan Eworo et al², la determinación de los niveles de voriconazol es importante en aquellos pacientes con toxicidad del sistema nervioso central o alteraciones visuales, con el fin de ajustar la dosis y conseguir niveles óptimos del fármaco. Sin embargo, esta determinación está actualmente al alcance de pocos centros hospitalarios.

Solé²³ recoge el caso de un paciente trasplantado pulmonar que, tras ser diagnosticado de tuberculosis pulmonar e infección asintomática por citomegalovirus, desarrolló IFI por *Scedosporium apiospermum*, presentando como manifestación inicial un micetoma. Además de desbridamiento quirúrgico, el paciente recibió anfotericina B lipídica, terbinafina e itraconazol (no se disponía de voriconazol), sin obtener una respuesta clínica favorable, falleciendo el paciente. La autora revisa los casos de infección por *S. apiospermum* en receptores de trasplante pulmonar recogidos en la bibliografía y la profilaxis antifúngica en este grupo de pacientes.

Nuestra experiencia en pacientes con infección por *S. apiospermum* se limita a 2 casos, ambos receptores de trasplante renal de cadáver. El primero fue trasplantado en 1995 y recibió una pauta inmunosupresora basada en ciclosporina, prednisona y azatioprina. Al quinto día postrasplante, por deterioro de la función renal, se administró metilprednisolona 5 mg/kg/día (3 bolus), y al observarse en la biopsia rechazo agudo vascular y celular con datos de necrosis tubular aguda recibió OKT3 durante 10 días. La paciente desarrolló deterioro neurológico progresivo con hemiparesia izquierda, y falleció. Practicada la necropsia, los estudios microbiológicos y patológicos confirmaron la presencia de abscesos múltiples en el sistema nervioso central y afectación vesical por *S. apiospermum*. El segundo caso fue trasplantado en 1999, recibiendo una pauta inmunosupresora con tacrolimus, micofenolato y prednisona. En el año 2000 presentó lesiones cutáneas en ambas piernas y pie izquierdo que habían sido tratadas en otro centro con itraconazol sin presentar mejoría. El estudio histológico y microbiológico confirmó que se trataba de una infección por *S. apiospermum*. Al paciente se le administró voriconazol (uso compasivo) durante 12 semanas con resolución de las lesiones cutáneas.

López García-Gallo et al⁸ presentan el caso de un paciente con trasplante pulmonar bilateral que desarrolló traqueobronquitis por *A. fumigatus*. La autora analiza el desarrollo de la infección y los fac-

tores de riesgo locales o asociados con otras causas, como el estado de inmunosupresión o de colonización previos del donante o del receptor. Asimismo, revisa la profilaxis antifúngica en los receptores de trasplante pulmonar. El diagnóstico precoz y tratamiento prolongado con voriconazol permitió una evolución satisfactoria.

En nuestro hospital se dio el caso de un paciente receptor de trasplante hepático que presentó traqueobronquitis por *A. fumigatus*. El paciente refería tener tos, y en los cultivos de esputo se aisló repetidamente *A. fumigatus*. Las pruebas de imagen (radiografía y tomografía computarizada torácica) eran normales, realizando el diagnóstico por broncoscopia, estudio histológico y cultivo de las lesiones traqueales. Al paciente se le trató con anfotericina B liposomal (no se disponía de voriconazol), y tuvo una evolución satisfactoria.

Pozo-Laderas y Pontes-Moreno¹⁸ nos presentan el caso de un paciente trasplantado de hígado con varios factores predisponentes que lo colocaban en situación de riesgo alto para desarrollar IFI postrasplante. El paciente necesitó una transfusión durante el trasplante, y a las 48 h fue nuevamente intervenido por hemorragia abdominal y fracaso renal, por lo que se le instauró profilaxis antifúngica con fluconazol. Posteriormente el paciente desarrolló candidemia por *C. albicans* resistente a fluconazol, pero sensible a candidinas. Al paciente se le administró anidulafungina con respuesta clínica satisfactoria. Como es bien conocido, la IFI es una complicación muy grave en los pacientes con trasplante hepático, su incidencia global se estima entre un 5 y un 40% de los receptores de trasplante hepático, y la mortalidad global de la IFI oscila entre el 25 y el 67% de los pacientes, y alcanza el 60-90% en los casos de aspergilosis invasora. Para la prevención de la IFI en el trasplantado hepático se han evaluado dos estrategias: a) profilaxis universal, que consiste en administrar un fármaco antifúngico a todos los pacientes independientemente del nivel de riesgo de IFI, y b) profilaxis dirigida, que consiste en administrar medicación antifúngica a los receptores con factores de riesgo para presentar IFI. La administración de profilaxis universal de fármacos antifúngicos reduce la incidencia de IFI en receptores de trasplante hepático, pero no ha tenido efecto en la mortalidad¹⁷. Este metaanálisis incluyó 10 ensayos clínicos controlados con placebo, si bien los fármacos fueron variados e incluyeron fluconazol, anfotericina B liposomal, itraconazol y ketoconazol. En un ensayo clínico, en el que se comparó fluconazol con placebo en profilaxis antifúngica universal en pacientes trasplantados de hígado, se mostró que el beneficio de la profilaxis es mayor en los receptores con factores de riesgo alto para IFI (el 11% en la rama con fluconazol frente al 54% con placebo)²⁶. Después de establecerse los criterios de riesgo alto de IFI en trasplantados hepáticos, se han realizado varios estudios con formulaciones lipídicas de anfotericina B y uno con caspofungina^{1,3,5,20,22}. En la actualidad, la estrategia más evaluada en los receptores de trasplante hepático es la que incluye anfotericina B liposomal, si bien dicho antifúngico produce efectos secundarios como reacciones relacionadas con su infusión y nefrotoxicidad. La anidulafungina presenta muy buena actividad frente a *Candida* y *Aspergillus*. No presenta interacciones farmacológicas porque se metaboliza directamente en el torrente sanguíneo y no precisa del citocromo P450. No tiene interacción con el tacrolimus ni la ciclosporina y sus niveles plasmáticos no se alteran por la presencia de insuficiencia hepática o renal, lo que unido a que no presenta hepatotoxicidad hace de la anidulafungina, en nuestra opinión, un fármaco antifúngico con un buen perfil de seguridad para los pacientes sometidos a trasplante hepático. En nuestro programa de trasplante hepático en los receptores con riesgo alto de IFI, y a raíz del estudio de Fortún, en el cual participamos³, hemos utilizado caspofungina como profilaxis antifúngica.

El segundo trabajo al que nos referíamos es el publicado recientemente por Neofytos et al¹¹, en el que también se analiza la epidemiología y el pronóstico de las IFI en receptores de TOS. Se trata de un estudio prospectivo realizado entre los meses de marzo de 2004 y septiembre de 2007, e incluyen las IFI probadas o probables diagnosticadas en pacientes trasplantados en 17 centros hospitalarios.

El estudio incluye 515 IFI observadas en 429 receptores de TOS (362 pacientes recibieron un solo órgano y 67, 2 o más órganos). Al igual que en TRANSNET¹³ y RESITRA⁶, la IFI más común, excepto en los receptores de pulmón, es la candidiasis (272 de 381; 71,4%). Por especies, *C. albicans* (46,4%) es el primer agente etiológico de CI, aunque en los casos con terapia antifúngica previa los pacientes desarrollan con más frecuencia CI por *C. glabrata* o *C. krusei*. Se observó candidemia en 141 (53,0%) de 266 pacientes con CI, siendo el origen habitual de la infección el abdomen, el pulmón o la piel. La segunda causa más común de IFI es la aspergilosis (128 de 515; 24,8%), que se observa con más frecuencia en los receptores de trasplante pulmonar. De 111 pacientes con AI, 7 (6,2%) presentaron traqueobronquitis y 99 (89,2%), afectación pulmonar. La infección por criptococo se observa principalmente en receptores de trasplante renal (21 de 36; 58,3%) o de hígado (9 de 36; 25%). Los autores observan que la mayoría de las IFI producidas por otros mohos las experimentan receptores de trasplante de pulmón (16 de 134; 11,9%).

En el estudio de Neofytos et al¹¹, y como sucede en TRANSNET¹³ y RESITRA⁶, la mayoría de las CI en receptores de trasplante renal, hepático, de corazón o pulmón aparecen en los primeros 6 meses. En general, la AI se observa como una complicación tardía; sin embargo, en receptores de hígado, el 75% de los casos de AI aparecen antes de los 6 meses, mientras que en trasplantados de pulmón la AI ocurre después de 1 año del trasplante en el 61,8%. En trasplantados renales y hepáticos, la mayoría de los casos de criptococosis ocurren entre los 2 y los 5 años postrasplante. Además, en este estudio se describe el tratamiento antifúngico que se administró y la evolución de los pacientes. La mayoría de los pacientes con CI recibieron tratamiento con fluconazol (161 de 266; 60,5%) o caspofungina (145; 54,55%). El 82,9%, (92 de 111) de las AI se trataron con voriconazol, mientras que la terapia combinada se utilizó en la AI y la zigomicosis. Los pacientes con criptococosis recibieron en su mayor parte anfotericina B lipídica seguida de fluconazol.

De 375 pacientes (87,4%) con evolución conocida, 111 (29,6%) fallecieron en las primeras 12 semanas postrasplante. Después de una IFI, la supervivencia de los pacientes receptores de hígado es inferior comparada con aquella en otros tipos de trasplante. También, aunque sin significación estadística, los receptores de trasplante cardíaco con CI tienen una tasa de supervivencia más baja a las 12 semanas. Asimismo, un porcentaje importante de receptores hepáticos con AI fallece en las primeras 12 semanas y, por el contrario, la mayoría de los pacientes con criptococosis vive en la semana 12.

En España, varios centros hospitalarios hemos participado en un estudio de seguridad (TOSCANA) realizado con pacientes receptores de trasplante de hígado que recibieron terapia con anidulafungina. Los resultados obtenidos han sido satisfactorios.

Bibliografía

- Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2009;15:842-58.
- Eworo A, Muñoz P, Yáñez JF, Palomo J, Guembe P, Roda J, et al. Aspergilosis cardíaca en una paciente trasplantada de corazón. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28:134-8.
- Fortún J, Martín-Dávila P, Montejo M, Muñoz P, Cisneros JM, Ramos A, et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation.* 2009;87:424-35.
- Fortún J, Martín-Dávila P, Moreno S, De Vicente E, Nuño J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2002;8:1065-70.
- Fortún J, Martín-Dávila P, Moreno S, Bárcena R, De Vicente E, Honrubia A, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:813-9.
- Gavaldà J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumbreiras C, et al; RESITRA (Spanish Network for Research on Infection in Transplantation). Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:52-9.
- Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2000;30:851-6.
- López García-Gallo C, García-Fadul C, Laporta-Hernández R, Ussetti-Gil P. Traqueobronquitis aspergilar en paciente sometido a trasplante pulmonar. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28:129-33.

9. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs*. 2007;67:1803-12.
10. Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, Bertin M, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis*. 2002;4:195-200.
11. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:220-9.
12. Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:607-12.
13. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50:1101-11.
14. Patterson JE, Peters J, Calhoun JH, Levine S, Anzueto A, Al-Abdely H, et al. Investigation and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2000;2:22-8.
15. Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 1999;1:229-36.
16. Paya CV. Fungal Infections in solid-organ transplantation *Clin Infect Dis*. 1993;16:677-88.
17. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004;CD004291. Online.
18. Pozo-Laderas JC, Pontes-Moreno A. Candidiasis invasora en un receptor de trasplante hepático: tratamiento antifúngico de rescate precoz. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28:124-8.
19. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol*. 2007;45:305-20.
20. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. *Transplantation*. 2001;71:910-3.
21. Singh N. Fungal Infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:113-34.
22. Singhal S, Ellis RW, Jones SG, Miller SJ, Fisher NC, Hastings JG, et al. Targeted prophylaxis with amphotericin B lipid complex in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:588-95.
23. Solé A. Infección diseminada por *Scedosporium apiospermum* en un receptor de un trasplante pulmonar unilateral. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28:139-42.
24. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Cryptococcal collaborative transplant study group. Unrecognized pretransplant and donor derived cryptococcal disease in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1062-9.
25. Vilchez R, Shapiro R, McCurry K, Kormos R, Abu-Elmagd K, Fung J, et al. Longitudinal study of cryptococcosis in adult solid-organ transplant recipients. *Transpl Int*. 2003;16:336-40.
26. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131:729-37.