

# Complicaciones infecciosas asociadas al trasplante hepático: análisis de 104 pacientes

J. Cubiella, M. Sala, J. Fernández, M. Navasa, J.M. Salmerón, J. Gómez<sup>a</sup>, A. Rimola y J. Rodés

Servicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives y <sup>a</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Las complicaciones infecciosas constituyen la principal causa de morbilidad en el trasplante hepático durante el primer año. El objetivo del presente estudio fue determinar, en una serie reciente, la incidencia, los gérmenes implicados y los factores asociados al desarrollo de estas complicaciones infecciosas.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Realizamos un análisis retrospectivo de los episodios infecciosos ocurridos durante el primer año en 104 pacientes transplantados entre abril de 1995 y diciembre de 1996. Se evaluaron diversas variables clínicas en relación con el proceso patológico anterior al trasplante, el acto quirúrgico y la evolución postrasplante, con el objeto de identificar los factores predictivos del desarrollo de complicaciones infecciosas bacterianas.

**RESULTADOS:** Durante el primer año, 51 pacientes (49%) presentaron 111 episodios infecciosos. Las infecciones más frecuentes fueron bacterianas (el 66% de los casos); un 21% fueron infecciones por citomegalovirus y un 11% fúngicas. La mayor incidencia de infecciones bacterianas se produjo durante el primer mes (el 80% de la totalidad de los episodios infecciosos en este período). Dos variables se asociaron de forma independiente con el desarrollo de infecciones bacterianas en el primer mes postrasplante: un tiempo prolongado de isquemia del injerto ( $p = 0,002$ ) y el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos ( $p = 0,002$ ). Las complicaciones infecciosas causaron 8 de las 11 muertes que se produjeron durante el año de seguimiento. La mortalidad asociada a las infecciones fúngicas invasivas fue del 100%.

**CONCLUSIONES:** Aunque la incidencia global de infecciones y su mortalidad asociada ha descendido, persisten como la principal causa de morbilidad en el primer año post-trasplante.

## INFECTIOUS COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH LIVER TRANSPLANTATION: ANALYSIS OF 104 PATIENTS

**OBJETIVE:** Infectious complications are the main cause of morbidity and mortality during the first year after liver transplantation. The aim of the present study was to determine the incidence, microorganisms and factors associated with the development of infectious complications.

**PATIENTS AND METHOD:** Retrospective analysis of infectious episodes during the first year after transplantation in 104 patients undergoing transplantation between April 1995 and December 1996. The various clinical variables related to the pre-transplant disease, the surgical intervention and post-transplant evolution were evaluated with the aim of identifying predictive factors for the development of bacterial infectious complications.

**RESULTS:** During the first year, 51 patients (49%) presented 111 infectious episodes. The most frequent infections were bacterial (66%); 21% were cytomegalovirus infections and 22% were fungal. The incidence of bacterial infections was highest during the first month (80% of all infectious episodes in this period). Two variables were independently associated with the development of bacterial infections in the first month following transplantation: prolonged ischemia of the graft ( $p = 0.002$ ) and length of stay in the intensive care unit ( $p = 0.002$ ). Infectious complications caused 8 of the 11 deaths that occurred during the 1-year follow-up. Mortality associated with invasive fungal infections was 100%.

**CONCLUSIONS:** Although the overall incidence of infections and associated mortality has decreased, it remains the main cause of mortality and morbidity in the first year after transplantation.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 186-190)

Correspondencia: Dr. M. Navasa.  
Institut de Malalties Digestives. Hospital Clinic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.  
Correo electrónico: navasa@medicina.ub.es

Recibido el 29-6-00; aceptado para su publicación el 30-10-00.

El trasplante hepático es en la actualidad una opción terapéutica bien establecida en pacientes con enfermedades crónicas hepáticas evolucionadas o en aquellos con insuficiencia hepática aguda grave, con una supervivencia al

año superior al 70%<sup>1,2</sup>. Sin embargo, la agresión quirúrgica y el requerimiento de una inmunosupresión permanente someten al receptor de un trasplante hepático a un riesgo elevado de infecciones. En diversos estudios, su incidencia oscila entre el 50 y el 70%<sup>3-7</sup>, siendo la principal causa de morbimortalidad en los primeros meses posteriores al trasplante hepático<sup>8</sup>. En los últimos años, factores asociados a la mejoría en la técnica quirúrgica, a la profilaxis antibiótica y a los cuidados postoperatorios podrían haber disminuido la incidencia de complicaciones infecciosas<sup>4-6,9</sup>.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la incidencia y características de los episodios infecciosos en el primer año postrasplante en una serie reciente de pacientes receptores de un trasplante hepático, así como identificar factores predictivos del desarrollo de dichas infecciones.

## PACIENTES Y MÉTODO

En el período comprendido entre abril de 1995 y diciembre de 1996 se realizaron en el Hospital Clínico de Barcelona un total de 110 trasplantes hepáticos. Se evaluaron de forma retrospectiva diversas variables clínicas en relación con el proceso patológico anterior al trasplante del receptor, datos del donante, características de la intervención y evolución durante el primer año postrasplante de un total de 104 pacientes. Se excluyó del análisis a los 6 pacientes que fueron retrasplantados por causas diferentes a un fallo primario del injerto.

### Variables recogidas (tabla I)

- Variables pretrasplante: edad del receptor, datos de la enfermedad hepática incluyendo la etiología, descompensaciones e infecciones previas, descontaminación intestinal selectiva previa (DIS) y antecedentes quirúrgicos. Así mismo, se recogieron los siguientes datos analíticos: albúmina, bilirrubina y tasa de protrombina, y anticuerpos frente al citomegalovirus (CMV).
- Variables del donante: edad, presencia de esteatosis en la biopsia postreperfusión e inmunización previa frente a CMV.
- Datos perioperatorios: tiempos de intervención y de isquemia, cantidad de hemoderivados requeridos y tipo de reconstrucción de la vía biliar.
- Datos postrasplante: tiempos de intubación y estancia en la UCI, datos analíticos a la semana del trasplante, reintervenciones (día y causa), episodios de rechazo (número, gravedad y tratamiento) y existencia de complicaciones arteriales o biliares (tipo y tratamiento). Las definiciones de bacteriemia, neumonía, colangitis, peritonitis, infección urinaria, infección de herida quirúrgica, colonización por hongos, fungemia, enfermedad fúngica invasiva, infección por CMV y enfermedad por CMV se basaron en los criterios utilizados en la bibliografía para la definición de dichos procesos infecciosos<sup>4,8</sup>. Así mismo, se analizaron los microorganismos causantes, el momento de aparición de la infección con respecto a la fecha del trasplante, la presencia de factores iatrogénicos favorecedores (catéteres vasculares, sondaje vesical o intubación orotraqueal), el tratamiento antibiótico realizado y la evolución clínica posterior.

### Pauta de inmunosupresión

Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A neoral y corticoides. Las dosis de estos últimos se redujeron progresivamente durante los primeros 6 meses postrasplante. En caso de rechazo celular agudo, el paciente recibió 3 bolos de metilprednisolona de 1 g/día por vía intravenosa (i.v.) durante 3 días, realizándose así mismo profilaxis antibiótica con 100 mg/día de fluconazol por vía oral (v.o.) y 5 mg/kg/día de ganciclovir i.v. durante 5 días.

### Pauta de profilaxis antibiótica

Durante el acto quirúrgico se administraron 200 mg de ciprofloxacino y 400 mg de teicoplanina i.v., repitiéndose esta pauta 12 h después. Al co-

**TABLA I. Variables relacionadas con la hepatopatía de base, antecedentes del receptor, datos del donante, intervención y datos postrasplante**

Edad (años)	47,33 ± 12,12
Sexo (varón/mujer)	77/27
Hepatopatía (CH/CH + CPH/IHAG/Otros) (n)	62/22/11/9
Child A/B/C (n)	16/36/32
Presencia de ascitis (n)	44
Antecedente de encefalopatía (n)	23
Bilirrubina pretrasplante (mg/dl)	6,37 ± 9,27
Tasa de protrombina pretrasplante (%)	56,3 ± 24,4
Albúmina sérica pretrasplante (g/l)	32,02 ± 6,04
Infecciones previas al trasplante (n)	12
Intervención abdominal pretrasplante (n)	38
Descontaminación intestinal pretrasplante (n)	37
CMV receptor (+/-)	76/19
CMV donante (+/-)	63/21
Unidades de plasma durante intervención	2,5 ± 2,5
Unidades de hemáticas durante intervención	6,1 ± 5,1
Unidades de plaquetas durante intervención	5,0 ± 7,2
Tiempo de isquemia (min)	364,08 ± 198,8
Tiempo de intervención (min)	391,27 ± 93,36
Tiempo de intubación (días)	1,9 ± 1,9
Tiempo de UCI (días)	8,53 ± 7,01
Valores analíticos a la semana del trasplante	
Albúmina sérica (g/l)	32,5 ± 4,1
Creatinina (mg/dl)	1,04 ± 0,6
Bilirrubina (mg/dl)	8,88 ± 6,27
Hematocrito (g/l)	33,23 ± 4,76
Plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	87 ± 58
Alanina aminotransferasa (U/l)	55,7 ± 46
Aspartato aminotransferasa (U/l)	214,3 ± 207,7
$\gamma$ -glutamil transferasa (U/l)	214,5 ± 159,3
Fosfatasa alcalina (U/l)	220,5 ± 105,2
Tasa de protrombina (%)	80,6 ± 14,3
Rechazo celular agudo (n)	61
Rechazo corticorresistente (n)	2
Complicaciones arteriales (n)	7
Complicaciones biliares (n)	10

CH: cirrosis hepática; CPH: carcinoma hepatocelular; IHAG: insuficiencia hepática aguda grave.

menzar la ingesta oral, se inició profilaxis con nistatina a dosis de  $3 \times 10^6$  unidades/día durante 3 meses, y norfloxacino a dosis de 400 mg/día durante el primer mes y posteriormente 80/400 mg/día de cotrimoxazol como profilaxis frente a *Pneumocystis carinii* hasta completar un año.

## Análisis estadístico

Se incluyeron 48 variables clínicas y analíticas en el análisis univariante respecto a la probabilidad de aparición de infecciones bacterianas en el primer mes postrasplante, utilizando el test de la  $\chi^2$  para variables cualitativas y el de la t de Student para variables cuantitativas. Las variables que consiguieron significación estadística en el análisis univariante ( $p < 0,05$ ) se incluyeron en un análisis multivariante mediante regresión lineal. El análisis fue realizado con el paquete estadístico de SPSS (SPSS Inc., versión 6.1.3, 1995, Chicago, IL, EE.UU.).

## RESULTADOS

### Incidencia global de infecciones y mortalidad asociada

Durante el período analizado, 51 pacientes (49%) presentaron un total de 111 episodios infecciosos. Las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes, tanto en el primer mes (80%) como durante el primer año postrasplante, representando el 65% de la totalidad de los episodios infecciosos. Las infecciones por CMV se produjeron fundamentalmente a partir del primer mes, con una incidencia global del 22%. La infecciones fúngicas supusieron un

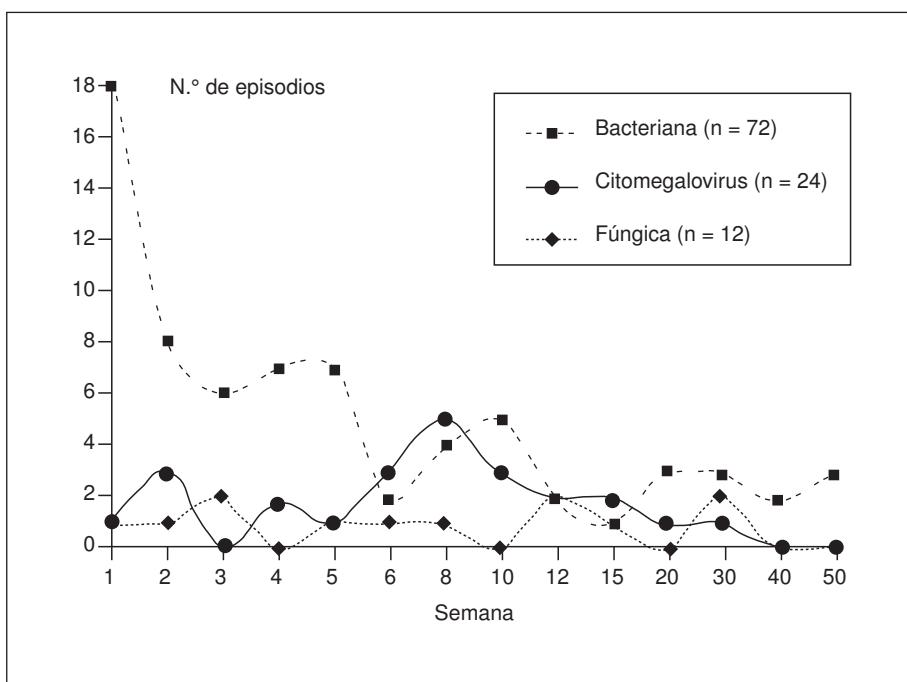


Fig. 1. Curva de la incidencia de infecciones durante el primer año.

TABLA II. Distribución de las infecciones según el tipo de germen y la fecha de aparición

	Primera semana	Primer mes	Resto año	Total
Bacteriana, n (%)	18 (90%)	44 (80%)	28 (50%)	72 (65%)
Citomegalovirus, n (%)	1 (5%)	6 (11%)	18 (32%)	24 (22%)
Fúngica, n (%)	1 (5%)	5 (9%)	5 (9%)	10 (9%)
<i>Pneumocystis carinii</i> (n)	0	0	1	1
Toxoplasma (n)	0	0	2	2
Tuberculosis (n)	0	0	2	2
Total (n)	20	55	56	111

TABLA III. Distribución de las infecciones bacterianas según su localización

	Primera semana n (%)	Primer mes n (%)	Resto año n (%)	Total n (%)
Neumonía	6 (34)	8 (18)	1 (4)	9 (12)
Bacteriemia	4 (22)	8 (18)	3 (11)	11 (15)
Colangitis	2 (11)	5 (11)	2 (7)	7 (10)
Peritonitis	0	5 (11)	2 (7)	7 (10)
ITU	4 (22)	9 (21)	10 (37)	19 (27)
Absceso	0	0	4 (15)	4 (6)
Infección herida	2 (11)	9 (21)	5 (19)	14 (20)

ITU: infección del tracto urinario.

9% de los episodios infecciosos (tabla II). La distribución temporal de las infecciones bacterianas, fúngicas y por CMV a lo largo del primer año postrasplante se refleja en la figura 1.

Durante el primer año fallecieron 11 pacientes (11% de mortalidad), siendo las infecciones la principal causa de muerte (73%). Los 8 pacientes fallecidos presentaron los siguientes procesos infecciosos: toxoplasmosis cere-

bral en 2 casos, una colangitis por *Klebsiella*, una sepsis de origen biliar, una colangitis por *Mucor species*, una aspergilosis pulmonar invasiva, un absceso hepático fúngico y una criptococcosis pulmonar.

#### Infecciones bacterianas (tablas III y IV)

En la primera semana postrasplante, las infecciones bacterianas más frecuentes fueron las neumonías (34%), las bacteriemias (22%) y las infecciones urinarias (22%). En este período, un 60% de los episodios infecciosos se produjeron por cocos grampositivos, siendo *S. aureus* (25%) y *S. epidermidis* (15%) los gérmenes principalmente implicados. El bacilo gramnegativo aislado con mayor frecuencia en este período fue *E. coli* (20%). Durante el primer mes, las infecciones más frecuentes fueron las de la herida quirúrgica y las urinarias (un 21% en ambos casos). En este período, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. epidermidis* (27%), seguido de *E. coli* (22%). Las infecciones más reiteradas desde el segundo mes hasta el final del seguimiento fueron las urinarias (37%), siendo *E. coli* el germe aislado con más asiduidad (31%).

En el análisis univariado se asociaron a una mayor incidencia de infecciones bacterianas durante el primer mes las concentraciones elevadas de bilirrubina antes del trasplante ( $p = 0,026$ ), y de las transaminasas glutamato oxalacéticas (GOT) a la semana del mismo ( $p = 0,041$ ), un tiempo de isquemia prolongado ( $p = 0,002$ ) y un mayor tiempo de estancia en la UCI ( $p < 0,001$ ). De estas variables, solamente un tiempo de isquemia prolongado ( $p = 0,002$ ) y un mayor tiempo de estancia en la UCI ( $p = 0,002$ ) tuvieron valor predictivo independiente.

TABLA IV. Distribución de las infecciones bacterianas según el tipo de agente

	Primer semana	Primer mes	Resto año	Total
<i>S. epidermidis</i> (n)	3	13	5	18
<i>S. aureus</i> (n)	5	6	4	10
<i>Streptococcus</i> spp. (n)	3	8	6	14
Otros cocos gram <sup>+</sup> (n)	1	2	0	2
<i>E. coli</i> (n)	4	11	9	20
Otros BGN (n)	3	8	5	13
Anaerobios (n)	1	1	0	1
Total (n)	20	49	29	78

BGN: bacilo gramnegativo; Otros BGN corresponden a: *Acinetobacter* spp., *S. typhi* (2), *K. pneumoniae* (3), *X. maltophilia* (2), *P. aeruginosa* (3), *M. morgagni*, *P. paucimobilis*; *Streptococcus* spp. corresponden a: *S. pneumoniae* (3), *E. faecalis* (8), *S. viridans* (2), *Streptococcus* spp. (1).

### Infecciones por citomegalovirus

En 21 pacientes se observaron 24 episodios de infección o enfermedad por CMV. En 11 casos (46%) la antigenemia positiva coexistió con un síndrome febril, en nueve (38%) la infección fue asintomática con antigenemia positiva y, finalmente, sólo cuatro de los pacientes (16%) presentaron enfermedad localizada (tres hepatitis y una retinitis por CMV). Todos los pacientes sintomáticos y siete de los 9 casos con infección asintomática (aquellos con más de 20 leucocitos afectados por campo) fueron tratados con ganciclovir i.v. En ningún caso la infección asintomática por CMV progresó a enfermedad por CMV.

### Infecciones fúngicas

Se apreció una colonización candidásica tras el trasplante en 6 pacientes, con una localización urinaria en 4 casos y en la herida quirúrgica en 2 enfermos. Los 4 pacientes que presentaron infecciones micóticas invasivas (un absceso hepático candidásico, una aspergilosis pulmonar invasiva, una criptococosis pulmonar y una colangitis por *Mucor*) fallecieron (100% de mortalidad).

### DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican una disminución de la tasa de infecciones durante el primer año postrasplante, a pesar de que siguen siendo una importante causa de morbimortalidad. La tasa de infecciones en nuestro estudio (49%) es inferior a la de series previas (60-80%)<sup>3-7</sup>. Este descenso probablemente se debe a los avances en la técnica quirúrgica y en los cuidados perioperatorios, que han reducido de forma considerable los tiempos de intervención, la necesidad de hemoderivados y el tiempo de estancia en la UCI. En un estudio realizado con anterioridad en nuestro hospital, en el que se analizaron los pacientes transplantados entre 1988 y 1991, la tasa de infecciones durante el primer trimestre fue del 65%<sup>3</sup>. Los tiempos de intervención ( $501 \pm 30$  min) y los requerimientos de hemoderivados en dicho estudio (17,2

$\pm 2$  U) fueron marcadamente superiores a los de nuestra serie ( $391 \pm 93$  min y  $6,1 \pm 5,1$  U). Por otra parte, la disminución en el número de episodios de rechazo, en especial los corticorresistentes, y la introducción de pautas antibióticas profilácticas, probablemente hayan contribuido a este descenso<sup>4-6,9</sup>. El análisis de estudios recientes demuestra que la tasa de infecciones descrita en el presente trabajo es similar a la de series más actuales<sup>10,11</sup>. No obstante, aunque alejados de las tasas de mortalidad documentadas en otros estudios<sup>4,5</sup>, las infecciones siguen siendo la principal causa de mortalidad durante el primer año postrasplante.

Las infecciones bacterianas presentaron un patrón de distribución similar al observado en otros estudios, representando el 80% de los episodios infecciosos en el primer mes postrasplante. La intervención quirúrgica, sus complicaciones y los procedimientos invasivos a los que son sometidos estos pacientes son factores probablemente implicados en su patogenia. En este sentido, destaca la elevada incidencia de infecciones por microorganismos grampositivos durante este período (el 60% de las infecciones bacterianas), especialmente por *S. epidermidis*. Tras el primer mes, el patrón de infecciones fue el propio de los pacientes inmunodeprimidos<sup>9</sup>.

La identificación de factores predictivos del desarrollo de infecciones bacterianas se redujo al primer mes, ya que éste es su período de máxima incidencia. Sólo dos variables obtuvieron valor predictivo positivo: el tiempo de isquemia prolongado y el tiempo de estancia en la UCI. En los distintos estudios realizados, se han asociado a un mayor riesgo de infecciones bacterianas en períodos postrasplante similares (entre 15 días y 2 meses)<sup>3,5,6,9</sup> los siguientes aspectos: un tiempo de intervención prolongado, requerimientos transfusionales elevados, altas concentraciones preoperatorias de bilirrubina, el tipo de derivación biliar, la necesidad de reintervención precoz, la infección por CMV, la presencia de insuficiencia renal y un tiempo prolongado de estancia en la UCI. El valor predictivo del tiempo de isquemia en nuestra serie se podría traducir en una acentuación de la disfunción del sistema reticuloenotelial hepático como consecuencia de la isquemia y, así mismo, favorecer el desarrollo de complicaciones biliares. Finalmente, es bien conocida la relación entre una estancia prolongada en la UCI y el riesgo de infecciones bacterianas. El mayor número de procedimientos invasivos a los que son sometidos estos pacientes aumenta el riesgo de desarrollar infecciones por gérmenes nosocomiales<sup>9</sup>.

La incidencia de infecciones por CMV en nuestra serie (22%) fue inferior a la de series históricas<sup>12</sup>, a pesar de que la determinación sistemática de la antigenemia para el CMV permitió detectar un mayor número de casos asintomáticos. Su reactivación o, en menos casos, la primoinfección por CMV se ha relacionado con el estado serológico donante-receptor<sup>13-15</sup>, la causa del trasplante (hepatitis fulminante<sup>13,16</sup>), los requerimientos transfusionales intraoperatorios<sup>17</sup> y la presencia de un rechazo celular agudo con requerimiento de corticoides a dosis altas<sup>17,18</sup> o el uso de OKT3<sup>15,16,19</sup>. La menor incidencia de infecciones

por CMV en nuestro estudio puede estar en relación con la disminución de los requerimientos transfusionales y el menor número de rechazos corticorresistentes (2%).

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas en el presente estudio fue del 9%, con una mortalidad asociada del 100%. Dicha incidencia, marcadamente inferior a la comunicada en series antiguas (42-44%)<sup>20,21</sup> es similar a la de estudios recientes (6-15%)<sup>5-7</sup>. La necesidad de realizar procedimientos invasivos, el uso de antibióticos de amplio espectro, la inmunosupresión y los diversos procedimientos quirúrgicos predisponen a la colonización y posterior infección por hongos de estos pacientes<sup>22,23</sup>. Con el objeto de disminuir la incidencia de las infecciones fúngicas, dada la alta morbilidad asociada, se han propuesto diversas medidas profilácticas, como la descontaminación intestinal con anfotericina B o el uso de fluconazol en aquellos pacientes de alto riesgo<sup>23,24</sup>, si bien los resultados han sido contradictorios.

En conclusión, aunque la incidencia global de infecciones ha descendido de forma ostensible, aún constituye la principal causa de morbilidad en el primer año postrasplante. Un tiempo prolongado de isquemia del injerto y una mayor tiempo de estancia en la UCI son factores predictivos del desarrollo de infecciones bacterianas en el primer mes posterior al trasplante. Por último, se requieren nuevas estrategias profilácticas, tanto frente a infecciones fúngicas como por CMV, en pacientes de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Liver transplantation in the United States: results from the national Pitt-UNOS liver transplant registry. En: Terasaki Pi, Cecka JM, editores. Clinical transplants 1994. Los Ángeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995; 19-35.
2. European Liver Transplant Registry 05/1968-12/1993. Villejuif, Francia: Hospital Paul Brousse, 1993.
3. García-Valdecasas JC, Navasa M, Segura J, Beltrán J, Grande L, Rimola A et al. Infections after liver transplantation: evaluation of perioperative risks. *Transplantology* 1994; 5: 55-60.
4. Wade J, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995; 21: 1328-1336.
5. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988; 67: 132-143.
6. George D, Arnow P, Fox A, Baker A, Thistlethwaite R, Emond J et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 387-396.
7. Lumbrales C, Vilalta E, Moreno E, Aguado JM, Lizasoain M, Gómez R et al. Severe bacterial and fungal infections after liver transplantation: incidence, clinical characteristics, microbiological features and outcome. *Transplantology* 1992; 1: 5-11.
8. Winston D, Emmanuelides C, Busuttil R. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1077-1091.
9. Stratta R, Shaeffer M, Markin R, Wood P, Lagnas A, Reed E et al. Cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 673-688.
10. Winston DJ, Foster PF, Somberg KA, Busuttil RW, Levy MF, Sheiner PA et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial of efficacy and safety of granulocyte colony-stimulating factor in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1298-1304.
11. Fisher RA, Ham JM, Marcos A, Schiffman ML, Luketic VA, Kimball PM et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1616-1621.
12. Mutimer D. CMV infection of transplant recipients. *J Hepatol* 1996; 25: 259-269.
13. Stratta RJ, Shaefer MS, Markin RS, Wood RP, Kennedy EM, Langnas AN et al. Clinical patterns of Cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Arch Surg* 1989; 124: 1443-1450.
14. Wiens M, Lefebvre B, Blumhardt G, Schmidt CA, Lohmann R, Neuhaus P. Incidence and therapy of Cytomegalovirus disease after transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1985-1986.
15. Singh N, Dummer JS, Kusne S, Breinig MK, Armstrong JA, Makowka L et al. Infections with Cytomegalovirus and other Herpes Virus in 121 liver transplant recipients; transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. *J Infect Dis* 1988; 158: 124-131.
16. Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE, Larson-Kerller JJ, Ilstrup DM, Krom RAF et al. Risk factors for Cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: a prospective multivariate time-dependent analysis. *J Hepatol* 1993; 18: 185-195.
17. Pillay D, Charman H, Burroughs AK, Smith M, Rolles K, Griffiths PD. Surveillance for CMV infection in orthotopic liver transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 1261-1265.
18. Savage LH, Gonwa TA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Cytomegalovirus infection in orthotopic liver transplantation. *Transplant Int* 1989; 2: 96-101.
19. Snydman DR, Werner BG, Dougherty NN, Griffith J, Rubin RH, Dienstag JL et al. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation. *Ann Intern Med* 1993; 119: 984-991.
20. Ho M, Wajszczuk CP, Hardy A. Infections in kidney, heart and liver transplant on cyclosporine. *Transplant Proc* 1983; 15: 2768-2772.
21. Scherer GPJ, Hoelscher M, Putnam CW, Porter KA, Starzl TE. Fungus infections after liver transplantation. *Ann Surg* 1976; 186: 115-122.
22. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins R, Lewis WD et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994; 170: 644-652.
23. Castaldo JA, Stratta RJ, Wood P, Markin RS, Kashinath DP, Shaeffer S et al. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991; 126: 149-156.
24. Decruyenaere J, Colardyn F, Vogelaers D, Claeys G, Hesse U, De Deyne E et al. Combined use of fluconazole and selective digestive contamination in the prevention of fungal infection after adult liver transplantation. *Transp Proc* 1995; 27: 3515-3516.