

Aspergilosis pulmonar invasora en pacientes pediátricos con trasplante hepático, a propósito de una sobreviviente

Invasive pulmonary aspergillosis in children with hepatic transplant: a survivor

Verónica Botero^{a,b}, Víctor H. García^{a,b}, Alejandro Delgado^{a,b}, Ana M. Aristizabal^{a,b},
Catalina Gómez^{a,b}, Luis A. Caicedo^{a,b}, Gabriel Jaime Echeverri^{a,b}

^aDepartamento de Trasplantes y Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Colombia

^bCentro de Investigación en Cirugía Avanzada y Trasplantes (CICAT), Universidad ICESI, Cali Colombia

Recibido el 28 de agosto de 2017; aceptado el 14 de diciembre de 2017

Resumen

Introducción: Las infecciones por *Aspergillus spp* son la principal infección micótica por hongos en pacientes con trasplante hepático, con una mortalidad reportada de hasta un 90% de los casos. En los pacientes trasplantados de hígado se espera que hasta un 50% desarrollen un episodio infeccioso en sus primeros meses postrasplante, de los cuales un 10% se asocian con agentes oportunistas. **Objetivo:** Describir el diagnóstico y manejo de un episodio de Aspergilosis Pulmonar Invasora (API) en una paciente con un trasplante hepático. **Caso clínico:** Paciente de 11 meses de vida, con trasplante hepático secundario a atresia de vías biliares. En el período post-trasplante inmediato evolucionó con una neumonía grave asociada a ventilación mecánica. El lavado broncoalveolar presentó niveles altos de galactomanano y cultivo positivo para *Aspergillus fumigatus*, diagnosticándose una API. Este episodio se trató con un esquema de antifúngico con un resultado clínico favorable. **Conclusión:** La API es una infección oportunista en pacientes con trasplante hepático, que debe ser sospechada en este grupo de pacientes, ya que el diagnóstico y tratamiento oportuno impacta directamente en la resolución de la infección por *Aspergillus fumigatus*.

Palabras clave:

Aspergillus;
Aspergilosis Pulmonar
Invasora;
Trasplante Hepático

Abstract

Introduction: Mycotic infections due to *Aspergillus spp*, are the main mycotic associated infections in liver transplant patients, with mortality rates up to 90% of the cases. Almost 50% of patients will develop an infection during the first months after transplantation, of which 10% are associated with opportunistic agents. **Objective:** To describe the diagnosis and management of an Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA) episode in a liver transplant patient. **Case report:** 11-months-old patient with liver transplant due to a biliary atresia who developed severe pneumonia associated with mechanical ventilation. The bronchoalveolar lavage showed high levels of galactomannan and positive culture for *Aspergillus fumigatus* leading to an IPA diagnosis. This episode was treated with antifungal with a favorable outcome. **Conclusion:** The IPA is an opportunistic infection in liver transplant patients, with high mortality rates, that must be suspected in this group of patients since an early diagnosis and treatment reduce mortality.

Keywords:

Aspergillus;
Invasive Pulmonary
Aspergillosis;
Live Transplant

Correspondencia:
Gabriel Jaime Echeverri
gjecheverri@hotmail.com

Introducción

Las infecciones son la principal complicación en los pacientes trasplantados de hígado, estimándose que alrededor de un 50% de los pacientes cursará con un proceso infeccioso en los primeros meses post-trasplante, debido a la alteración hepática y al tratamiento inmunosupresor⁽¹⁾. La infección fúngica invasora (IFI) se considera una infección de tipo oportunista en el paciente receptor de trasplante de órgano sólido (TOS)^(2,3). Se presenta hasta en un 5-20% de los trasplantes y tiene una mortalidad del 25-80%; en pacientes con trasplante hepático la incidencia de la aspergilosis invasora es del 2%. Los factores de riesgo de IFI en pacientes con TOS se han dividido en cuatro categorías, (i) aquellos relacionados con factores propios del paciente (antecedente de colonización previa, enfermedad por citomegalovirus, disfunción renal y rechazo crónico), (ii) relacionados con la cirugía (tiempo quirúrgico, técnica, transfusiones y complicaciones), (iii) la selección microbiológica por el uso previo de antimicrobianos y (iv) derivados de la inmunosupresión⁽⁴⁻⁶⁾. En estos casos, cobra especial interés el grupo de microorganismos oportunistas, entre estos, los hongos. El principal hongo productor de eventos infecciosos es el *Aspergillus spp*, capaz de generar procesos invasores pulmonares, con tasas de mortalidad hasta del 90%.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, con diagnóstico de atresia de vías biliares desde el mes de vida y portoenteroanastomosis fallida. A los 11 meses de edad se le realizó un trasplante hepático de donante cadavérico, con inmunosupresión postrasplante con tacrolimus (1 mg cada 12 h), metilprednisolona (10 mg/kg/día), micofenolato mofetilo (125 mg cada 12 h). A las 24 h postoperatorio la paciente se extubó sin alteraciones, no obstante, a las 48 h presentó con picos febriles, compromiso respiratorio agudo, y al cuarto día postoperatorio desarrolló falla multiorgánica dado por un síndrome de dificultad respiratoria con necesidad de soporte ventilatorio, falla renal por anuria, sobrecarga de volumen, acidosis metabólica e hipercalemia, por lo cual se estableció una vía Mahurkar para diálisis. Se tomaron exámenes de laboratorio con hallazgo de neutropenia, y hemocultivos positivos para *Enterobacter cloacae* (catéter venoso central y línea arterial), resistente a carbapenemasas, por lo que se manejó con polimixina B (40.000 u/Kg/día) durante 26 días, meropenem (100 mg/kg/día cada 8 h) durante 52 días y ertapenem (15 mg/kg cada 12 h) durante 24 días, obteniendo cultivos de control negativos^(10,11,16).

No obstante, a pesar del tratamiento, la paciente persistió con deterioro pulmonar con acidosis respiratoria, episodios de broncoespasmo y neutrofilia con proteína C reactiva elevada. La radiografía de tórax reveló la presencia de infiltrados alveolares bilaterales con predominio del campo pulmonar izquierdo, e infiltrados parahiliares y apicales derechos (figura 1).

Ante la sospecha de una infección oportunista a los 13 días postrasplante, se realizó un lavado broncoalveolar (LBA) con estudio de antígeno galactomanano con valor de 7.873 (positivo) y una tinción directa que muestra hifas septadas hialinas. Con estos antecedentes, se inició tratamiento antifúngico con anfotericina B, durante 14 días. A los 7 días en el cultivo de LBA crece *Aspergillus fumigatus* en medio de Agar Sabouraud y negativo en Agar Mycosel, por lo cual se realizó ajuste de la terapia a voriconazol (7 mg/kg cada 12 h), durante 42 días. Se realizó un segundo LBA a los 30 días postrasplante con resultado de Galactomanano negativo y cultivos negativos. La paciente cursó con una mejoría clínica sin requerimiento de cirugía (figura 2). Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento post-trasplante.

Aspergilosis Pulmonar Invasora

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes en los pacientes trasplantados y se estima que un 50% de los casos presentaran un episodio en los primeros meses postrasplante⁽⁷⁾. La alteración inmunológica generada por el daño hepático pre-trasplante y el uso de medicamentos inmunosupresores post-trasplante, conllevan a un estado de inmunosupresión permitiendo el ingreso y desarrollo de infecciones por agentes oportunistas⁽⁸⁾. Los hongos del género *Aspergillus spp*, son los principales hongos filamentosos asociados a infecciones en los pacientes trasplantados. No obstante, la incidencia de infecciones micóticas es menor al 10% entre los microorganismos oportunistas⁽⁹⁻¹¹⁾.

El género de *Aspergillus* se describió por primera vez en 1729 por Micheli y hasta la fecha se reconocen aproximadamente 200 especies, pero solo unas cuantas son patógenas para el humano, siendo la más frecuente *A. fumigatus*, seguido por el *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*⁽¹²⁾.

El ingreso de *Aspergillus spp* al cuerpo ocurre al inhalar las conidias hasta la región alveolar. La primera línea de barrera se establece a través de la respuesta inmune innata, mediante el epitelio respiratorio y el barrido mucociliar, que transporta de forma retrograda las conidias para que sean deglutidas y eliminadas. Sin embargo, algunas conidias logran evadir el proceso de barrido y es entonces cuando el sistema fagocitario, principalmente los macrófagos y neutrófilos, regulan

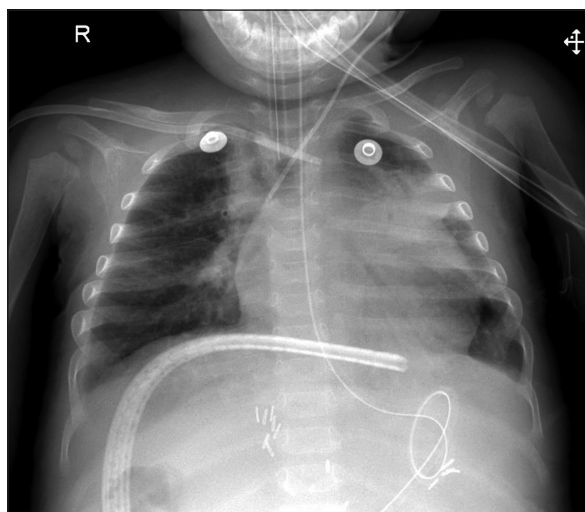


Figura 1. Radiografía de tórax presencia de infiltrados alveolares bilaterales con predominio del campo pulmonar izquierdo, e infiltrados parahiliares y apicales derechos, con atrapamiento aéreo (11.10.16).

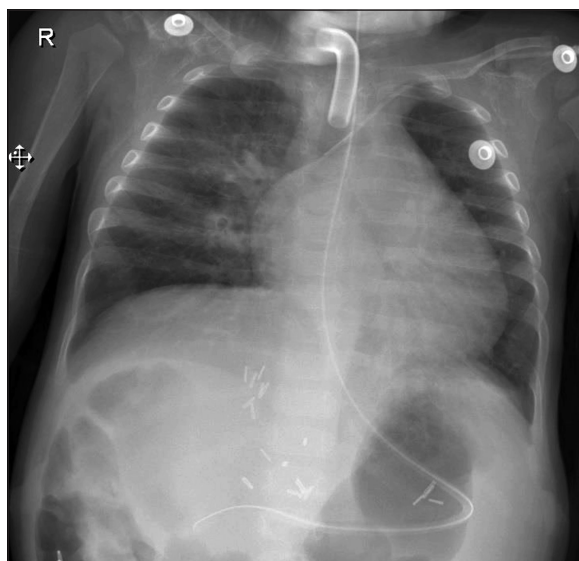


Figura 2. Radiografía de tórax (07.11.16) mostrando mejoría importante de los infiltrados alveolares observados previamente.

la formación y crecimiento de hifas. La respuesta inmune celular, se presenta como una respuesta secundaria y media su acción a través del perfil de linfocitos TCD4+ Th1 limitando el crecimiento y desarrollo del hongo⁽¹³⁾.

Los estudios que han evaluado los factores de riesgo para el desarrollo de infección pulmonar invasora por *Aspergillus* (IPA) en pacientes trasplantados son pocos y los datos publicados relacionan como principales factores a la neutropenia, disfunción primaria del injerto, disfunción renal con hemodiálisis y el aumento de la inmunosupresión en co-infección por citomegalovirus⁽¹⁴⁾.

Las manifestaciones clínicas de IPA incluyen tos, hemoptisis, dolor torácico, dolor pleurítico y disnea. Sin embargo, en pacientes con neutropenia, el montaje de una respuesta inflamatoria se ve alterada y los síntomas no se desarrollan claramente⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Radiológicamente el hallazgo clásico del signo del halo es poco frecuente en los pacientes con API; es más prevalente ver infiltrados pulmonares, densidades basales pleurales o cavernas. Un estudio en pacientes trasplantados de órganos sólidos con API reporta que ninguno de los pacientes presentó el signo del halo y eran más frecuentes la presencia de signos inespecíficos⁽³⁰⁾. La escanografía es una ayuda que brinda mayor información del compromiso pulmonar, siendo frecuentes la presencia de nódulos menores a 1 cm y masas con centros de densidades bajas o cercanas a la densidad del aire^(10,11).

El diagnóstico de API se realiza mediante los criterios realizados por la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) y el

grupo de estudios de micosis americano (MSG) que están realizados para pacientes en estado de inmunosupresión, pero no para pacientes en UCI. Estos criterios permiten estratificar el diagnóstico en tres categorías: caso posible, probable o probado (tabla 1).

Las técnicas de laboratorio como la medición sérica de galactomanano (GM) cobra utilidad en infecciones agudas, con una sensibilidad alrededor del 70% (en pacientes con neoplasias hematológicas). Sin embargo, el valor óptimo para hacer diagnóstico no está definido;

Tabla 1. Criterios diagnósticos aspergilosis pulmonar invasora

Diagnóstico	Criterios
Probado	Determinación histopatológica o cultivo de muestras de tejido o fluidos
Probable	<i>Cumplimiento de al menos un criterio de cada categoría</i> Hospedero <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia reciente • Historia de trasplante de médula ósea • Uso prolongado de esteroides • Tratamiento inmunosupresor de células T • Inmunodeficiencia congénita Clínico <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones de halo en escanografía • Signo del aire creciente • Cavidad pulmonar Micológico <ul style="list-style-type: none"> • Test directo (citología, cultivo, microscopia directa en muestra de LBA o cepillado bronquial) • Test Indirecto (Detección de antígenos de pared celular)
Posible	Presencia de factores de riesgo del paciente y sospecha clínica, pero en ausencia o resultados negativos en pruebas micológicas

Tabla 2. Tratamiento antifúngico para aspergilosis pulmonar invasora

Fármaco	Dosis
Voriconazol	Niños de 2 a 12 años: EV: 7 mg/kg/dosis/12 h u VO: 200 mg/12 h Niños de 12 a 16 años: EV: 6 mg/kg/dosis/12 h (primer día); luego 4 mg/kg/12 h Niños < 40 kg: VO: 200 mg/12 h (primer día); luego 100 mg/12 h Niños 40 kg: VO: 400 mg/12 h (primer día); luego 200 mg/12 h
Anfotericina B liposomal	EV: 3-5 mg/kg/d
Posaconazol	Niños < 15 kg VO: 6 mg/kg/12 h Niños 15-19,9 kg: VO: 100 mg/12 h Niños 20-33,9 kg: VO: 200 mg/12 h Niños 34 kg: VO: 400 mg/12 h
Caspofungina	EV: 75 mg/m2/dosis (primer día); luego 50 mg/m2/día
Itraconazol	Niños 1 mes-18 años: 2,5-5 mg/kg/12 h
Isavuconazol	< 18 años: No se ha establecido la seguridad y eficacia

*EV: endovenoso VO: vía oral.

la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha definido valores mayores a 1 para hacer el diagnóstico y para algunos autores los valores mayores a 0,5 deberían ser considerados positivos⁽²⁰⁻²²⁾. El 1,3-Beta-D-Glucano (BDG) puede ser empleado para realizar el diagnóstico de eventos agudos, en pacientes con neoplasias hematológicas; no obstante, la sensibilidad de las pruebas en pacientes con trasplante de órganos sólidos puede caer hasta un 20% por qué no se recomienda su uso en estos pacientes. El cultivo para este microorganismo se realiza en medios ricos en glucosa como Agar Sabouraud, a temperaturas entre 28 y 30 °C, sin necesidad de CO₂. Los cultivos como Mycosel inhiben su crecimiento⁽²³⁾.

La broncoscopia flexible (BF) con LBA, es la piedra angular para la detección microbiológica del *Aspergillus spp*, primordialmente en casos de consolidaciones, patrón de árbol en gemación y en infiltraciones pulmonares⁽²⁴⁾. En los pacientes con trasplante de órganos abdominales el hallazgo positivo en LBA de *Aspergillus spp*, es infrecuente hasta en un 1,5%, no obstante el valor predictivo positivo es del 72%⁽²³⁾. Los riesgos asociados con la técnica oscilan entre el 0,08 y 0,5% con tasas de mortalidad de 0 al 0,04%. Las limitantes de la BF con LBA son las lesiones localizadas en la región de la periferia del parénquima pulmonar, en caso de hipoxias severas o diástasis hemorrágicas⁽²⁰⁾. En cuanto a las limitaciones del cultivo del LBA son la contaminación por células orofaríngeas (células epiteliales > 1%)

y la falta de diferenciación entre la infección fúngica y colonización (10⁴ UFC/mL)^(25,26).

El tratamiento de los pacientes API incluye el uso de antifúngicos, siendo la primera opción el voriconazol, el cual ha mostrado mayor efectividad comparado con otras alternativas como la anfotericina B liposomal, isavuconazol, posaconazol, caspofungina e itraconazol⁽²⁷⁾. Se recomienda una duración de 6 a 12 semanas, dependiendo del grado de inmunosupresión y extensión de la enfermedad^(20,28). El manejo quirúrgico es una opción en caso de infecciones limitadas y fracaso terapéutico⁽²⁹⁾; se considera en caso de lesión única, lesiones cercanas a grandes vasos, invasión pleural o de la pared torácica⁽³⁰⁾.

La profilaxis incluye la anfotericina B inhalada o la micafungina. Se recomienda su utilización en el paciente trasplantado de hígado que cuente con al menos tres criterios como el uso prolongado de esteroides previa realización de trasplante, falla renal aguda en hemodiálisis, falla hepática aguda, retrasplante o alta tasa de transfusión intraquirúrgica⁽³¹⁾.

Conclusión

La API es una entidad clínica con una alta mortalidad, que se puede presentar con mayor frecuencia en pacientes trasplantados, por lo cual se debe tener la sospecha para realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno. Actualmente existen limitaciones debido a la falta de información en la población pediátrica, lo que abre un camino nuevo para el mundo de la investigación.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Yuste JR, Del Pozo JL, Quetglás EG, Azanza JR. Infecciones más comunes en el paciente trasplantado The most common infections in the transplanted patient. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2006 [citado el 6 de octubre de 2017];29(2). Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29s2/original15.pdf>
- Aguado JM, Ayats J. Papel de la anidulafungina en el paciente con trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2008;26(Suppl. 14):29-34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(08\)76590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(08)76590-X).
- Mayans ER, González FÁ. Infección fúngica invasiva (IFI): actualización. *Protoc diagnóstico-terapéuticos la AEP Infectología pediátrica*:135-47.
- Nagao M, Fujimoto Y, Yamamoto M, et al. Epidemiology of invasive fungal infections after liver transplantation and the risk factors of late-onset invasive aspergillosis. *J Infect Chemother* [Internet]. 2016 [citado el 6 de octubre de 2017];22:84-9. Available from: [http://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(15\)00262-7/pdf](http://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(15)00262-7/pdf)
- Patel MH, Patel RD, Vanikar AV, et al. Invasive fungal infections in renal transplant patients: a single center study. *Ren Fail* [Internet]. 2017 [citado el 6 de octubre de 2017];39(1):294-8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2016.1268537>
- Anesi JA, Baddley JW. Approach to the Solid Organ Transplant Patient with Suspected Fungal Infection. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016 [citado el 6 de octubre de 2017];30(1):277-96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26739603>.
- Hernández MDP, Martín P, Simkins J. Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2015;11(11):741-53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4849501&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol* [Internet]. 2011 [citado el 17 de marzo de 2017];3(4):83-92. Available from: <http://www.wjgnet.com/19485182/full/v3/i4/83.htm>
- Badiee P, Alborzi A, Malekhosseini SA, Nikeghbalian S, Shakiba E. Determining the incidence of aspergillosis after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2010;8(3):220-3.
- Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis After Solid Organ Transplantation: Diagnosis and Treatment Based on 28 Years of Transplantation Experience. *Transplant Proc* [Internet]. 2009;41(1):375-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.11.006>
- Hoyo I, Sanclemente G, Cervera C, et al. Opportunistic pulmonary infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2012;44(9):2673-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.067>
- Jean-Paul Latgé. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1999 [citado el 17 de marzo de 2017];12(2):310-50. Available from: <http://cmr.asm.org/content/12/2/310.full.pdf>
- Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 [citado el 17 de marzo de 2017];360(18):1870-84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0808853>.
- Rosenhagen M, Feldhues R, Schmidt J, Hoppe-Tichy T, Geiss HK. A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Infection*. 2009;37(4):313-9.
- Garbee DD, Pierce SS, Manning JM. Opportunistic Fungal Infections in Critical Care Units. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016.
- Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016;146(February):1-12.
- Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Invasive Aspergillosis: Current Strategies for Diagnosis and Management. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016;30(1):125-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.015>
- Park YS, Seo JB, Lee YK, et al. Radiological and clinical findings of pulmonary aspergillosis following solid organ transplant. *Clin Radiol*. 2008;63(6):673-80.
- Qin J, Fang Y, Dong Y, et al. Radiological and clinical findings of 25 patients with invasive pulmonary aspergillosis: Retrospective analysis of 2150 liver transplantation cases. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):429-35.
- Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of *Aspergillosis*: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. [citado el 16 de marzo de 2017]; Available from: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/63/4/10.1093_cid_ciw326/2/ciw326.pdf?Expires=1490041721&Signature=R6b-F2C1Mc95Tu9ttoPH42G3lirPfkAKU~hEDtWknWMIjP9RuT3m-cpGKlCi39nUyLHvFpWTV7nj-axY3m4~jZU3f1owBugFji2bZfRtK5AzpUiHqgr3N
- Fortún J, Martín-Dávila P, Álvarez ME, et al. False-positive results of *Aspergillus* galactomannan antigenemia in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:256-60.
- Kwak EJ, Husain S, Obman A, et al. Efficacy of galactomannan antigen in the Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2004 [citado el 21 de marzo de 2017];42(1):435-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715799>
- Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* Infections in Transplant Recipients. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2005 [citado el 5 de octubre de 2017];18(1):44-69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC544171/pdf/0014-04.pdf>
- Vélez L, Correa LT, Maya MA, et al. Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: Analysis of a protocol. *Respir Med* [Internet]. 2007 [citado el 21 de marzo de 2017];101(10):2160-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629473>.
- Ferrán Sánchez Reus. Procesamiento de las muestras del tracto respiratorio inferior. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2001 [citado el 6 de octubre de 2017];18(1):1-12. Available from: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo5.pdf>
- Flandes-Aldeyturriaga J. El lavado broncoalveolar, un procedimiento sencillo que aporta mucha información. *Rev Patol Respir*. 2011;14(2):41-2.
- Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2016; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295216304221>
- Singh N, Wagener MM, Cacciarelli T V. Antifungal Management Practices in Liver Transplant Recipients. *Small*. 2008;(4):426-31.
- Takeda K, Morioka D, Matsuo K, et al. A Case of Successful Resection After Long-term Medical Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis Following Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3505-8.
- Park JW, Kim JH, Kim WB, et al. Invasive pulmonary aspergillosis after living donor liver transplantation should be eradicated or not? A case report. *Transplant Proc* [Internet]. 2011;43(6):2428-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.05.034>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(2):433-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597456>