



Caso clínico

Infección pulmonar fúngica por aspergillus en trasplante de órgano sólido manejado con caspofungina.

Fungal pulmonary infection by aspergillus in solid organ transplantation managed with caspofungin

Medina Aguilar, Cristel. Hospital Vithas Valencia Consuelo, España. cristelmedina6@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3070-2145>

Rodríguez Osorio, Rafael. Neumoclinic, Panamá. rafamed20@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2320958X>

Carreño, Norberto. Hospital Santo Tomás, Panamá. norbertocarreno1966@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-0211-2538>

Pecchio, Maydelin. Hospital Gustavo Nelson Collado R., Panamá. maydelin.pecchio@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6322-5034>

Recibido: 23/01/2022

Aceptado: 28/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.48204/1608-3849.8229>

RESUMEN

Los receptores de trasplante de órgano sólido son sensibles a complicaciones originadas por el mismo procedimiento, cuidado crítico, efectos secundarios a los medicamentos utilizados y efecto inmunosupresor de los mismos. Este último, provoca susceptibilidad a enfermedades infecciosas oportunistas, como las micosis, que constituyen la principal causa de muerte en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, y conllevan gran reto diagnóstico en la actualidad. La aspergilosis es la infección invasiva causada por moho más frecuente en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. Nos enfocaremos en aspergilosis pulmonar invasiva en paciente receptor de trasplante hepático manejado con caspofungina; equinocandina recientemente aprobada para pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento usual, resaltando la importancia que merece la elección de un antifúngico de rescate acoplado al estado clínico del paciente para lograr resultados óptimos y disminuir la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: *aspergilosis pulmonar invasiva, antifúngicos, caspofungina.*

ABSTRACT

Solid organ transplant recipients are sensitive to complications originating from the procedure itself, critical care, side effects of the medications used, and their immunosuppressive effect. The latter causes susceptibility to opportunistic infectious diseases, such as mycoses, which are the main cause of death in solid organ transplant recipients; and carry a great diagnostic challenge today. Aspergillosis is the most frequent invasive mold infection in solid organ transplant recipients. We will focus on invasive pulmonary aspergillosis, in liver transplant recipients managed with Caspofungin, a recently approved echinocandin for patients who are intolerant or refractory to standard treatment, highlighting the importance of choosing a rescue antifungal combined with the patient's clinical status to achieve optimal results and reduce mortality.

KEY WORDS: *invasive pulmonary aspergillosis, antifungal agents, caspofungin.*

Los receptores de trasplante de órgano sólido requieren tratamiento inmunosupresor que reduce la incidencia de rechazo al órgano trasplantado pero aumenta la susceptibilidad ante enfermedades infecciosas; siendo esta la causa más frecuente de muerte en el primer año después del trasplante. Principalmente son de causa bacteriana, seguidas por hongos, virus y protozoos ^[1].

Uno de los hongos más comunes es el *Aspergillus spp.*, que produce afección pulmonar y sistémica, dependiendo del grado de inmunidad del huésped, siendo el 90% de los casos causada por *Aspergillus fumigatus* ^[2,3,4]. Las tasas de infecciones por *Aspergillus spp.* varían según el órgano, incluidos hígado (1 a 9,2%), corazón (1 a 14%), páncreas, riñón (0,7 a 4%) y pulmón (6%) donde frecuentemente se asocia con afección invasiva en pacientes trasplantados ^[1,4]. La mayoría de los casos invasivos son conocidos por diagnósticos realizados en autopsias ^[5].

Es un desafío sospechar esta infección, diagnosticarla y elegir el antifúngico más eficaz sin agravar patologías presentes, desmejorar el estado del órgano trasplantado e incluso de órganos sanos [6,7]. Para nuestro paciente, escogimos caspofungina como terapia de rescate y queremos compartir nuestros resultados con la sociedad científica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Enfermedad Actual:

Masculino de 58 años, consulta por presentar tos seca persistente de dos meses de evolución sin mejoría a pesar de manejo con antitusivos.

Historia Anterior:

Antecedentes personales patológicos: enfermedad cardíaca hipertensiva, diabetes mellitus y dislipidemia.

Hábitos personales: Niega.

Antecedentes personales no patológicos: personal de salud que suele visitar su finca los fines de semana.

Antecedentes heredo-familiares: Madre con neuropatía periférica.

Antecedentes quirúrgicos relacionados con la patología en estudio: trasplante hepático por Cirrosis Hepática hace 10 meses.

Medicamentos diarios: Amlodipina 5 mg, Carvedilol 6.25 mg, Fenofibrato 200 mg, Simvastatina 10 mg, Ácido Fólico 5 mg, Prednisona 5 mg, Tacrolimus 2 mg y Micofenolato 1 g.

Revisión por aparatos y sistemas:

Niega hemoptisis, dolor torácico y disnea. Refiere como único síntoma tos seca persistente.

Examen Físico:

Se encuentra en buen estado general y sin signos de dificultad respiratoria. Con murmullo vesicular normal sin ruidos agregados en ambos campos pulmonares.

Laboratorios: (ver tabla 1).

Tabla 1: Laboratorios	
Hemoglobina	14.2 g/dl
Hematocrito	40.7%
Leucocitos	9.700/ μ l
Plaquetas	243 000/ μ l
Glucosa	102 mg/dl
Nitrógeno de urea	22 mg/dl
Creatinina	1.3 mg/dl
Ácido úrico	7.9 mg/dl
Sodio	141 mmol/l
Potasio	4.8 mmol/l
Calcio	9.6 mmol/l
Fósforo	4.9 mmol/l
Enzima alanina aminotransferasa	67 u/l
Enzima aspartato aminotransferasa	52 u/l
Lactato deshidrogenasa	730 u/l
Enzima gammaglutamiltranspeptidasa	110 u/l
Niveles séricos de tacrolimus	7.1 ng/ml

Fuente: Laboratorio – Hospital Cecilio A. Castellero.

Interconsulta y estudios:

Se tomaron pruebas de imagen obteniéndose en radiografía de tórax posteroanterior lesión nodular en lóbulo superior de campo pulmonar derecho (Ver Figura1).

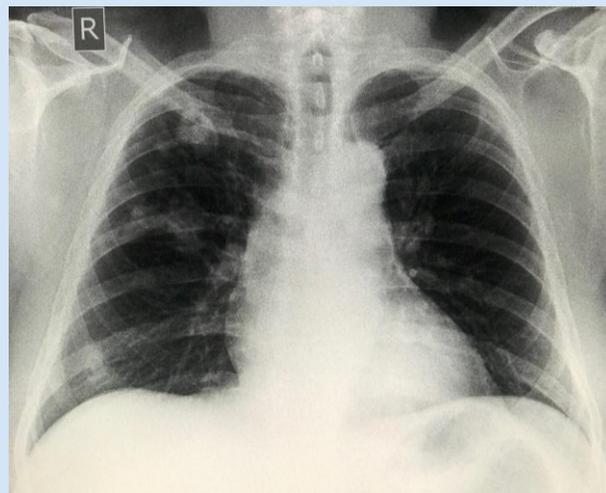


Figura 1. Radiografía PA de Tórax.

Lesión nodular en lóbulo superior derecho.

Fuente: Servicio de radiología - Hospital Cecilio A. Castellero.

En la tomografía de tórax se evidencian más o menos 15 lesiones nodulares cavitarias en el campo pulmonar derecho (Ver Figura 2).

Se consulta a servicio de Neumología, quien le realiza broncoscopia flexible con lavado bronquial, donde se descarta *Mycobacterium tuberculosis* por GeneXpert®; y biopsia transbronquial donde se observó metaplasia escamosa, sin evidencia de neoplasia.

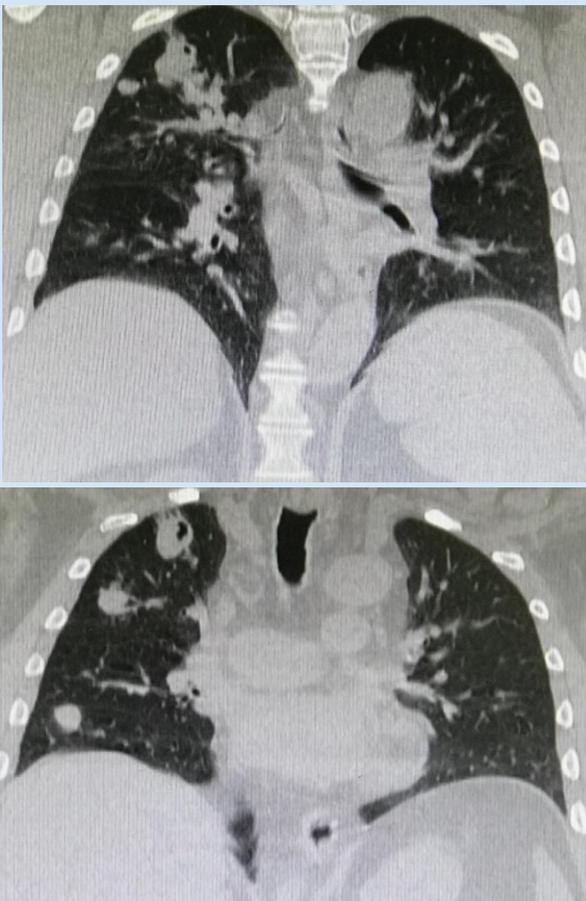


Figura 2. Corte coronal de tomografía de tórax.

Lesiones nodulares cavitarias en campo pulmonar derecho.

Fuente: Servicio de radiología - Hospital Cecilio A. Castellero.

Con el servicio de radiología intervencionista se realiza biopsia transtorácica de nódulo pulmonar hallado en radiografía simple (Figura 3), que

evidencia marcada reacción inflamatoria granulomatosa, compuesta en su interior por células gigantes multinucleadas con hifas hialinas septadas estrechas con ramificación de ángulo agudo dicotómico característico de *Aspergillus spp.* Finalmente, se interconsulta a servicio de infectología para iniciar tratamiento.



Figura 3. Histopatología de biopsia transbronquial.

Microscopía de luz. 200x. Tinción hematoxilina y eosina. Se observan hifas septadas estrechas con ramificación de ángulo agudo dicotómico característico de *Aspergillus*.

Fuente: Servicio de Patología - laboratorio privado.

Tratamiento:

Caspofungina como terapia de rescate por vía intravenosa 70 mg, primer día, y luego 50 mg cada día hasta completar 21 días.

Durante el tratamiento el paciente presentó evacuaciones diarreicas como único síntoma asociado al antifúngico, culminando luego de 21 días de tratamiento intravenoso con disminución en número y volumen de nódulos pulmonares en tomografía de tórax (Figura 4) sin complicaciones.

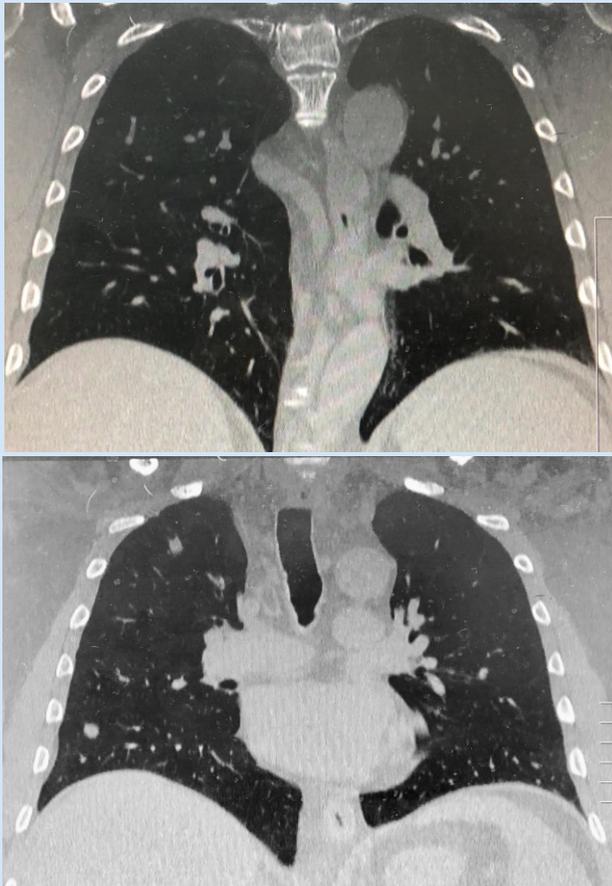


Figura 4. Corte coronal de tomografía de tórax posterior al tratamiento.

Disminución de lesiones nodulares cavitadas en campo pulmonar derecho luego de 21 días de terapia con Caspofungina.

Fuente: Servicio de radiología - Hospital Cecilio A. Castellero.

Diagnóstico Diferencial:

1. Tuberculosis Pulmonar: descartado con GeneXpert® negativo en lavado broncoalveolar.
2. Neoplasia Pulmonar: descartado con los resultados de la biopsia.
3. Candidiasis Pulmonar: es descartado ante el hallazgo histopatológico de hifas características de *Aspergillus Spp.*

DISCUSIÓN

La aspergilosis es producida por un hongo de la especie *Aspergillus spp.* adquirida mediante inhalación de esporas llamadas conidias que viven y se alimentan de materia orgánica en descomposición [2,4,6]. Estas esporas son eliminadas por depuración mucociliar, tos y estornudos. Hay conidios de pequeño tamaño que son inhalados hacia los alvéolos donde componentes de su pared celular, como el betaglucano, son reconocidos por los macrófagos alveolares; es esta la primera línea de defensa dentro de los alveolos que controla la proliferación microbiana por medio de fagocitosis y muerte de los patógenos fúngicos [8]. Simultáneamente, son identificados por péptidos antimicrobianos presentes en la mucosa respiratoria que inician una cascada de quimiocinas y citocinas que estimulan y reclutan células inflamatorias que forman parte de la inmunidad innata. Los neutrófilos reclutados liberan gránulos que sintetizan péptidos antimicrobianos y producen trampas extracelulares que atrapan conidias e hifas que escapan de los macrófagos, potenciando la muerte y control de la proliferación del patógeno; esta línea de defensa se ve afectada en pacientes neutropénicos, dando paso a la invasión del parénquima pulmonar [8].

Las células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno procesan los antígenos patógenos y los presentan a los linfocitos T en los ganglios linfáticos, activando la respuesta inmune adaptativa. Se generan subtipos CD4+: Th1 cuya respuesta, con interleucina 2, interferón alfa y gamma, mejora la actividad fagocítica; Th17, que incrementa la actividad antifúngica mediante la secreción de interleucinas 6, 1, 23 y 17, y activa los macrófagos y neutrófilos. El Th2 potencia la inmunidad humoral e inhibe la respuesta Th1 y Th17, lo cual genera un ambiente antiinflamatorio que beneficia la invasión [8].

El Tacrolimus, puede suprimir la respuesta Th1 y Th17 al disminuir las frecuencias de interferón gamma e isoleucina 2 y 17 producidas por las células T CD4+ y CD8+; es decir, puede favorecer la invasión fúngica [8].

Durante la germinación del *Aspergillus spp.* sucede un cambio de perfil proinflamatorio a antiinflamatorio; esto puede ser provocado por falta de respuesta inmunitaria del huésped que en algunos casos se ha asociado a déficit de transductores de señales o por los mecanismos de evasión de defensas del huésped por el hongo. Un polisacárido expuesto en la pared celular del *Aspergillus spp.* llamado alfa 1,3 glucano, estimula Th17 y puede regular negativamente el interferón gamma; por lo que, la exposición predominante de este polisacárido puede reducir la actividad proinflamatoria. Por lo cual, la disfunción inmunológica innata y/o adaptativa está relacionada con el desarrollo de aspergilosis invasiva [8].

La aspergilosis, se clasifica en: Broncopulmonar alérgica (frecuente en pacientes asmáticos), pulmonar crónica (observada en pacientes inmunocompetentes con patología pulmonar subyacente) e invasiva (hallada en pacientes severamente inmunocomprometidos) [1,6,7,9,10].

En nuestro paciente, el uso crónico de corticoides e inmunosupresores pudo influir en la invasión pulmonar por *Aspergillus spp.* [5,6], diagnosticado 10 meses después de su trasplante.

El desarrollo de aspergilosis invasiva, previo al trasplante de hígado, se asocia a colonización fúngica previa, larga estancia en cuidados intensivos, enfermedad hepática terminal muy avanzada, insuficiencia renal, hemodiálisis y corticoterapia; durante el trasplante, se relaciona con procedimientos quirúrgicos mayores de 11 horas y transfusiones masivas; en el postoperatorio, tienen

mayor riesgo aquellos que recibieron soporte en cuidados intensivos, retrasplante y reoperación. Además, el aumento de inmunosupresión ya sea por fármacos, enfermedad de base o rechazo del injerto crónico, eleva el riesgo de infección posterior al trasplante [8,11,12].

En presencia de múltiples factores de riesgo para aspergilosis invasiva en pacientes trasplantados de hígado, se debe considerar profilaxis [11,12]. El fluconazol como primera línea se asocia a toxicidad hepática, interacción con inmunosupresores y mayor riesgo de especies fúngicas resistentes; por lo que, se recomienda profilaxis dirigida con anidulafungina, micafungina o caspofungina, voriconazol o una formulación lipídica de anfotericina B en pacientes con trasplante de hígado. Se necesita más investigación para aclarar la duración óptima y el antifúngico de elección; sin embargo, algunos centros de trasplante administran profilaxis por 14 a 21 días [8,12,13].

Estudios sugieren que una vigilancia de biomarcadores, galactómano y proteína C reactiva para *Aspergillus spp.*, con una evaluación clínica semanal puede ser implementada para decidir el requerimiento de terapia empírica debido al alto valor predictivo negativo de estos marcadores [13,7].

La aspergilosis invasora tiene una incidencia de 3.5 y se estiman 250, 000 casos anuales globalmente. Alrededor del 40 % de los casos son diagnosticados en la autopsia y, de ser diagnosticados tempranamente, la tasa de mortalidad es de 30 - 70% aproximadamente, dependiendo del órgano afectado, rapidez del diagnóstico, estado inmunitario y terapia utilizada. Se sospecha que la incidencia seguirá incrementando a la vez que aumenta la accesibilidad a trasplantes [2,5,7,14,15,16].

En los últimos registros sobre aspergilosis invasiva a nivel global, encabeza la lista Vietnam con una tasa

de 16 casos por cada 100, 000. En Latinoamérica en mayor y menor número, se encuentra México con una tasa de 4.0 casos y República Dominicana con una tasa de 0.8 casos por cada 100, 000 [16]; sin embargo, en Panamá los datos epidemiológicos sobre esta micosis son escasos, lo que resalta la importancia de fortalecer el sistema nacional de vigilancia, incluir esta enfermedad como diagnóstico diferencial en pacientes que cuenten con el perfil de sospecha, insistir en informes obligatorios sobre aspergilosis invasora y publicar casos que permitan orientar a nuestra sociedad científica panameña sobre esta micosis.

Los pulmones son afectados en el 80% de los casos. Su cuadro clínico más común es fiebre y tos seca hasta hemoptisis; sin embargo, la fiebre suele ausentarse en infecciones fúngicas y en aquellos que mantienen terapia crónica con esteroides [1,10,14,15,16]; concordando con el paciente presentado, cuyo único síntoma fue tos seca persistente de dos meses de evolución.

La aspergilosis invasiva puede ser posible, probable y probada. Es posible cuando los factores de riesgo del huésped y los signos clínicos son indicativos de una infección invasiva. La infección es probable, cuando hay factores de riesgo del huésped, signos clínicos y radiológicos, y evidencia micológica por medio de pruebas moleculares como el beta glucano. La aspergilosis invasiva probada presenta alta carga de hongos en el órgano afectado, por lo cual el diagnóstico se realiza mediante examen histopatológico o cultivo de hifas septadas de aspecto hialino características de *Aspergillus spp.* [2,6,7,9,10,14], y solo en caso de aislamientos con crecimiento atípico, preocupación por resistencia y en pacientes con riesgo de hemorragia o estado respiratorio débil, se emplean pruebas moleculares [6,17].

En relación con los diagnósticos diferenciales de este caso, se excluye la posibilidad de tuberculosis pulmonar mediante GeneXpert® negativo en lavado bronqueoalveolar, y la evidencia histopatológica confirma aspergilosis invasiva probada, descartando la sospecha de neoplasia y candidiasis pulmonar.

Esta micosis invasora se divide en dos estados clínicos: agudo en aquellos que tienen un mes de evolución y subagudo en aquellos con uno a tres meses de evolución, como es el caso de nuestro paciente [14].

Es confirmada la infección invasiva probada por *Aspergillus spp.*, con evidencia histopatológica [6,15].

Al escoger el antifúngico a utilizar, es importante tomar en cuenta: evaluar la gravedad, características clínicas, presencia de lesión hepática y/o renal, interacciones medicamentosas sobretodo en presencia de patologías subyacentes, necesidad de vigilancia terapéutica por medio de niveles séricos y el costo de la terapia [9].

Actualmente el antifúngico de primera elección, de acuerdo con la literatura, es el voriconazol [6,14,17], pero por hepatotoxicidad y tendencia a elevar concentraciones séricas de los inhibidores de calcineurina [3,6,10,18], es descartada como opción para el paciente. Como segunda alternativa tenemos deoxicolato de anfotericina B y sus derivados lipídicos, quienes por su efecto nefrotóxico [6,14,18] no son utilizados ante la lesión renal aguda presentada por el paciente a su ingreso.

Debido a la ausencia de nefrotoxicidad, infrecuencia de hepatotoxicidad, escasa cantidad de efectos adversos e interacción con inmunosupresores, exceptuando la disminución de niveles séricos de tacrolimus [6,10,18]; se elige caspofungina como tratamiento de rescate con monitorización periódica de pruebas de función hepática y niveles séricos de tacrolimus.

La caspofungina, un antifúngico del grupo de las equinocandinas, ha sido recientemente aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos para tratar aspergilosis invasiva en pacientes que son refractarios o intolerantes a otras terapias [6,19].

La literatura describe que durante la terapia de mantenimiento con Tacrolimus, las concentraciones séricas normales se encuentran entre 5 y 15 ng/ml y, al interpretar los valores, deben relacionarse con el estado clínico del paciente [20]. Además, los niveles séricos de Tacrolimus suelen descender un 26 % por interacción con Caspofungina [19,20]; por ello, fue inesperada su elevación a 11.09 ng/ml asociada a temblor involuntario en las manos. Por lo tanto, se disminuyó la dosis de inmunosupresor llegando a reducir sus niveles séricos y detener el temblor.

Durante el tratamiento, el paciente presentó evacuaciones diarreas como único síntoma, sin elevación de enzimas hepáticas ni complicaciones.

Posterior a 21 días de terapia, desaparecieron los signos clínicos y disminuyeron los signos radiológicos (ver figura 4); resultados óptimos esperados para suspender caspofungina y continuar tratamiento hacia posibles microfocos durante un mínimo de 6 meses que se suele continuar con itraconazol oral o voriconazole acompañado de la vigilancia de síntomas, imágenes radiológicas y concentraciones séricas tanto del antifúngico como de los inmunosupresores que lo requieran. En caso de resistencias, reacciones adversas e ineficiencia del tratamiento se prefiere posaconazole [7,2,6,14,18].

La recuperación puede dificultarse por la inmunoreconstitución, por esa razón puede prolongarse de meses hasta varios años dependiendo de la respuesta al tratamiento y del estado inmunitario del individuo [5,14,18].

Reportamos el primer caso en trasplantados de órgano sólido en Panamá manejado con Caspofungina, con el fin de hacer un llamado a la comunidad científica para añadir la aspergilosis pulmonar invasiva como posible complicación infecciosa en el diagnóstico diferencial ante afecciones pulmonares en pacientes con trasplante de órgano sólido de acuerdo con sus factores de riesgo individuales. Además, apoyar al personal médico con experiencia reportada sobre antifúngicos para esta micosis; resaltando la elección de caspofungina como terapia de rescate cuando el deoxicolato de anfotericina B y sus derivados lipídicos, y los azoles no son la mejor opción de acuerdo con el perfil clínico del paciente.

Ha aumentado la evidencia que apoya la eficacia de la caspofungina no solo como rescate, sino como terapia de primera línea en esta enfermedad [4,18]. En nuestro caso el paciente fue beneficiado de esta equinocandina gracias a su excelente perfil de seguridad, eficaz actividad antifúngica, pobres interacciones medicamentosas y efectos adversos [18,20]. Por lo tanto, queremos destacar la importancia de la elección de un antifúngico de rescate equivalente al estado clínico e inmunitario del paciente y, de esta manera, garantizar un proceso de recuperación más eficaz.

CONCLUSIÓN

Actualmente la aspergilosis invasora es subestimada como posible sospecha diagnóstica en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos debido a los insuficientes signos y síntomas característicos, y pruebas de imagen no contundentes; siendo un diagnóstico de difícil razonamiento que, por consiguiente, afecta la elección terapéutica oportuna y la disminución de decesos.

Para llegar al diagnóstico y lograr la recuperación exitosa del paciente, es importante la comunicación

y el trabajo en equipo dentro de nuestro centro sanitario; además, la notificación y publicación de estos casos para mantenernos alerta sobre esta infección como posible complicación en pacientes inmunodeprimidos.

Actualmente los tratamientos de preferencia son los azoles, el deoxicolato de anfotericina B y sus derivados lipídicos. Sin embargo las equinocandinas, principalmente caspofungina, está generando resultados de impacto en la terapia de elección para la Aspergilosis.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* [internet]. 2017 [citado 1 de mayo de 2023]; 17(4): 856-879. Disponible en: [https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135\(22\)24928-4/fulltext](https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)24928-4/fulltext)
- [2] Fosses Vuong M, Hollingshead CM, Waymack JR. *Aspergilosis* [libro en internet]. Florida: StatPearls Publishing; 2023 [acceso 8 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482241/>
- [3] Silva J, Torre-Cisneros J, Aguado J. Aspergilosis invasora en el receptor de trasplante de órgano sólido. *Rev Iberoam Micol* [internet]. 2018 [citado 15 de enero 2022]; 35(4): 206-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-aspergilosis-invasora-el-receptor-trasplante-S113014061830055X>
- [4] Husain S, Camargo JF. Invasive aspergilosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [internet]. 2019 [citado 17 de mayo 2023]. 33(9): e13544. Disponible en: [https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/life-slides-and-videos/LIFE+guidelines/AST-IDCOP\(IA\)guidelines.pdf](https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/life-slides-and-videos/LIFE+guidelines/AST-IDCOP(IA)guidelines.pdf)
- [5] Denning DW. Aspergilosis. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna-Volumen. I. 20a ed.* México: McGraw-Hill Education; 2018 p.1532-37.
- [6] Patterson T, Thompson III G, Denning D, Fishman J, Hadley S, Herbrecht R. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergilosis. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [internet]. 2016 [citado 18 de noviembre de 2019]; 63(4): e1-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
- [7] Jenks JD, Hoenigl M. Treatment of Aspergilosis. *J Fungi*. [internet]. 2018 [citado 1 mayo 2023]; 4(3):98. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/4/3/98>
- [8] Melenotte C, Amanianda V, Slavin M, Aguado JM, Armstrong-James D, Chen YC, et al. Aspergilosis invasiva en receptores de trasplante de hígado. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2023 [citado 11 de octubre 2024]; 25(3):e14049. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tid.14049>
- [9] Russo A, Tiseo G, Falcone M, Menichetti F. Pulmonary aspergilosis: An evolving challenge for diagnosis and treatment. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2020 [citado 22 de mayo 2023]; 9(3):511–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-020-00315-4>
- [10] Aspergilosis. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021[citado 20 de abril de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergilosis/spanish/index.html>
- [11] Jiang J, Peng P, Wan Q. Predictores de infecciones fúngicas tras el trasplante de hígado y su influencia en los resultados. *Clin Exp Med* [Internet]. 2024 [citado 10 de octubre 2024]; 24(1):144. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-024-01419-8>.
- [12] Phoompoung P, Herrera S, Pérez Cortés Villalobos A, Foroutan F, Orchanian-Cheff A, Husain S. Factores de riesgo de infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplante de hígado: Una revisión sistemática y un metanálisis. *Am J Transplant* [Internet]. 2022 [citado 10 de octubre 2024]; 22(4):1213–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16935>
- [13] Senoner T, Breitkopf R, Trembl B, Rajsic S. Invasive Fungal Infections after Liver Transplantation. *J Clin Med* [internet]. 2023 [citado 28 de mayo]; 12(9):3238. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12093238>
- [14] Rabagliati R. Aspergilosis. En: Benito AE, editor. *Infecciones fúngicas sistémicas: Manual Práctico*. 3a ed. Córdoba: Recfot; 2019. p. 21-34.
- [15] Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de aspergilosis invasora en pacientes adultos. *Rev Chilena Infectol* [internet]. 2018 [citado 11 de mayo de 2023]. 35(5): 531-544. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500531#B81

- [16] Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J Fungi* [internet]. 2017 [citado 21 de abril de 2023]; 3(4): 57. Disponible en:
<https://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/57>
- [17] Hage C, Carmona E, Epelbaum O, Evans S, Gabe L, Haydour Q, et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2019 [citado 15 de enero de 2022]; 200(5):535-50. Disponible en:
<https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201906-1185ST>
- [18] Senoner T, Breikopf R, Tremel B, Rajsic S. Infecciones fúngicas invasivas después del trasplante de hígado. *J Clin Med* [Internet]. 2023 [citado 28 de mayo]; 12(9):3238. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.3390/jcm12093238>
- [19] Ficha técnica Caspofungina Lorien 70 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG. [internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.2017 [citado abril 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82150/FT_82150.html
- [20] Ficha técnica Tacrolimus Mylan 5 mg capsulas duras efg. [internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016 [citado abril 2023]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73277/FichaTecnica_73277.html