



## Revisión

## Enfermedades invasoras por hongos levaduriformes en el receptor de un trasplante de órgano sólido



Patricia Muñoz<sup>a,b,c,d,\*</sup> y José María Aguado<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> CIBER Enfermedades Respiratorias-CIBERES (CB06/06/0058), Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2015

Aceptado el 17 de febrero de 2016

On-line el 30 de abril de 2016

#### Palabras clave:

*Candida*

Candidiasis invasora

*Cryptococcus*

Trasplante

Paciente inmunodeprimido

#### Keywords:

*Candida*

Invasive candidiasis

*Cryptococcus*

Transplantation

Immunosuppressed patients

### R E S U M E N

Las infecciones fúngicas causadas por levaduras son poco frecuentes en la actualidad en los receptores de órgano sólido. La más común es la candidiasis (2%), que suele presentarse en el primer mes postrasplante en pacientes con factores de riesgo. Se han descrito factores de riesgo comunes y otros específicos de cada tipo de trasplante, lo que permite realizar estrategias de profilaxis dirigida de gran eficacia. La presentación clínica predominante es la fungemia, así como las infecciones cercanas al injerto. La criptococosis es más tardía, su incidencia no ha disminuido y no se conocen los factores de riesgo. En presencia de infecciones muy precoces ha de considerarse la posibilidad de transmisión con el injerto. La criptococosis suele manifestarse como meningitis, neumonía o infección diseminada. Es preciso excluir siempre la posibilidad de complicaciones asociadas como la hipertensión intracraneal y la reconstitución inmune.

Dada la carencia de ensayos terapéuticos específicos en esta población, las recomendaciones de tratamiento antifúngico se basan en la información derivada de la población general. Es importante, sin embargo, considerar de forma cuidadosa el riesgo de interacciones medicamentosas, sobre todo entre azoles e inhibidores de la calcineurina. Tanto la candidiasis como la criptococosis incrementan significativamente la mortalidad de los pacientes receptores de órgano sólido.

© 2016 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Invasive yeast diseases in solid organ transplant recipients

#### A B S T R A C T

Invasive yeast diseases are uncommon nowadays in solid organ transplant recipients. Invasive candidiasis (2%) usually presents during the first month after transplantation in patients with risk factors. Both common and transplant-specific risk factors have been identified, allowing very efficacious targeted prophylaxis strategies. The most common clinical presentations are fungaemia and local infections near the transplantation area. Cryptococcosis is usually a late infection. Its incidence remains stable and the specific risk factors have not been identified. When cryptococcosis is detected very early, transmission with the allograft should be considered. The most common clinical presentations include meningitis, pneumonia, and disseminated infection. Intracranial hypertension and immune reconstitution syndrome have to be considered.

No therapeutic clinical trials have been conducted in solid organ transplant recipients, thus treatment recommendations are derived from data obtained from the general population. It is particularly important to consider the possibility of drug-drug interactions, mainly between azoles and calcineurin inhibitors. Both invasive candidiasis and cryptococcosis increase the mortality significantly in solid organ transplant recipients.

© 2016 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pmunoz@hggm.es](mailto:pmunoz@hggm.es) (P. Muñoz).

Los pacientes con un trasplante de órgano sólido (TOS) tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones fúngicas invasoras (IFI) como consecuencia de la inmunosupresión a que son sometidos y de aspectos relacionados con la propia cirugía. Globalmente, las IFI más frecuentes son las causadas por hongos levaduriformes, principalmente por especies de *Candida* y *Cryptococcus*. Ambos tipos de infecciones serán revisadas en este trabajo.

## Candidiasis

### Epidemiología

Aproximadamente el 2% de los pacientes con TOS desarrollan una candidiasis invasora (CI). Afortunadamente la frecuencia de CI en el TOS ha ido descendiendo en las últimas décadas, pero sigue suponiendo más del 50% de todas las IFI en esta población. La incidencia de CI varía según el órgano trasplantado. En el estudio TRANSNE<sup>32</sup>, uno de los mayores estudios epidemiológicos de IFI en TOS realizados hasta la fecha, la incidencia de candidiasis fue del 1,8% en el trasplante renal, del 4,1% en el trasplante cardíaco, del 4,7% en el trasplante pulmonar, del 5,7% en el trasplante hepático, del 8% en el trasplante pancreático y del 26,7% en el trasplante intestinal. La infección por *Candida* representó el 85% de todas las IFI en trasplantados intestinales, el 76% en los pancreáticos, el 68% en los hepáticos, el 49% en los renales y cardíacos y el 23% en los pulmonares. *Candida albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (46,2%), seguida de *Candida glabrata* (24,8%), *Candida parapsilosis* (8,6%) y *Candida tropicalis* (4,4%).

La mortalidad de un paciente TOS con CI es muy elevada (superior al 60% en algunas series)<sup>28,32</sup>. Los factores de riesgo de mortalidad por CI son la afectación funcional del órgano trasplantado, la presencia de neutropenia (< 500 neutrófilos) y el uso de corticoides. En algunas series la edad superior a 60 años y la aparición tardía de la CI (después de 30 días del trasplante) son también factores que incrementan el riesgo de muerte. Como factor de protección se ha identificado en algún estudio la profilaxis con fluconazol en los 100 días postrasplante<sup>30</sup>.

### Factores de riesgo

Aunque la CI puede en ocasiones transmitirse a través del propio injerto o del líquido de perfusión del mismo, los factores de riesgo más importantes para padecer una CI en el paciente trasplantado dependerán del tipo de trasplante y de la manipulación quirúrgica a la que se le somete. Así, en pacientes con trasplante hepático, la colédoco-yeyunostomía se asocia a un mayor riesgo de infección que la anastomosis colédoco-colédoco. En el trasplante pancreático, el drenaje entérico se asocia a mayor riesgo que el drenaje a vía urinaria. Además, existen otros factores de riesgo comunes a todos los pacientes TOS, como son la insuficiencia renal aguda, la infección previa por citomegalovirus, el rechazo agudo del injerto, la reintervención quirúrgica y la colonización previa por *Candida*<sup>20,40</sup>. Otros factores de riesgo son la diabetes y la diálisis prolongada previa en el caso de trasplante pancreático y renal, respectivamente<sup>26,34</sup>.

La colonización por *Candida* es variable según el órgano trasplantado, pero puede alcanzar al 15-50% de los pacientes. La administración de dosis elevadas de prednisona (> 10 mg/día) y quizás de tacrolimus (> 10 mg/día) se consideran factores de riesgo de colonización por *Candida*<sup>3,13</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La infección candidiásica más frecuente en el paciente TOS es la mucositis oral. El tipo de CI más frecuente es la candidemia, asociada o no a clínica de candidiasis diseminada, con afectación focal (esofágica, ocular, cardíaca, renal, peritoneal o intraabdominal,

osteoarticular o del sistema nervioso central). La candidemia aislada puede presentarse como un cuadro febril o como un síndrome séptico, indistinguible de una sepsis bacteriana grave.

Las infecciones de órgano más frecuentes son la peritonitis candidiásica en el trasplante de páncreas y hepático, y la colangitis y los abscesos de la encrucijada hepatobiliar en el trasplante hepático<sup>3,26,34,39</sup>.

### Tratamiento de la candidiasis en el trasplante de órgano sólido

El tratamiento de la infección por *Candida* en pacientes con TOS no difiere básicamente del recomendado en las guías terapéuticas en vigor para otros pacientes inmunodeprimidos<sup>1,9</sup>. Dado que no existen estudios aleatorizados dirigidos exclusivamente a pacientes con TOS, se extrapolan los resultados obtenidos en estudios heterogéneos en los que se incluye también a estos pacientes.

Debe recordarse que es necesario conocer la sensibilidad de las diferentes especies de *Candida* para elegir el tratamiento antifúngico definitivo, especialmente en un paciente inmunodeprimido como es el receptor de TOS. La anfotericina B (AMB) liposomal es eficaz en general para todas las especies, salvo para *Candida lusitanae*. Aunque los azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) son en general activos frente a la mayoría de las especies de *Candida*, el voriconazol y el posaconazol presentan una mayor actividad, especialmente frente a *Candida krusei* o *C. glabrata*. Las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) tienen una excelente actividad *in vitro* frente a *Candida*, incluidas *C. glabrata* y *C. krusei*; sin embargo, otras especies, como *C. parapsilosis* y *Candida guilliermondii*, son menos sensibles.

Existen algunas limitaciones específicas para el uso de ciertos antifúngicos en pacientes con TOS<sup>1,9</sup>. La AMB desoxicolato no debería utilizarse por su nefrotoxicidad, en especial en los pacientes que toman anticalcineurínicos como tratamiento inmunosupresor. Todos los azoles presentan interacción con los fármacos anticalcineurínicos debido a que su metabolismo depende del citocromo P450, por lo que es muy importante determinar los niveles plasmáticos tanto de los azoles como de los inmunosupresores. Las candinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) tienen en general pocos efectos secundarios y menos interacciones en pacientes con TOS que el resto de los antifúngicos.

### Tratamiento específico

El tratamiento específico de una CI en un paciente TOS dependerá del tipo de infección y de la presencia o no de neutropenia. A continuación se refieren, con algunas modificaciones, las recomendaciones sobre el tratamiento de la CI de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)<sup>1</sup> (tabla 1):

#### 1. Tratamiento empírico de la candidemia

- 1.1. En pacientes sin neutropenia, sin signos de gravedad clínica, en ausencia de daño hepático significativo y sin antecedentes de uso previo de azoles: fluconazol (12 mg/kg la primera dosis, seguido de 6 mg/kg/día) (A-III).
- 1.2. En pacientes sin neutropenia, con profilaxis previa con azoles, con enfermedad moderada o grave y con riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei*, o si existe daño hepático significativo, administrar preferiblemente una candina (caspofungina 70 mg/primeras dosis, seguido de 50 mg/día; micafungina 100 mg/día [A-II], o anidulafungina 200 mg/primeras dosis, seguido de 100 mg/día [A-II]). En caso de no poder administrar dichos fármacos, se recomienda la AMB liposomal (3-5 mg/kg/día) (B-III) o el voriconazol (dosis 6 mg/kg, dos dosis, seguido de 3 mg/kg cada 12 h) (B-III). El uso de azoles es problemático en estos pacientes por el

riesgo de hepatotoxicidad y por la interacción con los fármacos anticalcineurínicos. Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de voriconazol y de inmunosupresores.

- 1.3. En pacientes neutropénicos, administrar AMB liposomal (A-II). Alternativamente puede administrarse una candina (caspofungina 70 mg/primeras dosis, seguido de 50 mg/día [A-III]; micafungina 100 mg/día [A-III], o anidulafungina 200 mg/primeras dosis, seguido de 100 mg/día [A-III]), o voriconazol (dosis de 6 mg/kg dos dosis, seguido de 3 mg/kg cada 12 h) (B-III). El uso de azoles es problemático en estos pacientes por el riesgo de hepatotoxicidad y por la interacción con los fármacos inmunosupresores. Las candidinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) tienen en general pocos efectos secundarios y menos interacciones en pacientes con TOS que el resto de los antifúngicos.

Una vez identificada la especie de *Candida* es importante la realización de un antifungigrama. A pesar de que *C. parapsilosis* muestra mayor grado de resistencia a las candidinas que el resto de especies del género, se ha observado recientemente que el uso de candidinas tiene la misma eficacia que el fluconazol<sup>14</sup>. En caso de aislarse *C. glabrata* es preferible administrar una equinocandina (BIII). El fluconazol sigue siendo el fármaco de elección si la especie de *Candida* es plenamente sensible y el paciente tiene una situación hemodinámica estable y no requiere ningún sistema de hemofiltración, ya que en este caso las dosis de fluconazol necesarias serían muy elevadas y existiría un grave riesgo de toxicidad hepática y de interferencia con otros fármacos, especialmente con inmunosupresores.

La duración del tratamiento para una candidemia que curse sin complicaciones metastásicas es de dos semanas una vez que el paciente esté estable y los hemocultivos se hayan negativizado (AIII). Debe retirarse siempre el catéter venoso (AII), aunque el aislamiento en punta de catéter en pacientes sin fungemia no implica necesariamente la necesidad de administrar antifúngicos<sup>38</sup>.

## 2. Tratamiento empírico de CI (con afectación de órgano):

- 2.1. Sin neutropenia: mismas indicaciones que las del apartado 1.1 y 1.2.
- 2.2. Con neutropenia: mismas indicaciones que las referidas en el apartado 1.3.
- 2.3. La duración del tratamiento no está definida pero se aconseja mantenerlo hasta que desaparezcan los síntomas y los cultivos o pruebas de laboratorio y las técnicas de imagen sean negativas.

**Tabla 1**

Recomendaciones de tratamiento antifúngico frente a *Candida* en pacientes trasplantados de órgano sólido

Tratamiento empírico de candidemia o CI	Situación	Tipo de estrategia <sup>a</sup>	Alternativa
Paciente no neutropénico <sup>b</sup>	Ausencia de clínica grave, sin prescripción previa de azoles ni riesgo de hepatotoxicidad	Fluconazol 12 mg/kg primera dosis, seguido de 6 mg/kg/día, 2 semanas (A-III). Constatar hemocultivos negativos y ausencia de fiebre y clínica	Las candidinas son preferibles si existe riesgo de hepatotoxicidad o transaminasas altas, especialmente en el trasplante hepático
Paciente no neutropénico <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con clínica grave o administración previa de azoles.</li> <li>• Riesgo de infección por <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i></li> </ul>	Caspofungina 70 mg primera dosis y seguir con 50 mg/día (A-II), o micafungina 100 mg/día (A-II), o anidulafungina 200 mg primera dosis, y seguir con 100 mg/d (A-II)	Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día (B-III), voriconazol <sup>c</sup> 6 mg/kg 2 dosis seguido de 3 mg/kg cada 12 h (B-III)
Paciente neutropénico		Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día (A-II)	Caspofungina 70 mg primera dosis y seguir con 50 mg/día (A-III), o micafungina 100 mg/día (A-III), o anidulafungina 200 mg primera dosis, y seguir con 100 mg/d (A-III). Voriconazol <sup>c</sup> 6 mg/kg 2 dosis seguido de 3 mg/kg cada 12 h (B-III)

CI: candidiasis invasora.

<sup>a</sup> Niveles de evidencia en series generales que incluyen pacientes trasplantados.

<sup>b</sup> Retirar el catéter que ocasionó la candidemia.

<sup>c</sup> Elevado riesgo de interacción con los fármacos anticalcineurínicos. Determinar niveles plasmáticos de voriconazol e inmunosupresores.

## Profilaxis de la candidiasis en el paciente con trasplante de órgano sólido

Puede resultar controvertido recomendar una determinada pauta de profilaxis antifúngica frente a *Candida* en los pacientes con TOS, fundamentalmente porque existen pocos estudios aleatorizados y porque la instauración universal de azoles puede seleccionar aislamientos de *Candida* con menor sensibilidad a estos antifúngicos. El resumen de las pautas seguidas más habitualmente se muestra en la tabla 2.

En general se cree que no debe utilizarse profilaxis en el trasplante renal ni en el cardiaco. Por el contrario, es recomendable que los pacientes con trasplante pancreático, pulmonar e intestinal reciban profilaxis antifúngica al menos durante los primeros 7-14 días postrasplante. En el trasplante hepático la profilaxis universal con fluconazol reduce significativamente la colonización y la infección fúngica superficial, pero no modifica la mortalidad global, ni el uso de antifúngicos empíricos<sup>33</sup>. No se recomienda el uso de profilaxis antifúngica universal frente a *Candida* en el trasplante hepático, pero sí es recomendable su uso en los pacientes con ciertos factores de riesgo<sup>38</sup>.

Para la profilaxis selectiva se ha utilizado sobre todo AMB liposomal, pero supone un elevado riesgo de nefrotoxicidad para el paciente trasplantado. La caspofungina ha demostrado su eficacia en el trasplante hepático en pacientes con riesgo elevado de IFI (B-II)<sup>16</sup>. Recientemente se han publicado dos estudios prospectivos que demuestran la eficacia de la profilaxis con micafungina y anidulafungina en pacientes trasplantados hepáticos con elevado riesgo de padecer IFI.

## Criptococosis

La criptococosis es la tercera infección fúngica en frecuencia (8%) en los pacientes TOS, bastante por detrás de la candidiasis (53%) y la aspergilosis (19%)<sup>7,32</sup>. Sin embargo, por su gravedad —y, en ocasiones, difícil diagnóstico y tratamiento— debe ser bien conocida por los médicos encargados del cuidado de estos pacientes.

*Cryptococcus* es una levadura encapsulada que se encuentra en la naturaleza; se ha aislado de las deyecciones de paloma y otras aves, que la portan en el tracto gastrointestinal, y en los alrededores de ciertas especies arbóreas (*Eucalyptus camaldulensis*). Las especies más importantes por la infección en el ser humano son *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* o var. *grubii*, y *Cryptococcus gattii*, que se subdividen a su vez en varios genotipos (VNI, VII,

**Tabla 2**Resumen de la profilaxis antifúngica frente a *Candida* en pacientes con trasplante de órgano sólido

Situación	Tipo de estrategia	Alternativa	Duración	Comentarios
Trasplante hepático	En pacientes con factores de riesgo <sup>a</sup> , profilaxis selectiva con caspofungina, micafungina o anidulafungina (B-II), o anfotericina B liposomal (1-2 mg/kg/día) (B-II)	Fluconazol 200-400 mg (3-6 mg/kg/día) <sup>b</sup>	3-4 semanas	Si no se analizan factores de riesgo de IFI, se recomienda profilaxis universal con fluconazol oral (3-4 semanas) <sup>b</sup>
Trasplante pancreático	Fluconazol 3-6 mg/kg/día (B-II)	Anfotericina B liposomal 1-2 mg/kg/día (B-II)	7-14 días	Se debe prolongar en casos de rechazo persistente o pobre función del injerto, no normalización de la anastomosis, comorbilidad médica, laparotomías repetidas e infección concomitante (bacteriana o por citomegalovirus)
Trasplante intestinal	Fluconazol 3-6 mg/kg/día (B-II)	Anfotericina B liposomal 1-2 mg/kg/día (B-II)	4 semanas	Prolongar hasta curación de anastomosis y ausencia de rechazo. Prolongar si aparece disfunción del injerto, rechazo o sospecha de fístula

<sup>a</sup> Se considera paciente de riesgo aquel que tiene un criterio mayor o 2 menores: *Criterios mayores*: a) diálisis; b) retrasplante; c) hepatitis fulminante. *Criterios menores*: a) aclaramiento de creatinina < 50 ml/min; b) transfusión intraoperatoria de > 40 unidades de hemoderivados; d) coledocoyeyunostomía en Y de Roux; e) cultivos de vigilancia peritrasplante positivos para *Candida* (esputo, faringe, recto, drenajes, orina...); f) reintervención.

<sup>b</sup> Las últimas guías de la IDSA (Pappas, 2009 #5966) recomiendan fluconazol a dosis de 3-6 mg/kg/día durante 7-14 días en trasplante hepático de alto riesgo (A-I). Se debe recordar que esta profilaxis no protege del desarrollo de aspergilosis invasora.

VNB, VNIV y VGI-IV). La especie que con mayor frecuencia afecta a los receptores TOS en nuestro medio es *C. neoformans* var. *grubii* (70-80%). Recientemente se ha descrito un brote infeccioso por cepas hipervirulentas de *C. gattii* en Vancouver, la Columbia Británica y el noroeste de Estados Unidos. De los casos diagnosticados en Oregón, 11 de un total de 62 eran receptores de un TOS y presentaron más enfermedad diseminada y peor pronóstico que otras poblaciones<sup>15</sup>.

#### Incidencia y patogenicidad

En general, la criptococosis no suele afectar a más del 3% de los pacientes TOS (0,3-5,3%)<sup>32,51</sup>, y como hemos mencionado previamente, la incidencia de estas micosis entre todas las padecidas por este grupo está por debajo del 10%. Así como la incidencia de la candidiasis y la de la aspergilosis se han reducido en los programas de TOS, la incidencia de la criptococosis no ha variado<sup>46</sup>. En una serie reciente que recogía los casos de IFI en pacientes TOS detectados en el periodo 2001-2006 en 23 centros norteamericanos de la red *Transplant-Associated Infection Surveillance Network* (TRANSNET), la criptococosis representaba el 8% de los 1.208 casos de IFI diagnosticados en 1.063 pacientes<sup>32</sup>.

La infección criptocócica suele adquirirse por vía respiratoria y probablemente se mantiene latente en el organismo aunque no sea detectable por los métodos habituales. La fungemia y la infección del sistema nervioso central (SNC) se producen tras la diseminación linfática o hematogena desde focos pulmonares subclínicos.

La criptococosis suele ser una IFI de aparición tardía (16-21 meses), aunque aproximadamente un 5% de los casos aparecen en el primer mes postrasplante. Estos casos muy precoces posiblemente derivan del donante o de infecciones no diagnosticadas en el receptor y suelen tener localizaciones atípicas cercanas al órgano trasplantado<sup>8</sup>. Las criptococosis tardías pueden representar o bien reactivaciones, o bien infecciones *de novo*.

#### Factores de riesgo para la criptococosis en el paciente trasplantado

No se conocen bien los factores de riesgo de la criptococosis en el paciente trasplantado. Algunos autores han observado mayor incidencia en pacientes que han precisado al menos dos dosis de ATG o alemtuzumab o cuyas pautas de inmunosupresión no incluyen inhibidores de la calcineurina<sup>48</sup>.

El tipo de inmunosupresores puede también influir en la presentación clínica. Así, en una serie multicéntrica, los pacientes con inhibidores de la calcineurina tuvieron mejor pronóstico, menos criptococosis diseminada y más afectación pulmonar<sup>23,41</sup>. Esto puede deberse, al menos en parte, a que algunos fármacos inmunosupresores, como la rapamicina, poseen actividad *in vitro* frente a *Cryptococcus*<sup>21</sup> y a que los inhibidores de la calcineurina actúan sinérgicamente con la AMB y el fluconazol, lo que reduce hasta cuatro veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) *in vitro*<sup>23</sup>.

#### Manifestaciones clínicas

La criptococosis suele presentarse en el paciente TOS con afectación del SNC o como enfermedad diseminada (53-72%)<sup>22</sup>. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son la afectación pulmonar (25-54%), la cutánea, la ósea y la prostática. Es posible detectar fungemia en el 30-40% de los pacientes.

La afectación del SNC, generalmente en forma de meningitis subagudas o crónicas, con o sin criptocomas, ha de excluirse en todos los pacientes con criptococosis, ya que influirá en la elección del antifúngico y en el pronóstico, así como en la necesidad de excluir y tratar la hipertensión intracraneal. Los factores que se han asociado de manera independiente a la criptococosis del SNC en la población trasplantada son la alteración del nivel de consciencia, un título de antígeno criptocócico en suero  $\geq 1:64$ , la infección tardía (> 24 meses después del trasplante) y la presencia de fungemia<sup>31</sup>. En una serie multicéntrica, el 95% de los pacientes TOS con criptococosis y alteración del nivel de consciencia presentaban afectación del SNC, aunque el 48% de los que tenían un nivel de consciencia normal también tenían afectación del SNC. Un cuarto de los pacientes tienen afectación parenquimatosa en los estudios de neuroimagen, lo que se asocia a una mayor mortalidad (50%)<sup>45</sup>.

Aproximadamente la mitad de los pacientes TOS con criptococosis tienen afectación pulmonar, y en el 63% de ellos el pulmón es el único órgano afectado. Las manifestaciones clínicas son muy variadas y oscilan desde el paciente asintomático hasta el paciente con síndrome de *distress* respiratorio del adulto. En general se produce por reactivación de infecciones previas latentes, aunque se han descrito casos de infección aguda por inhalación. La presentación más frecuente fue la existencia de nódulos pulmonares, y el antígeno criptocócico resultó positivo en más del 80% de los

casos<sup>42</sup>. Es necesario tener en cuenta estos datos al evaluar a estos pacientes con lesiones pulmonares y recordar que la utilidad de la detección del antígeno criptocócico en suero es menor en pacientes con criptococosis pulmonar<sup>25,42</sup>.

La mortalidad de la criptococosis en el TOS es del 15-20%, y es mayor en los casos con afectación del SNC (30-50%)<sup>11,42,45</sup>. En el paciente inmunodeprimido puede producirse una diseminación desde el foco pulmonar y tener una elevada mortalidad<sup>42,43</sup>.

### Diagnóstico

Esta infección es relativamente fácil de diagnosticar siempre que se sospeche. *Cryptococcus* puede verse y aislarse prácticamente de cualquier muestra clínica y la serología es muy útil, lo que facilita el diagnóstico precoz. La levadura puede visualizarse en examen en fresco de la muestra mediante el uso de una gota de tinta china frente a la que contrasta la cápsula sin teñir que rodea a la levadura. Otras tinciones son también la de Gram, la de mucicarmín o la de Fontana-Masson en tejidos y otras muestras.

*Cryptococcus* crece bien en los medios de cultivo habituales y en medios sin clorhexidina. Prácticamente cualquier muestra es aceptable para cultivo; las más frecuentes son la sangre, el líquido cefalorraquídeo, las muestras respiratorias, la orina posmasaje prostático y las biopsias cutáneas o de cualquier otro tejido. Los hemocultivos suelen ser positivos en aproximadamente un tercio de los pacientes<sup>45</sup>.

*Cryptococcus* es normalmente sensible *in vitro* a la AMB, los azoles y la 5-fluorocitosina (5FC), y resistente a las equinocandinas. Se han descrito algunas cepas con valores de CMI elevados a los azoles, fundamentalmente en pacientes VIH positivos, aunque la correlación entre los estudios de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos y la respuesta clínica es controvertida<sup>2,6,49</sup>. Los resultados pueden diferir en función de los criterios (CLSI o EUCAST), el método empleado (microdilución en caldo o difusión en disco, E-test) y si el hongo ha sido subcultivado previamente o no<sup>10</sup>. En el brote de *C. gattii* mencionado previamente, los títulos de antígeno criptocócico en líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron bajos en los receptores de TOS, y la CMI media al fluconazol fue de 12 mg/l (2-32 mg/l)<sup>15</sup>. Algunos autores han relacionado la aparición de recidivas con la elevación de la CMI frente al fluconazol<sup>6</sup>, aunque en nuestro medio este hecho es infrecuente<sup>19</sup>.

La serología (detección de antígeno criptocócico) es muy útil y puede realizarse en suero, LCR, orina, etc. Los títulos de antígeno criptocócico pueden utilizarse para valorar la respuesta al tratamiento. Los títulos elevados obligan a descartar una criptococosis diseminada<sup>42</sup>, aunque no se ha hallado correlación entre el pronóstico y el título inicial en el paciente TOS con criptococosis meníngea<sup>45</sup>. En estos pacientes es preciso realizar punciones lumbares hasta que se obtenga un cultivo negativo, no se detecte el antígeno criptocócico y se normalice la presión intracraneal.

Recientemente se ha diseñado un sencillo test *lateral flow*, en el que tras la introducción de una tira directamente en la muestra se obtiene un diagnóstico rápido sin necesidad de pretratamiento ni conservación en nevera de la muestra<sup>35</sup>. Esta técnica permite el diagnóstico incluso con una gota de sangre obtenida a pie de cama tras pinchar un dedo<sup>50</sup>. Es importante recordar que el beta-D-glucano no es útil para el diagnóstico de la criptococosis.

### Tratamiento de la criptococosis en el paciente con trasplante de órgano sólido

El tratamiento de la criptococosis depende en gran medida de la extensión y de la gravedad de la enfermedad, sobre todo de si existe o no afectación del SNC<sup>46</sup>.

### Tratamiento de las formas graves: criptococosis con afectación del sistema nervioso central o las formas diseminadas

Estas formas graves de criptococosis precisan de un tratamiento inicial o de inducción, uno de consolidación y uno de mantenimiento<sup>4</sup>. El tratamiento de inducción consiste en la administración durante dos semanas de una combinación de fármacos rápidamente fungicidas que incluyan la AMB<sup>12</sup>. Esta fase se continúa con 8 semanas de consolidación, generalmente con fluconazol, y finalmente de 6-12 meses de mantenimiento<sup>4</sup>.

Existen múltiples estudios que han demostrado la superioridad de administrar un tratamiento combinado durante la inducción. El más sólido consiste en un ensayo clínico que incluyó 299 pacientes y que comparó la AMB sola (1 mg/kg/día durante 4 semanas) frente a la AMB combinada con la 5FC (100 mg/kg/día durante dos semanas) o con el fluconazol (400 mg/12 h durante dos semanas). La combinación con la 5FC fue la más rápidamente fungicida y la que se asoció a menor mortalidad<sup>12</sup>. Sin embargo, este estudio se realizó en pacientes infectados por el VIH reclutados en Vietnam y no incluyó pacientes trasplantados. Es importante recordar que la 5FC puede asociarse a toxicidad medular, por lo que esta ha de vigilarse y, si es posible, se deben monitorizar las concentraciones, con un rango recomendado de 30-80 mg/l.

En el TOS suele preferirse el uso de las formulaciones lipídicas de AMB para reducir la nefrotoxicidad, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes trasplantados ya tienen insuficiencia renal en el momento del diagnóstico y prácticamente todos reciben fármacos nefrotóxicos. Las recomendaciones elaboradas por la IDSA y la ATS incluyen formulaciones lipídicas de AMB (AMB liposomal [3-4 mg/kg/día] o AMB complejo lipídico [5 mg/kg/día]). Se recomienda también asociarlas a 5FC (100 mg/kg/día dividida en cuatro tomas) durante la inducción, especialmente en los pacientes trasplantados que sufren criptococosis del SNC, infección diseminada o afectación pulmonar grave<sup>36,43,46</sup>.

La eficacia de las formulaciones lipídicas viene avalada por un estudio que incluía 75 pacientes TOS con criptococosis del SNC en el que estas se asociaron a una menor mortalidad a los 90 días en comparación a los pacientes tratados con AMB desoxicolato (10% frente al 40%;  $p = 0,034$ )<sup>48</sup>. En dicho estudio se utilizó 5FC en el 63% de los pacientes tratados con AMB lipídicas frente al 40% de los pacientes con AMB convencional. Los factores asociados independientes de la mortalidad fueron la presencia de fungemia y la insuficiencia renal basal, mientras que el uso de formulaciones lipídicas resultó ser un factor protector (OR: 0,11; IC95: 0,02-0,57;  $p = 0,008$ ). La explicación a este hallazgo no está clara, aunque se baraja que la acción proinflamatoria de la AMB desoxicolato, que no es compartida por las formas lipídicas, puede tener efectos deletéreos en la población de TOS<sup>46</sup>.

La fase de inducción tiene una duración de dos semanas si se utiliza la AMB con la 5FC (B-II). Si no es posible incluir la 5FC, la inducción debe prolongarse hasta las 4-6 semanas (B-III)<sup>36</sup>. Es preferible utilizar la AMB liposomal, sobre todo si hay altas cargas fúngicas y en las recaídas (B-III).

Es muy importante tomar muestras para cultivo antes de suspender la AMB y comprobar que los cultivos se hayan negativizado. Se define como «persistencia» la positividad de los cultivos tras cuatro semanas de tratamiento antifúngico con un fármaco eficaz y a dosis adecuadas<sup>36</sup>. La recaída, sin embargo, consiste en la aparición de nuevos cultivos positivos, tras haberse negativizado (criterio microbiológico), y la recrudescencia de signos y síntomas después de haber obtenido una mejoría o normalización (criterio clínico). La variación de los títulos de antígeno criptocócico, tinciones positivas con tinta china y las alteraciones bioquímicas o celulares no son suficientes para definir una recaída. La mayoría de las recaídas son debidas a un tratamiento primario inadecuado (dosis o duración) o al fallo en el cumplimiento de las dosis de fluconazol en la fase de consolidación o tratamiento (tabla 3).

**Tabla 3**Recomendaciones de tratamiento antifúngico frente a *Cryptococcus* en pacientes trasplantados de órgano sólido

Tipo de infección			Evidencia
Infecciones del SNC, infección grave o infección diseminada (afectación de más de una localización no contigua)	Inducción	2 semanas de AMB-L (3-4 mg/kg/día) o ABCL (5 mg/kg/día) más 5FC (100 mg/kg/día) dividido en 4 tomas Si no puede administrarse 5FC, prolongar a 4-6 semanas la AMB	B-I B-II
	Evaluación respuesta	Es necesario comprobar la negativización de los cultivos en muestras sucesivas. Ante la persistencia de positividad se recomienda: - Revisar la sensibilidad de los aislamientos - Prolongar la inducción (4-10 semanas) y/o elevar las dosis de AMB-L hasta 6 mg/kg/día y/o administrar tratamiento combinado si no se había hecho (bien con 5FC o bien con fluconazol 12 mg/kg/día) - Algunos autores han usado interferón-gamma recombinante a dosis de 100 µg/m <sup>2</sup> para adultos > 50 kg, 3 veces a la semana, durante 10 semanas, manteniendo el tratamiento antifúngico concomitante	B-I B-III
Infección leve-moderada, sin afectación del SNC y no diseminada Hipertensión intracraneal (presión de apertura LCR ≥ 25 cmH <sub>2</sub> O)	Consolidación	2 meses de fluconazol 400-800 mg/día	B-III
	Mantenimiento	6-12 meses de fluconazol 200- 400 mg/día 6-12 meses de fluconazol 400 mg/día	B-III
Síndrome de reconstitución inmune (SRI)	Punciones lumbares repetidas para reducir la presión de apertura al menos el 50% Si persiste elevada a pesar de punciones diarias, se debe valorar drenaje lumbar, ventriculostomía o derivación ventriculoperitoneal	B-II B-III	
	En casos de complicaciones graves asociadas con el SRI, como el incremento de la presión intracraneal o SDRA, se pueden usar corticoides (0,5-1 mg/kg/día), con descenso progresivo. No es preciso cambiar el tratamiento antifúngico	B-III	
Recaída	Realizar prueba de sensibilidad antifúngica del aislamiento e investigar focos no tratados suficientemente. Reinstaurar fase de inducción de tratamiento primario por un tiempo más prolongado (4-10 semanas). Para la consolidación de rescate puede utilizarse (tras estudio de sensibilidad) fluconazol 800-1.200 mg/día (10 semanas), voriconazol 200-400 mg/día (10 semanas), posaconazol 200 mg/8 h (10 semanas)	B-III	

ABCL: anfotericina B complejo lipídico; AMB-L: anfotericina B liposomal; SDRA: síndrome de *distress* respiratorio del adulto.

En estos casos pueden adoptarse diversas estrategias que se muestran en la [tabla 3](#). Entre ellas está la prolongación de la fase de inducción, la elevación de la dosis de AMB, el uso de tratamiento combinado (bien con 5FC o con dosis altas de fluconazol, si antes no se había realizado), e incluso la inmunoterapia con interferón gamma. Aunque no existe evidencia irrefutable de la correlación clínica-microbiológica, es también muy conveniente conocer la CMI de las cepas aisladas. El aumento en 3 o más diluciones debe hacer sospechar la aparición de resistencia, siempre que se haya utilizado la misma técnica de laboratorio. La detección aislada de una CMI frente al fluconazol de  $\geq 16$  mg/l o una CMI frente a la 5FC  $\geq 32$  mg/l deben evaluarse cuidadosamente dada la disparidad de resultados si se utiliza E-test, EUCAST o CLSI. En el caso de fracaso terapéutico y sospecha de resistencia debe consultarse siempre a un experto, que valorará la posibilidad de usar fármacos alternativos. El uso de AMB intratecal no se recomienda en este momento.

En el tratamiento de consolidación y de mantenimiento el fluconazol continúa siendo el fármaco de elección dada su buena farmacocinética y difusión al LCR. Para la fase de mantenimiento se aconseja utilizar fluconazol (400-800 mg/día) oral durante 8 semanas (B-II)<sup>36,37</sup>, y para la de mantenimiento continuar a dosis de 200-400 mg/día durante 6-12 meses más (B-II). Es importante recordar que es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, que el fármaco es dializable y que puede producir

interacciones medicamentosas. La experiencia con el voriconazol y con otros azoles es mucho menor y en general no se ha observado beneficio sobre el tratamiento con fluconazol<sup>17,27,29</sup>. En caso de utilizarse, se recomienda consultar con un experto.

#### *Tratamiento de formas localizadas moderadas o leves y sin afectación del sistema nervioso central*

Siempre es necesario descartar afectación del SNC mediante una punción lumbar, ya que este hallazgo puede modificar la elección del fármaco recomendado en la fase de inducción (B-II). En el paciente TOS con criptococosis pulmonar la positividad del antígeno criptocócico en suero se correlaciona con mayor frecuencia de infección concomitante del SNC<sup>42</sup>.

Una vez excluida la diseminación y la afectación del SNC, en pacientes con síntomas de gravedad leve-moderada se recomienda la administración de fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg/día) durante 6-12 meses.

#### *Complicaciones durante el tratamiento*

**Hipertensión intracraneal.** La presencia de hipertensión intracraneal (presión de apertura LCR  $\geq 25$  cmH<sub>2</sub>O) debe comprobarse y monitorizarse siempre en estos pacientes, ya que se asocia a un aumento significativo de la morbilidad (ceguera permanente) y de

la mortalidad, especialmente en la fase inicial de la infección. De forma tardía puede desarrollarse hidrocefalia<sup>5,36</sup>.

Se considera que la hipertensión se produce por la presencia de una elevada carga fúngica en el LCR que llega a interrumpir físicamente la reabsorción del líquido. La presión elevada al inicio del tratamiento debe tratarse muy activamente mediante descompresión con punciones lumbares repetidas, con catéter de drenaje lumbar transitorio, ventriculostomía o derivación ventriculoperitoneal<sup>5,18,24</sup>. La utilización de manitol, acetazolamida o corticoides no ha demostrado utilidad para disminuir la presión intracraneal.

**Síndrome de reconstitución inmune.** Para definir el síndrome de reconstitución inmune (SRI) en el TOS se utilizan los mismos criterios que en la población VIH:

1. Reparación o empeoramiento de las manifestaciones clínicas después de una respuesta inicial favorable al tratamiento, o aparición de nuevas manifestaciones a pesar de estar recibiendo el tratamiento adecuado.
2. Aparición de síntomas que no pueden explicarse por la adquisición de una nueva infección, por el curso clínico normal o por efectos adversos del tratamiento.

La incidencia del SRI en el TOS oscila entre el 4,8 y el 14%<sup>44,47,50,51</sup>. El momento de su aparición (mediana) es de 5,5 semanas desde el inicio del tratamiento antifúngico<sup>44</sup>. Este síndrome se ha relacionado con un aumento parcial de la inmunidad celular específica y la inducción de citoquinas inflamatorias, que se asocian a una reacción inflamatoria exagerada<sup>36</sup>. Recientemente se han identificado dos factores de riesgo independientes para desarrollar SRI: la afectación del SNC (AOR, 6,23;  $p=0,03$ ) y la interrupción de los anticalcineurínicos (AOR, 5,11;  $p=0,02$ ). La incidencia de SRI fue del 2,6% (1/13) en pacientes sin ninguno de estos factores, del 18,8% (6/32) si estaba presente un factor y del 50% (6/12) con ambos. Entre los pacientes con enfermedad del SNC, el SRI era más frecuente si había alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen, con independencia de los títulos de antígeno criptocócico<sup>47</sup>. El rechazo del injerto fue más frecuente en los pacientes con SRI (15,4% frente al 2,6%;  $p=0,07$ ).

Las recomendaciones para su manejo se muestran en la [tabla 3](#). Un estudio que analizaba el efecto del SRI en el injerto renal de los pacientes con criptococosis sugería que la supervivencia del injerto podría verse afectada por la disfunción crónica de este en pacientes que desarrollaron SRI durante el tratamiento de la criptococosis<sup>44</sup>.

### Recaída

La recaída se define como la obtención de cultivos positivos tras cultivos negativos previos. En ese caso es imprescindible realizar una prueba de sensibilidad antifúngica del aislamiento, como comentamos previamente, y excluir focos ocultos que expliquen la recidiva (próstata, endocarditis, infección endovascular, infección ósea, etc.). Se recomienda reiniciar el tratamiento antifúngico con la fase de inducción de tratamiento primario prolongada a 4-10 semanas (B-III). En la fase de consolidación de rescate se puede utilizar fluconazol a dosis altas (800-1.200 mg/día), voriconazol (200-400 mg/día) e incluso posaconazol durante 10 semanas (B-III).

### Bibliografía

1. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:345–61.
2. Agudelo CA, Muñoz C, Ramírez A, Tobón AM, de Bedout Bact C, Cano LE, et al. Response to therapy in patients with cryptococcosis and AIDS: Association with in vitro susceptibility to fluconazole. *Rev Iberoam Micol*. 2015;32:214–20.
3. Antoniewicz L, Relijc D, Poitschek C, Presterl E, Geusau A. Mucosal *Candida* infection and colonisation as well as associated risk factors in solid organ transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:945–57.
4. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID/ECMM Joint Clinical Guideline for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:76–98.
5. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS*. 2009;23:701–6.
6. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: The role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1069–73.
7. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status. *PLoS ONE*. 2013;8:e60431.
8. Chang C-M, Tsai C-C, Tseng C-E, Tseng C-W, Tseng K-C, Lin C-W, et al. Donor-derived *Cryptococcus* infection in liver transplant: Case report and literature review. *Exp Clin Transplant*. 2014;12:74–7.
9. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID<sup>®</sup> guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:19–37.
10. Dannaoui E, Paugam A, Develoux M, Chochillon C, Matheron J, Detry A, et al. Comparison of antifungal MICs for yeasts obtained using the EUCAST method in a reference laboratory and the Etest in nine different hospital laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:863–9.
11. Davis JA, Horn DL, Marr KA, Fishman JA. Central nervous system involvement in cryptococcal infection in individuals after solid organ transplantation or with AIDS. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:432–7.
12. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291–302.
13. Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral *Candida* infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24:249–54.
14. Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: A propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1413–21.
15. Forrest GN, Bhalla P, DeBess EE, Winthrop KL, Lockhart SR, Mohammadi J, et al. *Cryptococcus gattii* infection in solid organ transplant recipients: Description of Oregon outbreak cases. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:467–76.
16. 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.
17. Gamaletsov MN, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, Tsiakalos A, Kontos AN, Stefanou I, et al. Successful salvage therapy of refractory HIV-related cryptococcal meningitis with the combination of liposomal amphotericin B, voriconazole, and recombinant interferon- $\gamma$ . *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:409–11.
18. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al., The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:47–54.
19. Guinea J, Zaragoza O, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Sánchez-Reus F, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain from 2010 to 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1529–37.
20. Horn DL, Neofytos D, Anaissie E, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1695–703.
21. Husain S, Singh N. The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with antimicrobials. *Clin Infect Dis*. 2002;35:53–61.
22. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:375–81.
23. Kontoyiannis DP, Lewis RE, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, et al. Calcineurin inhibitor agents interact synergistically with antifungal agents in vitro against *Cryptococcus neoformans* isolates: Correlation with outcome in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:735–8.
24. Liliang P-C, Liang C-L, Chang W-N, Lu K, Lu C-H. Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin Infect Dis*. 2002;34:E64–8.
25. Lortholary O, Nunez H, Brauner MW, Dromer F. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25:145–57.
26. Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:297–305.
27. Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: Posaconazole: A broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1610–7.

28. Neofytos D, Fishman J, Horn D, Anaissie E, Chang C-H, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:220–9.
29. Ogaki K, Noda K, Fukae J, Furuya T, Hirayama T, Fujishima K, et al. Cryptococcal meningitis successfully treated with liposomal amphotericin B and voriconazole in an elderly patient. *Brain Nerve.* 2010;62:1337–40.
30. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Pitart C, et al. *Candida* spp. bloodstream infection: Influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:562–8.
31. Osawa R, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Identifying predictors of central nervous system disease in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Transplantation.* 2010;89:69–74.
32. 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.
33. Pappas PG, Andes D, Schuster M, Hadley S, Rabkin J, Merion RM, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: A multi-center prospective observational study. *Am J Transplant.* 2006;6:386–91.
34. Pappas PG, Silveira FP, the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Candida* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S173–9.
35. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol.* 2014;78:49–54.
36. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:291–322.
37. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al., Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis.* 2000;30:710–8.
38. San-Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortún J, Len O, Muñoz P, et al. Universal prophylaxis with fluconazole for the prevention of early invasive fungal infection in low-risk liver transplant recipients. *Transplantation.* 2011;92:346–50.
39. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol.* 2007;45:305–20.
40. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in lung transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:211–8.
41. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: Impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis.* 2007;195:756–64.
42. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clin Infect Dis.* 2008;46:e12–8.
43. Singh N, Forrest G, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4: S192–8.
44. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1756–61.
45. Singh N, Lortholary O, Dromer F, Alexander BD, Gupta KL, John GT, et al. Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Clinical relevance of abnormal neuroimaging findings. *Transplantation.* 2008;86:647–51.
46. Singh N. How I treat cryptococcosis in organ transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93:17–21.
47. Sun H-Y, Alexander BD, Huprikar S, Forrest GN, Bruno D, Lyon GM, et al. Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: Implications for the management of immunosuppression. *Clin Infect Dis.* 2015;60:36–44.
48. Sun H-Y, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1721–8.
49. Trpković A, Pekmezović M, Barać A, Crnčević Radović L, Arsic Arsenijević V. In vitro antifungal activities of amphotericin B, 5-fluorocytosine, fluconazole and itraconazole against *Cryptococcus neoformans* isolated from cerebrospinal fluid and blood from patients in Serbia. *J Mycol Med.* 2012;22:243–8.
50. Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, Kiggundu R, Velamakanni S, Meya DB, et al. Evaluation of fingerstick cryptococcal antigen lateral flow assay in HIV-infected persons: A diagnostic accuracy study. *Clin Infect Dis.* 2015;61: 463–7.
51. Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, Fung J, Kormos R, Kusne S. Cryptococcal meningitis: An analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2002;4:183–8.