

> REVISIÓN

Infecciones respiratorias en el paciente con trasplante pulmonar

Isabel Otero González¹, Hector Vereza Hernando¹

¹Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las infecciones respiratorias son una de las complicaciones más frecuentes en los receptores de trasplante pulmonar, con un impacto directo no sólo sobre la supervivencia sino también en la aparición de rechazo crónico. Las infecciones más frecuentes son las producidas por gram negativos, hongos y citomegalovirus. El objetivo de esta revisión es analizar la situación actual en cuanto a frecuencia y manejo con especial incapié en las medidas de prevención

PALABRAS CLAVE: Trasplante. Infección respiratoria. Profilaxis.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de pulmón es una opción terapéutica para pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, en los que se han agotado todas las posibilidades de tratamiento médico¹. No obstante a pesar de los grandes avances realizados en los últimos años, la supervivencia a los 5 años se sitúa entre el 50-55%, dependiendo de la patología subyacente². Los principales obstáculos para el éxito del trasplante son la infección y el rechazo crónico, que en el momento actual siguen siendo las principales causas de morbi-mortalidad². Al menos dos tercios de estas infecciones afectan al aparato respiratorio³.

Las causas de estas complicaciones infecciosas dependen de la interacción de una serie de factores relacionados tanto con el donante, como con el receptor (*figura 1*).

El receptor de trasplante pulmonar tiene una serie de características que lo hacen especialmente susceptible a la infección, como son la inmunosupresión, la alteración del aclaramiento mucociliar, la pérdida del reflejo de la tos, o el contacto directo del injerto con el exterior.

Figura 1. Mecanismos fundamentales de la infección en el trasplante.

Factores de riesgo de infección



Por otra parte el donante puede ser fuente de infección al transmitir infecciones tanto latentes como activas. El manejo de la infección en el trasplante pulmonar tiene 2 aspectos fundamentales:

1. Estrategias de prevención pre y post trasplante
2. Diagnóstico y tratamiento precoz

Correspondencia: Isabel Otero González
Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña C/Xubias de Arriba 84, A Coruña

Correo electrónico: isabel.otero.gonzalez@sergas.es

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

Las medidas preventivas se inician en el período pretrasplante durante la fase de selección de candidatos, e incluye los siguientes aspectos.

1. Inmunizaciones

En todos los candidatos a trasplante se debe revisar el calendario de vacunaciones y realizar las revacunaciones oportunas. Se aconseja la vacunación antigripal anual, anti-neumocócica y antihepatitis B. En los receptores seronegativos frente al virus varicela zoster se aconseja la inmunización, teniendo la prevención de que el trasplante se demore al menos en 3 semanas⁵.

2. Profilaxis antibacteriana

Debido a que las neumonías bacterianas ocurren más frecuentemente en el período post trasplante inmediato, se aconseja la administración profiláctica de antibióticos de amplio espectro antes de la cirugía⁶. En la selección de antibióticos se debe tener en cuenta que los gérmenes más frecuentemente asociados con neumonía en el trasplantado, la patología del receptor y la flora dominante en la unidad de reanimación. En nuestro centro para pacientes con patología no séptica y sin datos previos de colonización administramos Amoxicilina-clavulánico 2 gr., en el momento de la intervención. Para aquellos con patología séptica elegimos una combinación antibiótica teniendo en cuenta los antibiogramas previos.

La duración de la profilaxis viene determinada por los resultados de los cultivos de donante y receptor. Si son negativos se suspende a las 72 horas. Si los cultivos son positivos se mantiene durante 15 días^{6,7}.

3. Profilaxis antifúngica

El objetivo principal de la profilaxis antifúngica es evitar el paso de colonización a infección. La colonización está presente entre el 20-29% de los receptores⁸, dependiendo de las series, estimando que entre un 2,5-5,7% pueden progresar a infección⁹.

En nuestro centro realizamos profilaxis en todos los que tienen colonización de la vía aérea y en todos los candidatos a trasplante unipulmonar, por el elevado riesgo de enfermedad invasiva, al ejercer el pulmón nativo de reservorio.

La profilaxis se mantiene desde el pretrasplante hasta el tercer mes post trasplante, pudiendo prolongarse en caso de colonización persistente de la vía aérea.

No existe unanimidad a la hora de elegir el mejor antifúngico para la profilaxis, pudiendo utilizar anfotericina B liposomal aerosolizada, un azol (voriconazol, itraconazol o posaconazol), o una combinación de los mismos.

Recientemente Husain y cols¹⁰ publicaban su experiencia comparando la eficacia de voriconazol frente a itraconazol con/sin anfotericina B nebulizada. La incidencia de aspergilosis en el grupo de voriconazol fue 1,5%, pero con una tasa de hepatotoxicidad del 40%.

En nuestro medio, realizamos profilaxis con anfotericina B liposomal inhalada 50 mg a la semana en el periodo pretrasplante. En el post trasplante inmediato 50 mg cada 48 horas, volviendo luego a la pauta pretrasplante que se mantiene durante los 3 primeros meses^{11, 12}.

La mayoría de los centros de trasplante utilizan de modo indefinido o al menos durante el primer año post trasplante trimetropim-sulfametoxazol a dosis bajas para prevenir la neumonía por *pneumocystis jirovecii*. Como alternativa se puede usar pentamidina inhalada o dapsona.

4. Profilaxis antituberculosa

Está indicada en todos los pacientes con infección tuberculosa latente, debe de hacerse preferiblemente antes del trasplante, y en todo caso continuar en el período post trasplante

El fármaco de elección es isoniazida 300 mg durante 6 meses. Otra alternativa es utilizar rifampicina asociada a isoniazida durante 4 meses¹³.

5. Profilaxis antiviral

La prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) incluye la profilaxis y el tratamiento anticipado. La profilaxis está indicada para todos los pacientes trasplantados, durante los 120 primeros días del trasplante. El fármaco de elección es el valganciclovir oral, a una dosis de 900 mg/día, o ganciclovir i.v 5 mg/Kg./12 horas mientras el paciente no tolere medicación oral. Con ello se ha demostrado que descende de modo significativo tanto la enfermedad como la infección por CMV. La adicción de gammaglobulina hiperimmune se reserva para pacientes de alto riesgo (donante positivo/receptor negativo)^{14, 15, 16}.

La profilaxis universal frente a CMV, también ayuda a prevenir infecciones por otros virus como herpes simple, varicela zoster y herpes virus humano 6 y 7. Además estudios recientes han demostrado que puede reducir la incidencia de rechazo crónico y mejorar la supervivencia del injerto¹⁶.

Si bien algunos autores proponen extender de modo inde-

finido la duración de la profilaxis¹⁷, no se realiza de modo habitual por el riesgo de desarrollar resistencias¹⁴.

La profilaxis se complementa con el tratamiento anticipado, que consiste en la administración de antivirales (valganciclovir oral, a una dosis de 900 mg/12 horas, o ganciclovir i.v 5 mg/Kg./12 horas) a todos los pacientes en riesgo de enfermar o con una carga viral significativa. La duración del tratamiento anticipado no debe ser inferior a 15 días.

La monitorización de la carga viral se realiza mediante la determinación en sangre periférica de la tasa de replicación viral por técnicas de PCR, de forma quincenal hasta el sexto mes y posteriormente en cada visita¹⁴.

INFECCIONES EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

La introducción de medidas profilácticas junto con el cambio en los esquemas de inmunosupresión ha modificado los patrones clásicos de infección en el paciente trasplantado¹⁸. Así por ejemplo, la reducción en el uso de corticoides y la profilaxis universal han hecho que la neumonía por *pneumocystis jirovecii* sea menos frecuente. En otros casos los esquemas profilácticos pueden retrasar la aparición de infecciones, como ocurre con los virus del grupo herpes. (Tabla 1)

Tabla 1. Cronología de la infección en el trasplante.

1er MES	2º-6º MES	> 6 MESES
Infecciones Bacterianas	Sin profilaxis	Infecciones Bacterianas
Neumonías	Herpesvirus	Neumonías
Empiema	CMV,HSV	Hongos
Herida	VVZ,EBV	Nocardia
Anastomosis	Pneumocystis jirovecii	Infecciones Virales tardías
	Tuberculosis	CMV
Hongos	Nocardia...	HSV..
Candidas	Con profilaxis	
	I. Bacterianas	
	Hongos	
	Virus	
	Adenovirus	
	Influenza	

INFECCIONES BACTERIANAS

La neumonía y en general, las infecciones del tracto respiratorio inferior son las complicaciones infecciosas más frecuentes en los receptores de trasplante pulmonar⁶.

Su incidencia, no obstante ha disminuido con el uso ru-

tinario de antibioterapia profiláctica, en el período perioperatorio⁴. En el primer mes post trasplante es cuando acontece un mayor número de neumonías¹⁹. En esta fase debemos valorar las tanto las infecciones transmitidas por el donante como las adquiridas en el medio hospitalario.

No hay muchos estudios que analicen la etiología de la neumonía en receptores de trasplante. Un estudio reciente que recoge 85 episodios de neumonía en 236 trasplantes, observó una incidencia de 72 episodios/100 trasplantes/año. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (24,6%), *Acinetobacter baumannii* (14%) y *Staphylococcus aureus* multirresistente MRSA(14%)¹⁹.

Valentine y cols encuentran igualmente que *Pseudomonas aeruginosa* es el germen más frecuentemente aislado en infecciones respiratorias, constituyendo en su serie el 80% de los casos²⁰.

Otro aspecto ha tener presente es la patología previa del paciente. Así se sabe que los pacientes con fibrosis quística (FQ) tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones por *pseudomonas* y de forma más precoz, que los pacientes no FQ²¹. En este grupo merece especial mención los colonizados por *Burkholderia cepacea complex*. Algunos estudios han demostrado que algunas especies de *Burkholderia*, como *B. cenocepcea* (genomovar tipo III), confieren un mayor riesgo de mortalidad post trasplante y de este modo la colonización por este tipo de patógenos se debe considerar como una contraindicación absoluta para el trasplante^{22, 23}.

La aparición de bronquiolititis obliterante (BOS), conlleva también un mayor riesgo para desarrollar infecciones, sobre todo Gram. negativos²⁰.

Infección por micobacterias

No hay muchos datos a cerca de la incidencia, de tuberculosis pulmonar en receptores de trasplante pulmonar, pero se estima entre 0,8-2%⁴. La incidencia en nuestro medio oscila entre el 2-6,4%, según los datos publicados y datos de nuestro programa de trasplante^{24, 25} (tabla 2). La infección puede producirse por reactivación de un foco latente, transmisión del donante o infección de novo. La mayoría de estas infecciones tienen lugar en el primer año post trasplante y suelen tener una presentación, tanto clínica como radiológica atípica.

Tabla 2. Incidencia de tuberculosis en pacientes con trasplante pulmonar en España.

	Pacientes (N)	Mantoux (+)	Tuberculosis
Valencia	271		2,58%
Barcelona	187	32%	6,41%
A Coruña	200	21,3%	2%

INFECCIONES VIRALES

Como en otros trasplantes de órganos sólidos la introducción de tratamiento profiláctico y anticipado, ha conseguido reducir de modo significativo la morbi mortalidad del trasplante pulmonar^{14, 15}. Como consecuencia de ello, la incidencia de infección-enfermedad por CMV ha caído del 50 al 5%²⁰.

Se define infección por CMV como el aislamiento del virus o detección de proteínas virales por técnicas inmunológicas, de biología molecular o por seroconversión, mientras que la enfermedad por CMV se demuestra por la evidencia histológica de invasión tisular, cultivo tisular positivo o síndrome viral después de haber excluido otras causas¹⁴.

Son factores de riesgo para desarrollar infección por CMV, la administración de anticuerpos antilinfocito, la coinfección herpes virus humano 6,7 (HHV) y el implante de un injerto seropositivo en un receptor seronegativo¹⁴.

El CMV puede originar enfermedad invasiva pero también desencadenar una serie de fenómenos inmunes que favorecen la aparición de otras infecciones oportunistas y el desarrollo de rechazo crónico¹⁸.

La enfermedad invasiva es un cuadro abrupto, que suele aparecer una vez finalizada la profilaxis y se caracteriza por fiebre con neutropenia y trombocitopenia, acompañada en ocasiones de neumonitis, hepatitis, afectación gastrointestinal etc. El tratamiento de elección es el ganciclovir que se inicia por vía i.v, pasando a la vía oral una vez superada la fase más aguda.

INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones fúngicas en receptores de trasplante pulmonar son causadas en más del 80% de los casos por *Aspergillus spp*, y *Cándidas*. Otros hongos como *Zigomicetos*, *Scedosporium* y *Fusarium*, pueden dar lugar a infección invasiva, si bien su incidencia es mucho menor²⁶.

La infección por *Aspergillus* puede ir desde la colonización de la vía aérea hasta la traqueobronquitis aspergilar y la enfermedad invasiva (API). La aspergilosis broncopulmonar alérgi-

ca en receptores de trasplante es rara, pero se ha descrito en pacientes con fibrosis quística²⁷.

Los receptores de trasplante son especialmente susceptibles para la infección aspergilar, siendo factores de riesgo para enfermedad invasiva los siguientes: la colonización de la vía aérea previa al trasplante, o en el post trasplante inmediato, el trasplante unipulmonar, la coexistencia de infección por CMV, el rechazo crónico, fracaso renal, edad avanzada del receptor y factores ambientales^{4, 26, 28}.

La traqueobronquitis aspergilar (TBA) es un cuadro que se observa casi exclusivamente en trasplantados de pulmón. Las lesiones pueden ir desde eritema y ulceración de la mucosa, hasta la formación de pseudomenbranas. Las lesiones tienen tendencia a asentar en la zona de la anastomosis bronquial o en su vecindad, y pueden complicarse con formación de fístulas, hemoptisis masiva^{28, 29}...

La mayoría de los casos aparecen en los tres primeros meses post trasplante y el diagnóstico puede ser difícil por la escasez de síntomas que presentan, al menos en fases iniciales²⁹. Por ello algunos autores siguen insistiendo en la necesidad de realizar broncofibroscopias de vigilancia, en los primeros meses post trasplante³⁰.

El tratamiento de la aspergilosis traqueobronquial es similar al de la API¹.

La API, se caracteriza por la existencia de invasión tisular y aislamiento de *aspergillus* en cultivos de muestras respiratorias. Las formas diseminadas se definen por la afectación histológica de dos o más órganos, no contiguos²⁸, aunque en la clínica la decisión terapéutica suele tomarse sin este requisito.

La incidencia de API oscila del 5.7 al 8%, dependiendo de las series^{28, 29, 30}, con unas tasas de mortalidad superiores al 50%²⁹. A diferencia de la TBA, que casi exclusivamente se presenta en los 3 primeros meses post-trasplante, la API se presenta más tardíamente y cuando lo hace de modo precoz, suele coexistir con la TBA^{28, 32}.

La API es más frecuente en receptores de trasplante unipulmonar, como han constatado Singh y Husain²⁸, observando que en la gran mayoría de los casos las lesiones asientan sobre el pulmón nativo, que puede actuar como reservorio de *Aspergillus*.

El diagnóstico de API supone un reto para el clínico, porque las manifestaciones clínicas son indistinguibles de otras infecciones respiratorias. Las manifestaciones radiológicas tampoco son específicas. Lesiones nodulares con o sin se pueden encontrar hasta en un 30% de los casos²⁸. No obstante, hallazgos tan característicos de enfermedad invasiva en pacientes neutropénicos, como el signo del

halo, son inusuales en trasplantados pulmonares³³.

Si bien en pacientes con neoplasias hematológicas el aislamiento de *aspergillus* en secreciones respiratorias tiene un alto valor predictivo positivo³⁴, su valor en receptores de trasplante pulmonar es más limitado, por la baja sensibilidad.

La detección de galactomanano, un componente de la pared celular del *Aspergillus*, puede ayudar al diagnóstico de API. Su detección en suero tiene una sensibilidad del 30%, mientras que en el lavado broncoalveolar (BAL), es del 60% con una especificidad del 95%³⁵. Un aspecto a tener en cuenta es que la administración de antifúngicos puede reducir la sensibilidad del test.

En pacientes hematológicos se ha propuesto la detección en suero de 1-3 Beta-D-glucano, para el diagnóstico rápido de API, si bien no existen datos en trasplantados pulmonares³⁶. Este antígeno se ha detectado también en infecciones por otros hongos, como *pneumocystis jirovecii*³⁷, por lo que su valor diagnóstico es limitado.

La detección de *Aspergillus* por técnicas de PCR, no está totalmente estandarizada y exige nuevos estudios³⁸.

El tratamiento de elección de la API es el voriconazol. Como alternativa en pacientes no respondedores se puede utilizar anfotericina, caspofungina, micafungina o posaconazol. No existen bases suficientes en la actualidad, para recomendar de entrada un tratamiento combinado, aunque este puede ser utilizado como tratamiento de rescate³¹.

Aunque la *Cándida* coloniza con frecuencia la vía aérea, es un infrecuente patógeno. Las infecciones por *candida* cuando ocurren, suelen aparecer en el primer mes post-trasplante, incluyendo la candidemia, mediastinitis o infecciones necróticas de la anastomosis³⁹.

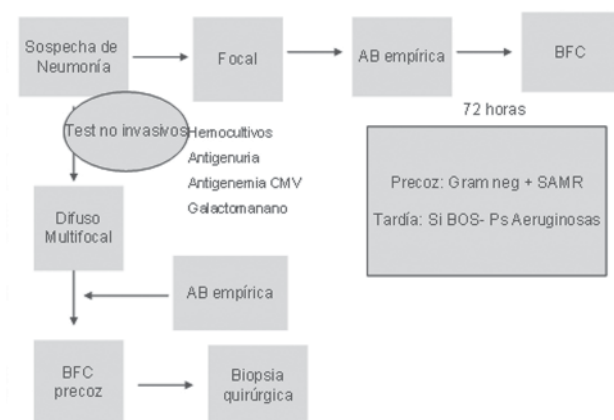
La neumonía por *pneumocystis jirovecii*, es muy infrecuente desde la utilización de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol¹⁹.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de neumonía en receptores de trasplante pulmonar, exige un manejo rápido. La presencia de síntomas respiratorios con/sin fiebre asociados a la aparición de infiltrados pulmonares exige el diagnóstico diferencial entre neumonía y otros procesos no infecciosos como rechazo agudo, toxicidad por fármacos y trastornos linfoproliferativos⁴⁰.

Desde el punto de vista clínico no hay diferencias en el modo de presentación de estos procesos, por lo tanto las decisiones se toman basadas en los hallazgos radiológicos (figura 2).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico



En pacientes con cuadro clínico altamente sugestivo de neumonía e imagen radiológica de consolidación focal, se puede iniciar antibioterapia empírica con cobertura para Gram. negativos (*Pseudomonas aeruginosa*) y MARSA.

En este momento se deben poner en marcha una serie de test no invasivos que pueden ayudar al diagnóstico y que deben incluir: hemocultivos, antígeno de neumococo y legionella en orina, cultivo de esputo, investigación de CMV (antigenemia o PCR), galactomanano.

Si en 72 horas no hay mejoría se debe realizar una broncoscopia (BFC), con BAL, cepillado bronquial protegido y biopsia transbronquial, readaptando el esquema terapéutico según los resultados obtenidos.

Cuando el modo de presentación sea con infiltrados difusos o multifocales, se aconseja la realización precoz de BFC y en caso de no ser diagnóstica se debe plantear una biopsia quirúrgica.

En esta situación además de la cobertura antibacteriana se puede añadir ganciclovir cuando la sospecha de CMV es elevada.

En conclusión podríamos decir que las infecciones son la causa más frecuente de morbilidad en receptores de trasplante pulmonar.

Las medidas de profilaxis establecidas en los últimos años han ayudado a disminuir la incidencia y gravedad de algunos de estos procesos, como la infección por CMV o la neumonía por *pneumocystis jirovecii*.

No obstante otros procesos como las infecciones fúngicas plantean todavía hoy un reto para el clínico tanto en su diagnóstico como tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Orens J, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-A Consensus report from the pulmonary scientific council of the International society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplantation* 2006; 25:745-755
- Jason D, Christie, Leah B, Edwards, Paul Aurora, et al. Hertz. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Lung and Heart/Lung Transplantation Report—2008. *J Heart Lung Transplantation* 2008; 27:957-969
- Maurer JR, Tulis DE, Grossman RF et al. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992;101:1056-59
- Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:94-100
- Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant* 2008;8:9-14
- Speich R, Van der Bij Wim. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(suppl 1): s58-s65
- Gavaldá J y Román A. Infección en el trasplante de pulmón. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 639-50
- Solé A, Salavert M. Fungal infections alter lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2009;243-53
- Mehrad B, Paccioco G, Martinez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest* 2001; 119:169-75
- Husain S, Paterson DL, Studer S, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:3008-16
- Monforte V, Ussetti P, Lopez R, et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transpl* 2009; 28: 170-5
- Borro JM, Sole A, de la Torre M, et al. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(9): 390-3
- Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group of the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the spanish society of infectious diseases and clinical microbiology. *Clin Infect Dis* 2009;48: 1276-1284
- Zamora MR, Davis RD, Leonard C. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation* 2005;80:157-163
- Monforte V, Lopez C, Santos F, et al. A Multicenter Study of Valganciclovir Prophylaxis up to Day 120 in CMV-Seropositive Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1134-41
- Chmiel C, Speich R, Hofer M et al. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreased cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 46:831-9
- Valentine VG, Weill D, Gupta MR, et al. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:875-881
- Fishman JA. Infections in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14
- Aguilar-Casado M, Gavaldá J, Ussetti P, et al. Pneumonia after lung transplantation in the Resitra cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transpl* 2007;7:1989-1996
- Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta MR, et al. Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:528-535
- Bonvillain RW, Valentine VG, Lombard G, LaPlace S, Dhillon G, Wang G. Post-operative infections in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:890-897
- Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacea* complex: results from two French centres. *Thorax* 2008;63:732-737
- Murray S, Charnebeau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:363-371
- Morales P, Briones A, Torres JJ, Solé A, Perez D, Pastor A. Pulmonary Tuberculosis in lung and hear-lung transplantation: fifteen years of experience in a single center in Spain. *Transplant Proc* 2005;37:4050-5
- Bravo C, Roldan J, Roman A, et al. Tuberculosis in lung transplant recipients. *Transplantation* 2005; 79:59-64
- Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev* 2008;22:89-104
- Helmi M, Love RB, Welther D, Cornwell RD, Meyer KC. *Aspergillus* infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 2003;123:800-808
- Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:258-266
- Mehrad B, Paccioco G, Martinez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP. Spectrum of *aspergillus* infection in lung transplant recipients. Case series and review of the literature. *Chest* 2001;119:169-175
- McWilliams TJ, Williams TH, Whitford HM, Snell GI. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1203-9
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice. Guidelines of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360
- Solé A, Morant P, Salavert M, Pemán J, Morales P. *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 359-365
- Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: the contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987;92:95-99
- Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 1999;78:123-138
- Husain S, Paterson DL, Studer SM, et al. *Aspergillus* galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1330-1336
- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-9
- Marty FM, Koo S, Bryar J, Baden LR. (1→3)Beta-D-glucan assay positivity in patients with pneumocystis (carinii) jiroveci pneumonia. *Ann Intern Med* 2007; 70-72.
- White PL, Linton CJ, Perry MD, Johnson EM, Barnes RA. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis* 2006;42:479-486
- Chaparro C, Kesten S. Infections in lung transplant recipients. *Clin Chest Med* 1997; 18: 339-351
- Chakinala MM, Trulock EP. Pneumonia in the solid organ transplant patient. *Clin Chest Med* 2005; 26:113-121