

COMPLICACIONES INFECCIOSAS DEL TRASPLANTE PULMONAR

Antonio Román Broto, Josep Román Martín, Joan Gavalda Santapau

RESUMEN

El trasplante de pulmón puede complicarse con infecciones post-operatorias que pueden incrementar la morbi-mortalidad del paciente. Generalmente, el diagnóstico de la infección no siempre es fácil y surge la necesidad de detectarla de manera precoz, así como el desarrollo de estrategias de prevención para evitarla. En este capítulo se repasan las complicaciones infecciosas más frecuentes en trasplante de pulmón.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas son una amenaza que está siempre presente en los pacientes trasplantados de pulmón, siendo una de las causas más importantes de mortalidad tanto temprana como tardía. Después del trasplante, el foco de infección más común es el injerto del paciente⁽¹⁾. Las razones de esta susceptibilidad del pulmón a la infección son varias: contacto directo y continuo con microorganismos del ambiente por inhalación, tratamiento inmunosupresor continuado, denervación del injerto causando alteraciones del reflejo tusígeno, drenaje linfático dañado, complicaciones en el lugar de la anastomosis bronquial, transmisión de la infección por parte de los pulmones del donante; y posible infección del pulmón nativo residual en los pacientes trasplantados de un solo pulmón. Numerosos agentes patógenos de origen bacteriano, viral y fúngico aprovechan estos factores para causar enfermedades invasivas. Actualmente, las estrategias de prevención han reducido la incidencia y han cambiado el tiempo de aparición de infecciones causadas por diferentes microorganismos, fundamentalmente de tipo vírico y fúngico, después del trasplante pulmonar⁽²⁾.

En la práctica clínica, la neumonía de origen bacteriano es la infección invasiva más frecuente, con su mayor pico de incidencia después del primer mes post-trasplante⁽³⁾. El microorganismo causante más frecuente es *Pseudomonas aeruginosa*, seguida por *Staphylococcus aureus*. Además, las infecciones bacterianas causantes de traqueobronquitis purulentas, bronquiectasias y neumonía re-emergen como complicación tardía en pacientes que desarrollan disfunción crónica del injerto.

Por otro lado, las complicaciones infecciosas de origen vírico tienen como agente patógeno causante más común el citomegalovirus (CMV). Aun con medidas preventivas, en un tercio de los trasplantados pulmonares que tienen factores de riesgo para desarrollar una infección por CMV, esta va a aparecer durante los primeros 18 meses⁽⁴⁾. Actualmente, este tipo de infecciones se están reduciendo debido a la implantación de regímenes profilácticos efectivos aunque estos aún necesitan ser mejorados.

Varios trabajos recientemente publicados han realizado aportaciones relevantes para la evaluación y el control de las infecciones en los trasplantados de pulmón. En este capítulo pretendemos dar una visión general de las complicaciones infecciosas existentes a día de hoy después del trasplante pulmonar, así como comentar los últimos avances en tratamiento y prevención de las mismas.

INFECCIONES BACTERIANAS

Después de la introducción rutinaria de estrategias de prevención después del trasplante, la incidencia de infecciones bacterianas ha cambiado durante las últimas décadas^(5,5). En

estudios recientes se aíslan microorganismos de origen bacteriano hasta en el 80 % de los pacientes trasplantados de pulmón^(3,5,6).

En particular, un estudio español multicéntrico que incluyó a 236 trasplantados mostró una incidencia de 72 episodios de neumonía cada 100 pacientes por año. En los casos en que la etiología pudo ser establecida, se determinó que un 82 % de ellos era de origen bacteriano. *Pseudomonas aeruginosa* se aisló en uno de cada cuatro pacientes seguido por *Staphylococcus aureus* y *Acetivobacter baumannii* (14 % cada una); *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia* (5,3 % cada una); y *Pseudomonas putida*, *Serratia marescens* y *Burkholderia cepacia* (1,8 % cada una). Por otro lado, infecciones producidas por micobacterias fueron diagnosticadas en un 5,3 % de los casos⁽³⁾.

El mayor riesgo de neumonía bacteriana post-operatoria aparece en el primer mes post-trasplante y se reduce a partir del sexto mes. Un porcentaje significativo de éstas están originadas en el pulmón del donante⁽⁷⁾. La aparición tardía de neumonía bacteriana y la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se han asociado a la disfunción crónica del injerto por bronquiolitis obliterante (BOS)⁽⁸⁾.

***Pseudomonas aeruginosa* y complejo**

***Burkholderia cepacia* (CBC)**

P. aeruginosa

Los pacientes trasplantados con fibrosis quística (CF) tienen mayor susceptibilidad a una infección y/o colonización post-trasplante por *P. aeruginosa* comparados con trasplantados sin CF⁽⁹⁾. Esta incidencia más alta parece ser debida a la colonización a partir de reservorios extrapulmonares del receptor (senos paranasales). La infección tardía producida por esta bacteria y su colonización de las vías aéreas está asociada con la BOS⁽¹⁰⁾.

Burkholderia cepacia

El complejo *Burkholderia cepacia* como infección puede manifestarse clínicamente de varias formas en pacientes pre-trasplantados.

Puede presentarse desde una manera asintomática hasta provocar el “síndrome cepacia”, una neumonía progresiva necrotizante con una mortalidad elevada⁽¹¹⁾. Este germen puede causar infecciones invasivas multirresistentes en pacientes con CF y está relacionado con una mortalidad del 50 % pre-trasplante. *Burkholderia cenocepacia* es el subtipo más frecuentemente aislado en todo el mundo y está asociado con una elevada mortalidad temprana post-trasplante. Los otros subtipos de este germen, bajo tratamiento adecuado, se considera que evolucionan de manera similar a la infección por *P. aeruginosa*⁽¹²⁾. De todas maneras, los factores de virulencia del complejo *Burkholderia cepacia* aún no se comprenden en su totalidad y muestran diferencias entre subtipos. Si la colonización por esta bacteria es una absoluta contraindicación para trasplante es un tema todavía controvertido a día de hoy.

Otras bacterias

Chlamydia pneumoniae

Existe poca información relativa a las infecciones causadas por *C. pneumoniae* en trasplante de pulmón. Un estudio de 232 lavados broncoalveolares de 80 pacientes trasplantados mostró un 25 % de pacientes positivos para PCR específica de *C. pneumoniae*. A falta de información adicional, actualmente se cree que esta bacteria está asociada a mortalidad temprana y disfunción del injerto en pacientes trasplantados de pulmón⁽¹³⁾.

Infecciones por micobacterias

La infección con *M. tuberculosis* puede ocurrir debido a una reactivación del patógeno en el pulmón nativo después de un trasplante de pulmón unilateral, por transmisión por parte del nuevo injerto o por primoinfección después del trasplante pulmonar.

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) son también colonizadoras frecuentes de candidatos para trasplante pulmonar⁽¹⁴⁾. Estudios anteriores encontraron una prevalencia del 3,4 % de MNT en trasplantados de pulmón que estaba correlacionada con el aislamiento previo

al trasplante⁽¹⁵⁾. Actualmente, *Mycobacterium abscessus* ha despertado especial preocupación debido a las escasas opciones de tratamiento existentes y a la elevada tasa de recurrencia de infección por este patógeno. Un estudio con cuatro casos de infección por *M. abscessus* mostró la importancia de erradicar el patógeno previamente al trasplante⁽¹⁶⁾. En general, son muchos los grupos reticentes a la inclusión de estos pacientes en las listas de espera.

INFECCIONES VIRALES

Citomegalovirus (CMV) y otros herpes virus humanos

El citomegalovirus es una de las causas más frecuentes de infección después del trasplante pulmonar y uno de los patógenos con mayor impacto en trasplante de órganos sólidos⁽¹⁷⁾. La infección acontece, en general, durante el primer año post-trasplante, pero puede diagnosticarse hasta 25 meses después. El CMV tiene la capacidad de permanecer como infección latente de larga duración en el huésped con posibilidad de reactivación. El trasplante de pulmones de donantes seropositivos para CMV supone para el huésped la aportación de una carga viral significativa. Los receptores con infección latente o seropositiva tienen cierto riesgo de desarrollar la infección pero, los receptores seronegativos trasplantados con pulmones de donantes infectados tienen el mayor riesgo de infección primaria. Otros posibles riesgos descritos son las terapias antilinfocíticas y la co-infección con herpes virus humanos (HHV) 6 y 7⁽¹⁸⁾.

La enfermedad causada por CMV puede presentar fiebre con o sin leucopenia (síndrome viral por CMV), como una enfermedad invasiva de un órgano (pulmonar, tracto gastrointestinal, hepática o sistema nervioso central) o como una enfermedad diseminada con afectación de más de un órgano. En el trasplante de órgano sólido es característico la afectación del injerto, de manera que en el trasplante de pulmón, después del síndrome viral, la enfermedad por CMV más frecuente es la neumonitis. Las técnicas de diagnóstico

más comunes son la antigenemia pp65 o la detección de DNA mediante PCR en tiempo real aunque, como diagnóstico definitivo, en algunos casos se requiere demostrar la presencia de cuerpos virales de inclusión en biopsias de pulmón o lavados broncoalveolares (BAL)⁽¹⁹⁾. Además de la enfermedad como un efecto directo, el CMV tiene efectos indirectos de tipo contrapuesto ya que, por un lado, produce un efecto inmunosupresor originando episodios de infección oportunista (*Aspergillus* spp.) y, por otro, puede incrementar la alorreactividad frente al injerto. Este factor puede condicionar la observación de que la infección/enfermedad por CMV pudiera ser un factor de riesgo para el posterior desarrollo del rechazo crónico⁽²⁰⁾.

La introducción de estrategias preventivas ha reducido la incidencia de neumonitis causada por CMV a solo 5 casos de cada 100 trasplantados de pulmón por año. Debido a esta estrategia, se ha conseguido retrasar la aparición de la infección-enfermedad por CMV en los pacientes, pero esto ha provocado la aparición de cepas de CMV resistentes a tratamientos anti-virales. Estas muestran dos genotipos mayoritarios, UL 97 y UL 54. Diferentes mutaciones en estas regiones conllevan a una mayor o menor resistencia a los tratamientos habituales⁽²¹⁾.

Los virus linfotrópicos HHV 6 y 7 producen su infección primaria en la niñez del individuo y mantienen su seroprevalencia en el 100% de los adultos. La reactivación temprana después del trasplante de estos virus suele ser común. HHV 6 puede provocar erupciones en la piel, hepatitis, neumonitis y encefalopatía, aunque la mayoría de casos suelen ser asintomáticos. Por otra parte, el impacto clínico de HHV 7 todavía es bastante desconocido. La co-infección de estos con CMV puede facilitar la reactivación de ambos⁽²²⁾.

La infección por *Herpes simplex virus* (HSV 1 y 2) era una seria complicación post-trasplante hace 20 años pero, actualmente, con una profilaxis antiviral efectiva, se ha convertido en una complicación rara. Por otro lado, el virus de la *varicela zoster* (VZV) tam-

bién puede reactivarse después del trasplante de pulmón, causando herpes zoster o bien causando un cuadro grave de varicela en pacientes inmunodeprimidos o que sufren una primoinfección. En un estudio con 239 pacientes, se calculó una incidencia de infección por VVZ de 55,1 casos por cada 1.000 trasplantados por año⁽²³⁾.

Otras infecciones post-trasplante pueden ser causadas por HHV 8 o el virus de *Epstein-Barr* (EBV), ambos oncogénicos. HHV 8 es el causante del sarcoma de Kaposi y EBV está, principalmente, asociado al desarrollo del síndrome linfo-proliferativo (PTLD en inglés) post-trasplante. El PTLD presenta una heterogeneidad fenotípica elevada con una incidencia entre el 1 y el 20 % después del trasplante de pulmón. La infección puede ser primaria o una reactivación debida a inmunosupresión prolongada. Un incremento en la carga vírica de EBV puede ser indicativo de un inminente PTLD⁽²⁴⁾.

Virus respiratorios adquiridos en la comunidad (CARV)

La incidencia de infección por CARV en trasplantados de pulmón con síntomas aparentes de infección del tracto aéreo se ha descrito hasta en el 57 % de estos pacientes, aunque se sospecha que su incidencia es mucho mayor. Los virus más frecuentemente descritos son los picornavirus, los coronavirus, los paramoxivirus, los ortomixovirus y los adenovirus. La presentación clínica puede ir desde leves síntomas hasta una neumonía grave. La gravedad de la infección también depende del tipo de virus en concreto. Por ejemplo, en las infecciones del injerto causadas por adenovirus, se han descrito tasas de mortalidad elevadas⁽²⁵⁾. Otras infecciones bacterianas o fúngicas son complicaciones temidas y derivadas por la inmunosupresión provocada por la infección de CARV. Por otro lado, la infección por CARV también ha sido asociada con la aparición tanto de rechazo agudo como crónico⁽²⁶⁾. Sin embargo, este tema todavía es controvertido⁽²⁷⁾.

Otros virus

El virus del Nilo Occidental puede provocar enfermedades neuro-invasivas y, en muchos casos, puede resultar fatal. Los trasplantados infectados por este virus tienen un riesgo de hasta un 40 % de desarrollar una enfermedad neuro-invasiva respecto a la población general (menos del 1 %)⁽²⁸⁾.

Otro ejemplo es el virus BK, una especie de poliomavirus humano que tiene una seroprevalencia entre el 80 y el 100 % en adultos sanos. En trasplante renal, la reactivación de este virus está entre un 10 y un 45 %, y causa diferentes nefropatías. En el caso de trasplante de pulmón, solo se han descrito unos pocos casos de nefropatías asociadas a este virus⁽²⁹⁾. Otro caso puede ser el del parvovirus B19, que puede causar aplasia de glóbulos rojos, siendo ésta una complicación rara en el trasplante de pulmón pero más común en trasplante renal⁽³⁰⁾. Existe la sospecha de que los virus emergentes pueden ser muy dañinos para los pacientes trasplantados de órganos sólidos y pueden explicar cuadros clínicos que actualmente no son diagnosticados.

INFECCIONES FÚNGICAS

El riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) después del trasplante es significativo, especialmente por hongos filamentosos y, en concreto, por *Aspergillus* spp.

***Aspergillus* spp**

La incidencia de aspergilosis invasiva (AI) en el trasplante pulmonar es la más elevada entre los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) y se sitúa entre el 4 y el 23,3 %⁽¹⁶⁾. No obstante, un estudio realizado en RESITRA confirmó una incidencia, con profilaxis, del 3 % entre los años 2003-2005⁽³¹⁾. Existen muchos factores de riesgo que pueden desencadenar IFI como un post-operatorio complicado, infecciones bacterianas frecuentes, coexistencia de infección por CMV o bronquiolitis obliterante, entre otros. Las especies más comunes son *Aspergillus fumigatus* (91 %) por un lado, y *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* (2 %) por

otro. En un 5 % de los casos se dieron infecciones mixtas.

Las infecciones por *Aspergillus* se pueden clasificar en infecciones del árbol traqueo-bronquial, neumonía invasiva o infección diseminada. Es característica de los trasplantados pulmonares la enfermedad traqueobronquial en forma de traqueobronquitis simple o invasiva en sus formas ulcerativa o nodular. También puede afectar a la anastomosis bronquial con riesgo de dehiscencia de la misma. La mortalidad de la AI en el trasplante pulmonar depende de la presentación clínica. Los pacientes que padecen una traqueobronquitis tienen una mortalidad alrededor del 25 % mientras que entre los que sufren una enfermedad pulmonar invasiva, es del 67 al 82 %, por ello, el diagnóstico temprano y, especialmente la prevención, es esencial⁽²³⁾.

El diagnóstico de este tipo de infecciones es difícil ya que la detección en pacientes con AI es poco sensible. El aislamiento del hongo en cultivos de esputo está entre el 8 y el 34 %, y el aislamiento en el BAL es positivo solo en el 62 % de los casos. La radiología puede ayudar y, en ocasiones, se puede observar opacidades nodulares en la tomografía computarizada que pueden ser indicativas de aspergilosis, sin embargo, estos hallazgos son inespecíficos. Algunos métodos de diagnóstico nuevos, como la detección de galactomanano en el BAL han mostrado una sensibilidad del 60 % y una especificidad del 98 % aunque, con profilaxis anti-fúngica, estos resultados pueden variar⁽³²⁾. En resumen, un alto índice de sospecha, la presencia de cultivos positivos y/o hallazgos radiológicos y broncoscópicos, son claves para el diagnóstico precoz. La detección de galactomanano en suero no tiene ningún valor en esta población, a diferencia de los receptores de un trasplante de precursores hematopoyéticos ni para el diagnóstico ni para el seguimiento, debido a la baja sensibilidad y especificidad.

***Candida* spp**

Aunque las especies de *Candida* son colonizadores frecuentes de la orofaringe en pacien-

tes pre-trasplante, la incidencia de candidiasis invasiva después del trasplante de pulmón es baja⁽¹¹⁾. Las posibles infecciones invasivas por *Candida* incluyen candidemia, mediastinitis e infecciones necróticas de la anastomosis. La mayor parte de pautas profilácticas que se usan en la actualidad son muy eficaces para la prevención de infecciones graves por especies de *Candida*.

Otros hongos filamentosos

La zigomicosis es una IFI debida a hongos saprófitos incluyendo *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Absidia*. En un estudio retrospectivo se identificaron 14 casos de zigomicosis en 1.000 casos de trasplante de pulmón, de los cuales hubo una mortalidad de un 50 %. Todos los casos de *exitus* fueron debidos a la diseminación de la infección o infecciones rhino-cerebrales⁽³³⁾.

Especies de *Scedosporium* spp, hongo filamentosos, pueden colonizar las vías aéreas, causando infecciones diseminadas en periodos de inmunosupresión aumentada y neutropenia. La mortalidad suele ser baja incluso en infecciones diseminadas, pero este tipo de hongos son difíciles de erradicar. Por ejemplo, *Scedosporium prolificans* es resistente a todos los fármacos antifúngicos conocidos⁽³⁴⁾.

Las especies *Fusarium* tienen un gran potencial de diseminación hematológica aunque la fusariosis es un síndrome muy poco común pero muy letal en trasplantados de pulmón⁽⁶⁾. En pacientes muy inmunocomprometidos, las especies *Fusarium* son muy invasivas, con tasas de cultivos de sangre positivos elevadas. Los pacientes con trasplante de órgano sólido tienen mejor pronóstico que los trasplantados con células madre hematológicas ya que las infecciones están más localizadas⁽²¹⁾.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Una estrategia profiláctica exitosa en trasplantados de pulmón empieza por promover cambios en el estilo de vida enfocados a prevenir la transmisión de microbios del ambiente al paciente.

Vacunación

La Sociedad Americana del Trasplante (AST) recomienda una inmunización primaria previa al trasplante seguida de una adecuada estimulación post-trasplante (p. ej., vacuna del neumococo) o dosis anuales de recuerdo adaptadas (p. ej., vacuna de la gripe)⁽³⁵⁾ aunque, en el caso de niños que deben ser trasplantados, las pautas pueden cambiar⁽³⁶⁾.

Las vacunas vivas o con microorganismos atenuados deben ser evitadas después de trasplante de pulmón aunque episodios de rechazo agudo jamás han sido relacionados con las vacunas en datos clínicos⁽²⁾.

Profilaxis antibacteriana

Rutinariamente, se usan antibióticos de amplio espectro después de la cirugía, principalmente dirigidos a bacterias gram-negativas. Además, se usan tratamientos acorde a las características encontradas en los cultivos del donante durante varios años. Una profilaxis antimicrobiana adaptada directamente después del trasplante está recomendada en pacientes con bacterias resistentes conocidas⁽⁵⁾.

Una de las profilaxis más exitosas ha sido la administración de sulfametoxazol y trimetoprim para la prevención de la neumonía neumocística causada por *Pneumocystis jirovecii*. Además, este tratamiento profiláctico también previene sobre otras especies de bacterias del tracto respiratorio⁽²⁾.

Profilaxis CMV

La profilaxis antiviral reduce significativamente el riesgo de desarrollar el síndrome CMV con la mayor efectividad al usar ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral. Desde 2005 se recomienda profilaxis con valganciclovir por lo menos durante seis meses para todos los trasplantados de pulmón. Además, se recomienda acompañar este con la administración de inmunoglobulinas anti-CMV a aquellos de alto riesgo y monitorizar la posible viremia⁽³⁷⁾. La duración de la profilaxis post-trasplante para CMV aún no está claramente establecida en la comunidad científica.

Actualmente se están desarrollando diferentes ensayos de vacunas frente a CMV que, si los resultados son acordes a las expectativas, permitirán tener otra herramienta de prevención frente a la infección por CMV.

La tendencia actual centra la investigación en el RNA de interferencia como terapia con un futuro prometedor. Actualmente, hay un ensayo en marcha para un RNA pequeño de interferencia inhalado (ALN-RSV01) que ha mostrado una actividad potente *in vitro* frente al virus respiratorio sincitial⁽³⁸⁾.

Profilaxis antifúngica

Un estudio en 43 centros de trasplante en todo el mundo reveló que el 69% usaban estrategias profilácticas antifúngicas post-trasplante. El régimen de profilaxis más común es la amfotericina B deoxicolato aerosolizada sola o en combinación con itraconazol. También se usa el voriconazol como tratamiento profiláctico en pacientes con trasplante de pulmón aunque puede presentar efectos secundarios, aumentando el nivel de enzimas del hígado⁽³⁹⁾.

FUTURO

Después de casi medio siglo de trasplante pulmonar, la infección continúa siendo una amenaza constante con consecuencias devastadoras. El futuro está en nuevas técnicas y estrategias de diagnóstico, juntamente con nuevas terapias que consigan reducir la incidencia de complicaciones infecciosas y conseguir mejores resultados en la próxima década.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170 (1): 22-48.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357 (25): 2601-14.
3. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant* 2007; 7 (8): 1989-96.

4. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2010; 152 (12): 761-9.
5. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 Suppl 1: S58-S65.
6. Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta MR, Lombard GA, LaPlace SG, Dhillon GS et al. Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (5): 528-35.
7. Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS. Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med.* 1990; 11 (2): 291-308.
8. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (2): 271-81.
9. 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 (9): 890-7.
10. Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 2008; 85 (5): 771-4.
11. Watkins RR, Lemonovich TL. Evaluation of infections in the lung transplant patient. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25 (2): 193-8.
12. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax.* 2008; 63 (8): 732-7.
13. Glanville AR, Gencay M, Tamm M, Chhajer P, Plit M, Hopkins P et al. *Chlamydia pneumoniae* infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (2): 131-6.
14. LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23 (2): 299-323.
15. Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax.* 2006; 61 (6): 507-13.
16. Morales P, Gil A, Santos M. Mycobacterium abscessus infection in transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010; 42 (8): 3058-60.
17. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs.* 2010; 70 (8): 965-81.
18. Zamora MR, Davis RD, Leonard C. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation.* 2005; 80 (2): 157-63.
19. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 (2): 159-71.
20. Parada MT, Alba A, Sepulveda C. Bronchiolitis obliterans syndrome development in lung transplantation patients. *Transplant Proc.* 2010; 42 (1): 331-2.
21. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6 (1): 94-100.
22. Lehto JT, Halme M, Tukiainen P, Harjula A, Sipponen J, Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and -7 after lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (1): 41-7.
23. Manuel O, Kumar D, Singer LG, Cobos I, Humar A. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (1): 11-6.
24. Reams BD, McAdams HP, Howell DN, Steele MP, Davis RD, Palmer SM. Posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, presentation, and response to treatment in lung transplant recipients. *Chest.* 2003; 124 (4): 1242-9.
25. Ohori NP, Michaels MG, Jaffe R, Williams P, Yousem SA. Adenovirus pneumonia in lung transplant recipients. *Hum Pathol.* 1995; 26 (10): 1073-9.
26. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, Peret T, Tellier R, Hadjiliadis D et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 2031-6.
27. Milstone AP, Brumble LM, Barnes J, Estes W, Loyd JE, Pierson RN, III et al. A single-season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *Eur Respir J.* 2006; 28 (1): 131-7.
28. Kumar D, Prasad GV, Zaltzman J, Levy GA, Humar A. Community-acquired West Nile virus infection in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77 (3): 399-402.

29. Schwarz A, Mengel M, Haller H, Niedermeyer J. Polyoma virus nephropathy in native kidneys after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5 (10): 2582-5.
30. Kariyawasam HH, Gyi KM, Hodson ME, Cohen BJ. Anaemia in lung transplant patient caused by parvovirus B19. *Thorax.* 2000; 55 (7): 619-20.
31. Gavalda J, Roman A. Infection in lung transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25 (10): 639-49.
32. Husain S, Paterson DL, Studer SM, Crespo M, Pilewski J, Durkin M et al. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2007; 83 (10):1330-6.
33. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant.* 2006;6 (10): 2365-74.
34. Musk M, Chambers D, Chin W, Murray R, Gabbay E. Successful treatment of disseminated scedosporium infection in 2 lung transplant recipients: review of the literature and recommendations for management. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (10): 1268-72.
35. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant.* 2008; 8 (1): 9-14.
36. Benden C, Danziger-Isakov LA, Astor T, Aurora P, Bluemchen K, Boyer D et al. Variability in immunization guidelines in children before and after lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11 (8): 882-7.
37. Chmiel C, Speich R, Hofer M, Michel D, Mertens T, Weder W et al. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (6): 831-9.
38. Zamora MR, Budev M, Rolfe M, Gottlieb J, Humar A, Devincenzo J et al. RNA interference therapy in lung transplant patients infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (4): 531-8.
39. Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006; 6 (12): 3008-16.