

Infecciones en el trasplante pulmonar

M.C. Carreño^a, P. Ussetti^b, A. Varela^c, P. Mendaza^d, R. Daza^d, M.J. Ferreiro^b y J. Jaurena^b

Servicios de ^aMedicina Interna, ^bNeumología, ^cCirugía Torácica y ^dMicrobiología.
Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

El trasplante de pulmón se ha convertido en la esperanza terapéutica para los enfermos respiratorios terminales. Las infecciones son una de las causas más importantes de morbimortalidad en este grupo de enfermos. Por ello analizamos las infecciones acaecidas en 14 pacientes sometidos a trasplante de pulmón realizados en la Clínica Puerta de Hierro en 2 años de experiencia.

Analizamos los datos de 14 pacientes trasplantados, seis con trasplante pulmonar bilateral y ocho unilateral. Todos los enfermos fueron evaluados antes del trasplante mediante serología frente a distintos virus, cultivos para bacterias y hongos y técnica de Ziehl en esputo. Todos recibieron profilaxis antibiótica, antifúngica y antiviral, según protocolo. Se registraron los cultivos del broncoaspirado del donante, y los cultivos del broncoaspirado, lavado broncoalveolar y biopsias obtenidas en los estudios broncoscópicos tras el trasplante. Las broncoscopias se realizaron según protocolo y atendiendo a la situación clínica. Se obtuvieron otros cultivos según necesidades.

Observamos 27 episodios de infecciones respiratorias entre los que destacan 4 neumonías transmitidas por el donante, 3 casos de tuberculosis, 3 infecciones por *Aspergillus*, 5 neumonitis por citomegalovirus y una neumonía por *P. Carinii*.

Las infecciones pulmonares tienen un papel muy importante en la evolución de los pacientes trasplantados de pulmón. El conocimiento de la cronología del desarrollo de las mismas hace posible una profilaxis adecuada, así como un seguimiento exhaustivo para la detección precoz de las mismas, consiguiendo una supervivencia en los dos primeros años tras el trasplante de aproximadamente el 70%.

Palabras clave: Trasplante de pulmón. Infecciones. Tuberculosis. Citomegalovirus.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 442-446

Introducción

El trasplante de pulmón (TP) se ha convertido en una opción terapéutica reconocida para enfermos con patología e hipertensión pulmonares que no responden a nin-

Correspondencia: Dra. M.C. Carreño.
Servicio de Medicina Interna. Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28015 Madrid.

Recibido: 10-7-95; aceptado para su publicación: 14-5-96.

Infection and lung transplantation

Lung transplantation has become the therapeutic hope of terminal respiratory patients. Infections are among the main causes of morbidity and mortality in these patients. We therefore analyze infections suffered after lung transplants performed at Clínica Puerta de Hierro over a two-year period.

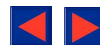
The cases of 14 transplanted patients, 6 bilateral and 8 unilateral, were analyzed. Pre-transplant data available for all included analysis of serum antibodies to several viruses, as well as bacterial and fungal cultures, and Ziehl's sputum test. All received prophylactic antibiotic, antifungal and antiviral treatment according to protocol. The bronchial aspirate of the donor, and recipient specimens of bronchial aspirate, bronchoalveolar lavage and biopsies obtained by bronchoscopy after transplantation were cultured. Bronchoscopies were performed according to protocol, based on clinical picture. Other cultures were obtained as needed.

We recorded 27 respiratory infections, among which 4 were pneumonia transmitted by the donor, 3 were tuberculosis, 3 were *Aspergillus* infections, 5 were cytomegalovirus pneumonitis and one, *P. carinii* pneumonia.

Lung infections have a strong impact on outcome of lung transplant patients. Knowledge of the chronological development of infections made appropriate prophylaxis and early detection possible, such that survival during the first two years after transplantation was approximately 70% in our hospital.

Key words: Lung transplantation. Infections. Tuberculosis. Cytomegalovirus.

gún otro tratamiento y cuya expectativa de vida es inferior a 12-18 meses¹. Las infecciones tras el trasplante constituyen una de las principales causas de morbimortalidad. Lo característico en este tipo de enfermos es la aparición de infecciones pulmonares^{2,3}. En ello intervienen una serie de factores específicos del tipo de trasplante en sí, como la inoculación de gérmenes del donante, la interrupción del drenaje linfático, la denervación pulmonar con la abolición del reflejo tusígeno, el



fallo del sistema mucociliar, además de la inmunosupresión a la que son sometidos tras el TP. En algunas de las patologías subsidiarias de trasplante, como la fibrosis quística, se mantiene un reservorio de gérmenes en la vía aérea superior que también contribuyen al desarrollo de infecciones, lo que justifica el empleo de distintos fármacos como profilaxis. Existe una cronología en su aparición: en el postoperatorio inmediato las más importantes son las infecciones bacterianas; a partir del primer mes las infecciones virales, especialmente por citomegalovirus (CMV), cobran un mayor protagonismo. Las infecciones por hongos o *Pneumocystis* aparecen a partir del primer mes⁴. Presentamos las infecciones aparecidas en 14 TP durante el período comprendido entre 1993 y 1994 en la Clínica Puerta de Hierro.

Material y métodos

Analizamos retrospectivamente la historia de 14 TP realizados en 1993 y 1994. Todos los enfermos fueron sometidos a profilaxis antibiótica con un betalactámico. Tras conocer la tinción de Gram del aspirado pulmonar del donante se modificaba: ceftazidima si había bacilos gramnegativos y/o vancomicina para cocos grampositivos. De forma inicial y posteriormente se adecuaba según el antibiograma. En ausencia de crecimiento bacteriano, la profilaxis se mantenía durante 5 días; en los demás casos y, siempre de acuerdo a la situación clínica, se mantenía, en principio, 14 días. En los pacientes con fibrosis quística, la profilaxis se realizaba según el resultado del último antibiograma de su cultivo de esputo. La profilaxis frente al CMV se inició con aciclovir 800 mg/6 horas y gammaglobulina específica frente a CMV cada 15 días hasta un total de 6 dosis. Actualmente hemos modificado esta pauta, y utilizamos ganciclovir y gammaglobulina específica, salvo en los casos de donante y receptor negativos, durante un período variable entre un mes y medio o hasta alcanzar una dosis de esteroides inferior a 15 mg/día de prednisona. El virus del herpes simple, el varicela zoster y el virus de Epstein-Barr se cubrían con aciclovir 200 mg/12 horas durante 6 meses. Mientras el paciente recibía antibióticos utilizábamos fluconazol, 100 mg/día, como profilaxis antifúngica. Esta pauta ha variado en los últimos trasplantes y ha sido sustituida por itraconazol 200 mg/12 horas. Se utiliza el cotrimoxazol para la profilaxis frente a *Pneumocystis carinii*, *Legionella* y *Nocardia*. En los pacientes con Mantoux positivo previamente no tratados realizamos quimioprofilaxis secundaria durante un año con isoniazida desde el momento de la inclusión en la lista de espera.

En el estudio de las infecciones, además de las técnicas habituales como cultivos del esputo, hemocultivos, urocultivos, cultivos del exudado traqueal y serología, se realizan cultivos específicos del material obtenido por broncoscopia. La broncoscopia se realiza de forma programada y en función de la situación clínica del paciente, tras la cirugía, antes de la desintubación, a los 15 días del trasplante, al final del primer, segundo, tercer trimestres y primer año. En ellas se analiza el broncoaspirado (BAS) y lavado broncoalveolar (BAL) con límite en 10 UFC en la diferenciación de infección frente a colonización bacteriana. Las muestras obtenidas se procesan también para cultivo e identificación de hongos, micobacterias y virus. Se realizan pruebas de detección rápida de CMV (*shell-vial*) en sangre y BAL, así como análisis histológico del material obtenido por biopsia transbronquial y citología del BAL: todos los catéteres se envían a cultivo al ser retiradas. Se realizan virurias para estudio de CMV a partir de la segunda semana, así como *shell-vial* en sangre semanalmente du-

rante el primer mes y medio, quincenalmente hasta los tres primeros meses, mensualmente hasta el año y, después, en cada revisión. El estudio serológico (ELISA) se repite trimestralmente.

Para definir neumonía se requiere: a) cultivos positivos, estudio histológico, o tinciones especiales en material obtenido por biopsia transbronquial o autopsia, y b) situación clínica compatible con fiebre y/o leucocitosis e infiltrados radiológicos con aislamiento del germen en el material de broncoscopia (BAL, BAS, catéter telescópado) o hemocultivos. La infección respiratoria se define en los casos con clínica compatible, sin infiltrados radiológicos, con cultivos positivos en BAS o BAL con un recuento inferior a 10 UFC o cepillo telescópado inferior a 10 UFC.

La infección por CMV se define como aislamiento de CMV en sangre o BAL, o seroconversión en ausencia de clínica. La neumonitis por CMV requiere demostrar efecto citopático del virus en BAL o BAS o cuerpos de inclusión en la biopsia transbronquial o autopsia con o sin clínica compatible. Síndrome se define como la presencia de CMV en sangre por *shell-vial* y/o cultivo con al menos dos de los siguientes: disminución del recuento leucocitario o plaquetario a menos del 50% del valor basal, alteraciones de las pruebas de función hepática, o fiebre que no se explica de otra manera. La afectación gastrointestinal por CMV requiere la demostración de CMV en la biopsia de material obtenido por endoscopia.

Resultados

Realizamos 14 TP, seis bilaterales y ocho unilaterales en 5 pacientes con fibrosis pulmonar, tres con enfisema, dos afectados de fibrosis quística, uno con bronquiectasias, uno con linfangioleiomiomatosis y dos con hipertensión pulmonar. La edad, sexo, patología y situación funcional figuran en la tabla I.

Durante el primer mes observamos básicamente infecciones bacterianas, en algunos casos con los mismos gérmenes que se habían aislado en el exudado bronquial del donante e infecciones fúngicas. En 11 de los 14 donantes los cultivos fueron positivos (dos negativos y uno sin datos) (tabla II), siendo el germen más frecuente *Staphylococcus aureus* y en cuatro el cultivo fue polimicrobiano. Se registraron 10 episodios neumónicos en 7 pacientes y cuatro de ellos fueron por los mismos gérmenes aislados en el donante (35%). En dos casos se registraron 2 y 3 episodios diferentes con distintos gérmenes, ambos con hemocultivos y cultivos en BAS positivos. Fallecieron 2 enfermos por *Aspergillosis* invasiva y en uno de ellos se observaron también cuerpos de inclusión frente a CMV. Además de las infecciones pulmonares, observamos 2 casos de infección urinaria.

Después del primer mes (tabla III) se registraron infecciones bacterianas en 7 pacientes. Se presentaron 12 episodios de infecciones respiratorias. En 3 casos el cultivo del BAL en medio de Löwenstein positivo no presentó manifestaciones clínicas ni radiológicas. Uno de los casos no recibió tratamiento inmediato y un mes más tarde dicho cultivo fue positivo tanto en el BAL como en la orina. Observamos 6 episodios de infecciones urinarias en 2 mujeres; a una de ellas le fue efectuada una cistocolposuspección, resolviéndose el problema. Hubo un caso de sepsis por *Staphylococcus aureus* en relación con una vía central.



TABLA I
Características e infecciones de los pacientes sometidos a trasplantes de pulmón

Fecha TP	Sexo	Edad	Patología	Infecciones	CMV D/R
3-1993	M	58	Fibrosis	N <i>Acinetobacter</i> (2) B <i>S. viridans</i> (4) B <i>Acinetobacter</i> (1) TBC Inf. CMV (2) B enterovirus N CMV (2) Inf. GI CMV	+/-
6-1993	M	57	Fibrosis	Inf. CMV (2)	-/+
9-1993	M	40	Enfisema	Inf. CMV (2)	+/+
11-1993	M	38	Enfisema	N CMV	+/+ Muerte
3-1994	V	32	Fibrosis quística	TBC Sepsis <i>Staphylococcus</i> Inf. CMV (2) N CMV (1) Sínd. CMV (1)	+/-
5-1994	V	19	Hipertensión pulmonar	N <i>Acinetobacter</i>	+/+ Muerte
6-1994	M	47	Enfisema	N <i>Pseudomonas</i> B <i>E. coli</i> B <i>Aspergillus</i> B virus no filiado B <i>S. viridans</i>	+/+
7-1994	M	40	Fibrosis	N CMV Inf. CMV	+/+
8-1994	M	37	Linfangioliomiomatosis	<i>Aspergillus</i>	+/+ Muerte
8-1994	V	30	Hipertensión pulmonar	N <i>Staphylococcus</i> <i>Aspergillus</i>	+/+ Muerte
9-1994	V	48	Fibrosis	B <i>E. coli</i>	+/-
9-1994	M	58	Fibrosis	B <i>E. coli</i>	+/+
10-1994	M	22	Fibrosis quística	B <i>Pseudomonas</i> Inf. CMV (1)	+/-
10-1994	M	48	Bronquiectasias	N. <i>Enterobacter</i> B <i>Haemophilus</i> <i>Pneumocystis</i> TBC Inf. CMV	-/+

B: bronquitis; N: neumonía; Inf.: infección; Sínd.: síndrome; CMV: citomegalovirus; TBC: tuberculosis; CMV D/R: citomegalovirus donante/receptor; GI: gastrointestinal.

Hemos tenido 2 casos de infecciones fúngicas: una bronquitis por *Aspergillus*, sin datos histológicos de invasión en la biopsia bronquial y una infección urinaria por *Candida albicans*.

Se registró un caso de infección por *Pneumocystis carinii* en una enferma alérgica al cotrimoxazol que utilizaba profilaxis con dapsona 100 mg/semana. El diagnóstico se realizó por biopsia transbronquial (BTB), en un control rutinario, sin síntomas y sin hallazgos en el BAL.

Las infecciones virales, especialmente por CMV, han tenido un protagonismo especial. Diez de los receptores eran seropositivos frente a CMV. Los cuatro seronegativos recibieron donantes positivos. Observamos 9 casos de infección asintomática (*shell-vial* o cultivos positivos en sangre o BAL), 5 neumonitis con inclusiones por CMV en el BAL o BTB, una afectación gastrointestinal (biopsia gástrica) y un caso de síndrome por CMV, con febrícula, trastornos respiratorios, leucopenia y cultivo o *shell-vial* positivo. En 3 de los 4 pacientes seronegativos observamos 10 de estos episodios. Los 2 pacientes con fibrosis quística desarrollaron infección mientras recibían profilaxis con 5 mg/kg/día de ganciclovir. Todos los casos se resolvieron con ganciclovir durante 15

o 21 días. Dos enfermos presentaron leucopenia significativa que obligó a la suspensión de la azatioprina y a la utilización en uno de los mismos de factor de crecimiento de los granulocitos. No observamos ningún caso de infección por herpes. Ha habido un caso de infección respiratoria por enterovirus cultivado en BAL, y otro caso de infección por un virus no filiado, que se resolvieron espontáneamente.

Discusión

La clasificación de las infecciones en los receptores de trasplante de órganos sólidos se puede dividir en tres grandes grupos⁵. En el primero se incluirían las infecciones relacionadas con las complicaciones técnicas entre las que incluiríamos el trasplante de un órgano contaminado, la dehiscencia de la sutura o su estenosis, la presencia de hematomas en la herida, contaminación del acceso vascular, lesión iatrogénica de la piel, malposicionamiento del tubo intratraqueal con aspiración subsiguiente e infecciones relacionadas con catéteres. En segundo lugar, consideraríamos las infecciones en relación con una exposición epidemiológica excesiva, bien



TABLA II
Cultivo del broncoaspirado del donante

<i>Staphylococcus aureus</i>	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	3
<i>Serratia liquefaciens</i>	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Xantomona maltophilia</i>	1*
<i>Acinetobacter anitratus</i>	1*
<i>Neisseria</i>	1

*Desarrollo posterior de neumonía.

TABLA III
Infecciones precoces

Neumonías	
Bacterianas	7
Fúngicas	2*
Virales	1**
Infecciones urinarias	2

*Aspergillosis diseminada. Muerte.

**Hallazgo en la necropsia.

TABLA IV
Infecciones posteriores al primer mes

Bacterianas	10
Fúngicas	2
Virales	13
<i>Pneumocystis</i>	1

de origen nosocomial (*Aspergillus*, *Legionella*, *Staphylococcus metilicilnresistente*, *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos) o de origen comunitario (tuberculosis, ciertos hongos, *Influenza*, *Strongyloides*). En tercer lugar las infecciones virales especialmente relacionadas con los trasplantes (virus de la familia herpes, virus de la hepatitis).

En los enfermos de TP las neumonías bacterianas son la causa más importante de morbilidad en el postoperatorio inmediato. Los estudios experimentales con perros confirman que los receptores tienen un riesgo elevado de desarrollar neumonías bacterianas, no sólo por el hecho de estar inmunodeprimidos, sino también por la disminución del aclaramiento mucociliar, interrupción del drenaje linfático normal, y disminución del reclutamiento de células formadoras de anticuerpos en el pulmón trasplantado⁶. En los programas más estrictos en la selección del donante se detectan cultivos positivos en el aspirado traqueal en más de un 76% de los casos^{7,8}. La contaminación del órgano trasplantado con presencia de gérmenes en el cultivo del exudado del donante se asocia con el desarrollo de infecciones precoces en algunos trabajos⁹. El grupo de St. Luis refiere cultivos de donante positivos en el 97% de los casos. De ellos el 43% aparecen más tarde en el BAL del receptor y el 21% desarrollaron neumonía. Otros no encuentran esta asociación tan clara¹⁰. La colonización del donante por *Staphylococcus aureus* es un motivo de preocupación para algunos por las posteriores infecciones. Estos hallazgos hacen que la antibioterapia profiláctica sea una prioridad en el manejo de estos enfermos¹¹. De forma

inicial, la mayoría de los grupos europeos utilizan un antibiótico betalactámico profiláctico al menos durante 48 horas o, según el antibiograma del último cultivo, en los pacientes crónicamente infectados. Otros grupos utilizan antibióticos en función del Gram y cultivo del donante al que tratan, además, de forma profiláctica². A pesar de los distintos métodos profilácticos se registran desde un 21 hasta un 43% de infecciones intratorácicas. Distintos trabajos no han encontrado correlación entre el desarrollo precoz de infecciones pulmonares con el tiempo de intubación del donante, sexo, diagnóstico y edad del receptor, tipo de cirugía, tipo de profilaxis antibiótica empleada, uso de *bypass*, ni bolo de metilprednisolona¹².

Con respecto al segundo grupo, tendríamos que comentar los dos tipos de problemas que hemos encontrado. En primer lugar, los 3 casos de *Aspergillosis* que obligaron a un estudio epidemiológico y a una modificación de la profilaxis antifúngica que actualmente se realiza con itraconazol. Otros grupos prefieren utilizar anfotericina B inhalada o dosis reducidas de anfotericina B intravenosa. No hay estudios comparativos que demuestren la ventaja de un método con respecto al otro. El itraconazol requiere que el aparato gastrointestinal funcione para alcanzar niveles adecuados. Interacciona con la ciclosporina, produciendo un aumento de los niveles de la misma. Uno de los casos apareció al tercer mes post-TP iniciándose con tos y expectoración. La broncoscopia mostró importante edema y eritema de mucosa bronquial, sin úlceras, con secreciones muy espesas. En el cultivo de BAS, BAL se aisló *Aspergillus*, y la BTB mostró alteraciones inespecíficas sin imágenes de invasión. Este cuadro está dentro de los descritos por Kramer et al¹³ en TP cardiopulmonares como forma de infección altamente específica de los TP cardiopulmonares y pulmonares. En nuestro caso la respuesta al itraconazol fue satisfactoria, negativizándose los cultivos 4 semanas más tarde¹⁴. El segundo problema tiene una doble vertiente y lo constituyen los pacientes en los que se aisló *Mycobacterium tuberculosis* en el BAL. En el TP la tuberculosis puede desarrollarse tanto por reactivación endógena (pulmonar o extrapulmonar del receptor) como ser implantada con el pulmón donante. Uno de los pacientes fue un trasplante unilateral y se sospechó inicialmente reactivación de una infección latente en la que el pulmón nativo actuó como reservorio; sin embargo el Mantoux y los Ziehl repetidos pretrasplante fueron negativos. Los otros dos fueron trasplantes bilaterales lo que supone, en principio, contaminación del donante. En nuestro medio la tuberculosis representa un serio problema y aunque no hay experiencia al respecto en el TP, en nuestro programa se incluye el estudio del receptor y la profilaxis con isoniacida durante un año en los casos con Mantoux positivo, así como en los casos de anergia cutánea a las pruebas cutáneas de inmunidad celular. Sin embargo con ello resolvemos el problema del receptor infectado pero no el estudio del donante que resulta actualmente muy complejo.

Las infecciones virales, el tercer grupo, tienen su representante más problemático en el CMV¹⁵. A pesar del desarrollo de terapias antivirales efectivas, el CMV si-



que siendo la piedra angular de los receptores de TP. La historia de infección por CMV en el donante y el receptor, el tipo y la intensidad de la inmunosupresión y los factores de primoinfección o reactivación tienen una gran influencia en la incidencia y la severidad de la infección^{16,17}. En el peor caso, receptor negativo con donante positivo, el riesgo de infección varía desde un 70 a un 100% entre los distintos tipos de programas de TP. La infección por CMV se ha puesto en relación con el desarrollo de rechazo del injerto, tanto agudo como crónico¹⁸. Está claro que la profilaxis utilizada hasta ahora no previene el desarrollo de infecciones¹⁹⁻²¹. Parece que puede retrasar su aparición y/o disminuir su gravedad. El cambio de profilaxis a ganciclovir parece también que sólo retrasa la aparición de la infección hasta que el paciente está en mejores condiciones y una infección tiene menos repercusión en su recuperación global²². La dosis y duración de la misma varía según distintos protocolos, sin una clara ventaja de ninguna de ellas. Desde dosis diarias de 10 mg/kg/día hasta dosis de 6 mg/kg/día, 3 días por semana durante 15, 30 o hasta 120 días cada grupo tiene su protocolo. El número de casos con uno u otro método de profilaxis es escaso para extraer conclusiones. En nuestra serie no hemos tenido ninguna infección mortal y todas han respondido al tratamiento con ganciclovir. Pese a la elevada incidencia, la mayor parte de las neumonitis no han tenido expresión radiológica, siendo hallazgos constatados en algunos de los distintos controles. Es difícil comparar las distintas series por la definición que se realiza de neumonitis. En cualquier caso, tanto un seguimiento exhaustivo de los enfermos como el tratamiento precoz de la infección por CMV pueden tener una importancia en la ulterior evolución de los enfermos²³.

La infección por el virus de Epstein-Barr tiene un importante papel en el desarrollo de los síndromes linfoproliferativos postrasplante²⁴. En los casos de serología positiva previa al TP se requiere un aumento de hasta 10 veces en el título de IgG para considerar reactivación/reinfección²⁵. Tanto el aciclovir como el ganciclovir actúan en la fase lítica del virus y no en la fase latente²⁶. En algunos casos responden tanto a la disminución del régimen inmunosupresor como al tratamiento antiviral. No hemos tenido ningún caso hasta la fecha, pero representa otro de los problemas de las infecciones en los TP.

Además de lo ya comentado en los pacientes con rechazo crónico, como la bronquiolitis obliterante, se produce un aumento de la incidencia de infecciones bacterianas y virales, que es causa directa de la mortalidad de estos enfermos¹⁸.

En conclusión, cabría decir que el conocimiento de la cronología y factores predisponentes de las infecciones hacen que se pueda realizar una profilaxis y un seguimiento más cercano de los enfermos con un mejor resultado en la supervivencia de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jenkinson SG, Levine SM. Lung transplantation. *Disease-a-month* 1994; 40: 1-40.

2. Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS. Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med* 1990; 11: 291-308.
3. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The impact of infection on the outcome of transplantation. *Trans Proc* 1991; 23: 2.068-2.074.
4. Sweny P. Infections in organ transplantation. *Current Opinion Infectious Dis* 1991; 4: 375-794.
5. Rubin RH, Young LS. Clinical approach to infection in the compromised host (3.^o ed.). Nueva York: Plenum, 1994; 629.
6. Dowling RD, Zenati M, Yousem SA et al. Donor transmitted pneumonia in experimental lung allografts: successful prevention with donor antibiotic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 767-772.
7. Zenati M, Dowling RD, Dummer JS et al. Influence of the donor lung on development of early infections in lung transplant recipients. *J Heart Transplant* 1990; 9: 502-509.
8. Zenati M, Dowling RD, Armitage JM et al. Organ procurement for pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 882-886.
9. Deusch E, End A, Grimm M et al. Early bacterial infections in lung transplant recipients. *Chest* 1993; 104: 1.412-1.416.
10. Low ED, Kaiser LR, Haydock A et al. The donor lung: infectious and pathologic factors affecting outcome in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 614-621.
11. Ciulli F, Tamm M, Dennis C et al. Donor-transmitted bacterial infection in heart-lung transplantation. *Trans Proc* 1993; 25: 1.155-1.156.
12. Horvath J, Dummer S, Loyd J et al. Infection in the transplanted and native lung after single lung transplantation. *Chest* 1993; 104: 681-685.
13. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE et al. Ulcerative tracheo-bronchitis after lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 552-556.
14. Denning DD, Tucker RM, Hanson LH et al. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989; 86: 791-800.
15. Burke C, Glanville A, Macoviack M et al. The spectrum of cytomegalovirus infections following heart-lung transplantation. *J Heart Transplant* 1986; 5: 267-272.
16. Duncan AJ, Dummer JS, Paradis IL et al. Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 638-646.
17. Maurer JR, Tullis DE, Scavuzzo M et al. Cytomegalovirus infection in isolated lung transplantations. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 647-649.
18. Burke C, Theodore J, Dawkins K et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late long sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86: 824-829.
19. Bailey TC, Trulock EP, Ettinger NA et al. Failure of prophylactic ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in recipients of lung transplants. *J Infect Dis* 1992; 165: 548-552.
20. Snyderman DR. Prevention of cytomegalovirus-associated diseases with immunoglobulin. *Transplant Proc* 1991; 23: 131-135.
21. Ballfour HH, Chace BA, Stapleton JT et al. A randomized placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989; 320: 1.381-1.387.
22. Kennan RJ, Lega ME, Drumer JS et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 433-438.
23. Paradis IL, GrGurich WF, Dekker A et al. Rapid detection of cytomegalovirus pneumonia by evaluation of bronchoalveolar cells. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 697.
24. Randhawa PS, Yousem SA, Paradis IL et al. The clinical spectrum, pathology, and clonal analysis of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in heart-lung transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 177-185.
25. Preiksaitis JH, Díaz-Mitoma F, Mirzayans F et al. Quantitative oropharyngeal Epstein-Barr virus shedding in renal and cardiac transplant recipients: relationship to immunosuppressive therapy, serologic responses and the risk of posttransplant lymphoproliferative disorder. *J Infect Dis* 1992; 166: 986-994.
26. Pirsch JD, Stratta RJ, Sollinger HW et al. Treatment of severe Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferative syndrome with ganciclovir: two cases after solid organ transplantation. *Am J Med* 1989; 86: 241-244.