

# Infecciones multirresistentes en el trasplante renal

Frederic Cofán Pujol<sup>1</sup>, Leónidas Luis Cruzado Vega<sup>2</sup>, Pedro Errasti<sup>3</sup>,  
María Pilar Fraile Gómez<sup>4</sup>, Núria Garra<sup>5</sup>, Francisco Manuel González Roncero<sup>6</sup>,  
Carmen de Gracia Guindo<sup>7</sup>, Luisa Jimeno<sup>8</sup>, María Ovidia López Oliva<sup>9</sup>,  
Álvaro Molina Ordás<sup>10</sup>, Natalia Polanco<sup>11</sup>, David Ramos Escorihuela<sup>12</sup>,  
Rosa Sánchez Hernández<sup>13</sup>, Joana Sellarès<sup>14</sup>, Núria Serra Cabañas<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología, Centre Hospitalari Althaia-Manresa, Manresa, Barcelona

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves (CHUG), Granada

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid

<sup>12</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

<sup>13</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Villalba, Collado Villalba, Madrid

<sup>14</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario General Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>15</sup> Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2018;9(2):67-81

## INFECCIONES BACTERIANAS

### Introducción y definiciones

A pesar del avance en la calidad y esperanza de vida del paciente portador de trasplante de órgano sólido (TOS), las infecciones, especialmente las causadas por bacterias multirresistentes (MR), amenazan la progresión de los avances conseguidos<sup>1</sup>.

La infección es la segunda causa de muerte en el TOS, y causa aproximadamente el 18% de los fallecimientos. En el trasplante renal (TR), la prevalencia de infecciones por

bacterias MR en el período postrasplante es del 14%, y es más frecuente en los primeros meses pos-TR. Estas infecciones disminuyen de forma directa la supervivencia del injerto y del paciente<sup>2-6</sup>.

Ante el aumento progresivo en la incidencia de estas infecciones, se han establecido unas definiciones según el grado de resistencia a los diferentes antibióticos dependiendo del tipo de bacteria<sup>1,6</sup>:

- MR: resistencia a uno o más agentes en 3 o más categorías antimicrobianas activas frente a las bacterias aisladas (*Staphylococcus aureus* se define MR si es resistente a metilicina).
- Extremadamente resistente (XR): susceptibilidad a no más de 2 clases de antimicrobianos activos frente a las bacterias aisladas.
- Panresistencia: ausencia de susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos activos frente a las bacterias aisladas.

---

**Correspondencia:** Natalia Polanco  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.  
nipolanco@yahoo.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

En los pacientes TOS, las infecciones por enterobacterias MR/XR y bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores MR/XR están aumentando, mientras que por *S. aureus* han disminuido.

## Factores de riesgo y políticas de control

Se ha establecido una serie de factores de riesgo (FR) para presentar una infección por una bacteria MR. A continuación se enumeran los FR comunes a todos los TOS y los específicos en el caso de los TR<sup>1,4,6</sup>.

### Trasplante de órgano sólido:

- Hospitalización prolongada.
- Vías centrales.
- Sondas vesicales.

- Nutrición parenteral.
- Intubación orotraqueal.
- Terapia renal sustitutiva.

### Trasplante renal:

- Trasplante combinado páncreas-riñón.
- Retraso en la función del injerto en trasplante con donantes con criterios expandidos.
- Estenosis ureterales/reflujo vesicoureteral pos-TR.
- Alteraciones de la vía urinaria.
- Necesidad de reintervención quirúrgica.
- VHC (virus de la hepatitis C) positivo.

Por otro lado se han establecido una serie de recomendaciones para controlar la aparición y contagio de este tipo de infecciones. Las políticas de control recomendadas se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Resumen de las políticas de control de infección de gérmenes multirresistentes en trasplante renal

	<b>Precauciones contacto</b>	<b>Aislamiento</b>	<b>Screening*</b>	<b>Descolonización</b>	<b>Limpieza ambiental</b>
SAMR	Recomendado	Recomendado	Solo si se ha detectado previamente	Recomendado Mupirocina nasal	Recomendado
Enterococo VR	Recomendado	Recomendado	Solo si alta prevalencia o epidemia	No recomendado	Recomendado
<i>Escherichia coli</i> BLEE	Recomendado	No recomendado	No recomendado	No recomendado	Recomendado durante epidemias
Otras enterobacterias BLEE o AmpC	Recomendado	Recomendado	No recomendado	No recomendado	Recomendado
Enterobacterias carbapenemasas	Recomendado	Recomendado	No recomendado	No recomendado	Recomendado
BGN MR no fermentadores	Recomendado	Recomendado	No recomendado	No recomendado	Recomendado

BGN MR: bacilos gramnegativos multirresistentes; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; VR: resistente a vancomicina.

\*No se recomienda *screening* por exudados nasales o rectales. Sí se recomienda la realización de urocultivo en el momento del trasplante renal para descartar colonización urinaria por bacilos gramnegativos multirresistentes.

### Recomendaciones generales para el abordaje de las infecciones bacterianas en el trasplante de órgano sólido

- Para prevenir las infecciones por bacterias MR en los hospitales se recomienda aplicar las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention (transmisión vertical y horizontal) (*grado de evidencia A*).
- Ante una infección activa es imprescindible la instauración de tratamiento antibiótico precoz y adecuado para disminuir la mortalidad (*grado de evidencia A*).
- El tratamiento antibiótico empírico de las infecciones bacterianas, en los pacientes con TOS, se debe basar en los resultados epidemiológicos locales, la historia de colonización del paciente y/o en las infecciones previas por microorganismos resistentes (*grado de evidencia A*).
- Se debe valorar cuidadosamente el tratamiento antibiótico en los pacientes asintomáticos, para reducir las posibilidades de infección posterior por microorganismos MR (*grado de evidencia B*).
- El tratamiento quirúrgico o el drenaje de las colecciones supurativas abdominales es deseable en la medida de lo posible, ya que las posibilidades de curación con tratamiento conservador son bajas (*grado de evidencia B*).

## Bacilos gramnegativos

### Enterobacterias

Las infecciones por enterobacterias MR son causa del aumento de las infecciones nosocomiales (12% de incidencia), y se ha objetivado un incremento de las resistencias combinadas y múltiples en este tipo de microorganismos<sup>1,6</sup>.

Según el tipo de resistencia se pueden dividir en:

- Betalactamasas: cuyos representantes más relevantes serían:
  - Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
  - AmpC: *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*.
- Carbapenemasas: *K. pneumoniae*, el más relevante.

### Betalactamasas

La incidencia particular de infecciones por enterobacterias BLEE en el TR es aproximadamente del 12%<sup>7</sup>. En el TR, el 70% de los casos de infecciones por enterobacterias MR son infecciones del tracto urinario (ITU).

*Factores de riesgo establecidos para las infecciones por bacterias betalactamasa en los portadores de TR<sup>2,7,8</sup>.*

- Trasplante combinado páncreas-riñón.
- Colonización intestinal.
- Exposición previa a antibióticos de amplio espectro.
- Necesidad de hemodiálisis (HD) postrasplante.
- Obstrucción de la vía urinaria.

Por otro lado, el TR se ha identificado como FR independiente para padecer una bacteriemia por enterobacterias MR.

En cuanto a las políticas de *screening* y descolonización, no está contraindicado el TR en un paciente colonizado por microorganismos BLEE/AmpC, aunque esto sí que se ha relacionado con una peor evolución. A pesar de que la colonización intestinal se describe como un factor de riesgo de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasa, en el caso particular del TR no existe evidencia que apoye la recomendación de realizar *screening* universal para descartar colonización intestinal en todos los pacientes<sup>6</sup>.

*Infección del lecho quirúrgico.* Las enterobacterias, especialmente las productoras de betalactamasa, son unas de las principales causantes de la infección del lecho quirúrgico. En el TR, la incidencia de infección del lecho quirúrgico se ha descrito entre el 2 y el 20%, aunque la mayoría de las series describe una incidencia menor del 10%<sup>9</sup>. Este tipo de infecciones se ha correlacionado con la supervivencia del injerto y del receptor en el período pos-TR inmediato<sup>9,10</sup>.

Las bacterias más frecuentes son: *S. aureus*, estafilococos plasmocoagulasa negativos (EPCN), *Enterococcus* spp., enterobacterias (50%) y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>9</sup>.

Factores de riesgo más aceptados para la infección del lecho quirúrgico<sup>9</sup>.

- Diabetes mellitus.
- Obesidad.
- Reintervención quirúrgica.

**Recomendación para la prevención de infecciones del lecho quirúrgico.** Como profilaxis antibiótica pre-TR se recomienda tratamiento con cefazolina, excepto en pacientes en los que coexistan varios FR para la infección del lecho quirúrgico, en los que se recomienda valorar otras pautas profilácticas (p. ej., ertapenem) (*grado de evidencia D*).

#### Carbapenemasas

Las infecciones por bacterias carbapenemasas (CR) han presentado una incidencia creciente en los últimos años, con un alto índice de recaídas. Presentar una infección por una bacteria CR incrementa la mortalidad (40% en estudios realizados en TR). En particular, la infección por *K. pneumoniae* CR en pacientes con TR se asocia con un mayor riesgo de muerte precoz a los 6 meses del trasplante<sup>11,12</sup>.

La ITU es la infección más frecuente por este tipo de bacterias en el TR<sup>11</sup>.

**Factores de riesgo para sufrir una infección por bacteria carbapenemasa<sup>1,11,12</sup>.**

- Trasplante combinado páncreas-riñón.
- Colonización intestinal.
- Obstrucción de la vía urinaria, con necesidad de catéteres o *stents* ureterales.

Las políticas de *screening* y descolonización son similares a las de las infecciones por bacterias betalactamasas; el TR no está contraindicado en el paciente colonizado por BGN CR, aunque el riesgo de infección del injerto y la muerte del paciente probablemente están elevados. A pesar de que la colonización intestinal se describe como un factor de riesgo en las infecciones por enterobacterias CR, en el caso particular del TR no existe evidencia que apoye la reco-

mendación de realizar *screening* universal para descartar colonización intestinal en todos los pacientes<sup>6</sup>.

#### Resumen de las recomendaciones para el abordaje de las infecciones por enterobacterias multirresistentes

- El *screening* de colonización del intestino por enterobacterias en los pacientes en lista de espera de TR no se recomienda (B). Sí se recomienda en situación de epidemia (*grado de evidencia B*).
- La descolonización intestinal para enterobacterias pretrasplante no es recomendable por la baja eficacia a largo plazo de las diferentes terapias, pero sí en situación de epidemia (*grado de evidencia C*).
- Las infecciones por *K. pneumoniae* BLEE, enterobacterias AmpC y BLEE o CR precisan aislamiento de contacto (*grado de evidencia B*).
- *E. coli* BLEE no precisa aislamiento de contacto (*grado de evidencia B*).
- Para las infecciones por enterobacterias betalactamasa (BLEE o AmpC) en pacientes portadores de TR hospitalizados, se recomienda el uso de carbapenems: ertapenem en lugar de imipenem o meropenem (*grado de evidencia B*).
- La piedra angular del tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de CR es la colistina. Dada la nefrotoxicidad de este fármaco, en muchos casos las terapias combinadas con tigeciclina, aminoglucósidos, fosfomicina o carbapenems a altas dosis son las opciones más recomendables (*grado de evidencia B*).

### Bacilos gramnegativos no fermentadores

#### Introducción y epidemiología

De forma general en el TOS, *P. aeruginosa* es una causa relevante de neumonía y bacteriemia en el postrasplante inmediato. Otros representantes de este grupo de bacterias, como *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*, presentan incidencias mucho menores. Por otro lado, en el TOS, el 50% de las especies de *Pseudomonas* aisladas son MR<sup>13</sup>.

Hay escasos datos sobre la prevalencia de las infecciones por estos microorganismos en población con TR en España.

#### Factores de riesgo<sup>1</sup>

- Trasplante previo.
- Haber padecido una infección nosocomial.
- Estancias en UCI.
- Shock séptico

Screening y *descolonización*. No está contraindicado el TR en el paciente colonizado por BGN no fermentadores MR. A diferencia de las infecciones por enterobacterias, no existen datos en TR para valorar su influencia en la supervivencia del injerto o del paciente. Como norma general, el *screening* para descartar colonización en pacientes que van a recibir un TR no está recomendado<sup>6</sup>.

#### Resumen de las recomendaciones para el abordaje de infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes

- Se recomienda el no contacto entre pacientes, pre- y postrasplante, para evitar la colonización por gérmenes no fermentadores (*grado de evidencia B*).
- Utilizar los antibióticos con moderación y con la duración precisa (*grado de evidencia B*).
- Se recomienda emplear 2 o 3 clases de antibióticos para el tratamiento de las infecciones por bacterias no fermentadoras MR/XR basadas en la resistencia según el fenotipo y durante un tiempo de 10-14 días (*grado de evidencia B*).
- Los antibióticos betalactámicos se deben administrar en infusión continua y los aminoglucósidos y fluoroquinolonas, a doble concentración (*grado de evidencia B*).

## Infecciones del tracto urinario

### Introducción y epidemiología

La ITU es una de las infecciones con más alta frecuencia en el pos-TR<sup>14</sup>. Su incidencia varía dependiendo del tipo de afectación al que nos refiramos:

- Bacteriuria asintomática (BA): aislamiento microbiológico en orina sin clínica. Las diferentes series recogen una incidencia aproximada del 40% en el primer año pos-TR.
- ITU recurrente: con 2 definiciones aceptadas, tiene una incidencia de entre el 5-30% según las diferentes series<sup>15,16</sup>.
  - 3 o más episodios en 12 meses.
  - 2 o más episodios en los últimos 6 meses.

En cualquiera de los 2 casos, en la última década ha aumentado la incidencia de ITU provocadas por microorganismos MR<sup>17</sup>.

### Factores de riesgo de infección del tracto urinario<sup>8,14,15</sup>

- Edad avanzada.
- Sexo femenino.
- Necesidad de HD en el período postrasplante.
- Diabetes mellitus como FR para tener una ITU por un microorganismo MR.

### Infección del tracto urinario recurrente

Las ITU recurrentes están producidas, principalmente, por bacterias MR; la más frecuente es *E. coli*<sup>14</sup>. Ante la aparición de ITU recurrentes se recomienda siempre descartar alteraciones de la vía urinaria (vejiga neurógena, estenosis ureterales, reflujo vesicouretral) que puedan corregirse quirúrgicamente. Sin embargo, la mayoría de los episodios no tiene causa anatómica y solo precisa tratamiento médico. En el caso particular de pacientes con poliquistosis renal, que mantengan sus riñones propios, se debe valorar siempre la infección de quistes.

Aunque en el momento actual está en controversia la asociación de la ITU recurrente con una mayor disfunción del injerto a largo plazo, sí que está aceptado que aumenta el riesgo de cicatrices en el injerto<sup>16,18,19</sup>.

#### Factores de riesgo<sup>16</sup>

- Infección por una bacteria MR.
- Persistencia de la bacteriuria tras tratamiento adecuado.

- Edad avanzada (> 60 años).
- Reintervención.

Los clásicos factores de riesgo de ITU recurrente en la población general (sexo femenino o diabetes) no han demostrado ser aplicables en el TR.

## Tratamiento

No se recomienda realizar *screening* sistemático de cultivo de orina en portadores de TR más allá de los 2 meses pos-TR, siempre que no sean portadores de algún tipo de dispositivo urológico (sonda vesical, catéteres o *stents* ureterales, nefrostomías). Se ha demostrado que, en estos pacientes, el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas no aporta ningún beneficio y, aún más, incrementa el riesgo de seleccionar microorganismos MR<sup>20a</sup>.

### Infecciones del tracto urinario recurrentes

No existen datos en TR sobre la eficacia de los diferentes tipos de profilaxis antibiótica. Asimismo, hasta el momento tampoco se ha demostrado la eficacia de las vacunas bacterianas individualizadas frente a las ITU en los pacientes portadores de TR. Por último, tampoco hay datos sobre la eficacia de medidas no farmacológicas como el extracto de arándano.

Dentro de los antibióticos recomendados:

- Fosfomicina: posible opción en TR por no haberse incrementado las resistencias a este fármaco en la última década<sup>17</sup>.
- Nitrofurantoína: en dosis profiláctica es la medida más útil en mujeres no trasplantadas. Sin embargo, actualmente existe una alarma de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el riesgo de neumonitis intersticial con su uso como profilaxis<sup>20b</sup>.

### Posibles opciones preventivas

Está en discusión el impacto de los antibióticos de amplio espectro como profilaxis en el trasplante (especialmente meropenem o imipenem) sobre el riesgo de ITU recurrentes.

Hasta el momento, no se ha demostrado una clara eficacia de las terapias de descolonización intestinal en la incidencia de ITU a largo plazo en el TR.

### Resumen de recomendaciones para el abordaje de las infecciones del tracto urinario

- Se recomienda la realización de urocultivo periódico durante el tiempo de permanencia del catéter endoureteral y tratamiento en caso de resultado positivo (*grado de evidencia D*).
- No se recomienda el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas en trasplantados renales a partir del segundo mes postrasplante (se excluye a los pacientes portadores de cualquier tipo de dispositivo urológico) (*grado de evidencia C*).
- Las ITU recurrentes en los TR son un problema común; aunque muchos pacientes no tienen problemas anatómicos, se recomienda un estudio morfológico y/o dinámico de la vía urinaria (*grado de evidencia B*).
- La profilaxis universal con cotrimoxazol no protege de las ITU e incrementa el riesgo de infecciones por bacterias MR (*grado de evidencia B*).
- La profilaxis para el tratamiento de las ITU recurrentes no se basa en una evidencia científica; la decisión se basa en la experiencia del clínico (*grado de evidencia D*).

## Staphylococcus aureus resistente a meticilina

### Introducción

*S. aureus* es una bacteria grampositiva con una alta prevalencia mundial: 1,5-3% de portadores asintomáticos en la población general<sup>21</sup>.

En relación con *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), cuando produce infección activa, la bacteriemia por SARM alcanza índices de mortalidad del 20%. En los TOS, el SARM se asocia a las diferentes complicaciones perioperatorias: bacteriemia, infección de la herida quirúrgica (aunque con menor frecuencia que los BGN), colecciones intraabdominales y neumonía<sup>22</sup>.

## Epidemiología

*S. aureus* es la principal causa de bacteriemia nosocomial en Europa.

En el TOS, la incidencia está disminuyendo en los últimos años (sexta causa de infección activa), pero la infección activa por SARM conlleva una alta mortalidad<sup>23</sup>.

No existen muchos datos sobre su prevalencia (portadores/infección activa) en la población portadora de TR. La mayoría de los datos son de estudios de trasplante hepático y se sabe que el 8,5% (0,1-27%) de los pacientes en el momento del trasplante hepático son portadores nasales. El ser portador de SARM pretrasplante y postrasplante incrementa significativamente (6 y 11 veces, respectivamente) el riesgo de padecer infección activa por SARM en el trasplante hepático<sup>21,24,25</sup>. Estos datos no se han demostrado en TR, y hay escasos datos de incidencia de colonización/infección en TR: 0,5-2%<sup>25</sup>.

## Factores de riesgo para infección activa<sup>23,24</sup>

- Intervención quirúrgica.
- Exposición a antibióticos de amplio espectro.
- Estancias en UCI.
- Inmunosupresión: esteroides.
- Ser portador de SARM o estar en contacto con portadores.
- Ser portador de cuerpos extraños (vías centrales, catéteres o drenajes abdominales, etc.).

## Estrategias preventivas

No existen datos específicos sobre estrategias preventivas para la población trasplantada. Las diferentes estrategias propuestas se han extrapolado de otras poblaciones de riesgo<sup>6</sup>:

- Higiene de manos y limpieza ambiental.
- *Screening* y erradicación de SARM en todos los pacientes en el momento de ingresar para el TR.
- Aislamiento de contacto.
- Control de la administración de antibióticos de amplio espectro.

La pauta de descolonización propuesta es mupirocina tópica al 2%: 1 aplicación/12 h durante 5 días + baños con clorhexidina durante 7 días.

Por otro lado existen situaciones que implican únicamente colonización, no infección. Por tanto, se recomienda valorar de forma individualizada la necesidad de tratamiento antibiótico en el postoperatorio en pacientes asintomáticos cuando se ha aislado un SARM en esputo, drenajes o exudado de herida quirúrgica.

### *Resumen de las recomendaciones para el abordaje de las infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina*

- No hay datos en la población trasplantada que recomienden el *screening* universal de portadores nasales pretrasplante, excepto en los pacientes en los que previamente se haya detectado (*grado de evidencia B*).
- Valorar cuidadosamente la necesidad de tratamiento antibiótico para SARM aislado en esputo, drenajes o exudado de herida quirúrgica en el postoperatorio de pacientes asintomáticos.
- Daptomicina y linezolid son los fármacos recomendados para el tratamiento de la infección por SARM en el TR. Dependiendo de la función renal, y recomendando la monitorización adecuada de niveles plasmáticos, se puede valorar también el tratamiento con vancomicina (*grado de evidencia B*).

## Enterococo resistente a vancomicina

Dada la escasa entidad, en nuestro medio y hasta el momento, de las infecciones por enterococo resistente a vancomicina (EVR) recogemos únicamente un resumen de las recomendaciones para su abordaje<sup>6,23</sup>.

### *Resumen de las recomendaciones para el abordaje de las infecciones por enterococo resistente a vancomicina*

- No se recomienda el *screening* para EVR en áreas de prevalencia baja o moderada; durante un brote o en áreas de alta prevalencia, se indicaría la vigilancia activa para descartar colonización (*grado de evidencia B*).

- En los pacientes colonizados se aconseja aislamiento de contacto (*grado de evidencia B*).
- No se recomienda el tratamiento de descolonización (*grado de evidencia B*).
- Se recomienda tratamiento con linezolid en las bacteriemias por enterococos resistentes a ampicilina-vancomicina o con alergia a penicilina (*grado de evidencia B*).
- En las infecciones por EVR sin bacteriemia, también se recomienda el uso de linezolid. Si la infección no es una neumonía puede utilizarse daptomicina (*grado de evidencia B*).

## INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

### Introducción y epidemiología

*Clostridium difficile* (CD) es un bacilo grampositivo formador de esporas. Es la causa principal de la diarrea nosocomial asociada al uso de antibióticos. En la última década se ha observado un incremento en la gravedad de la infección por CD, influido por la aparición de cepas hipervirulentas (RT027 y 078)<sup>26-28</sup>.

Existe, sin embargo, una importante variabilidad clínica, desde portadores asintomáticos hasta pacientes que sufren megacolon tóxico. Dependiendo de la presentación clínica se ha establecido una graduación de la infección por CD:

- CD leve: diarrea sin signos ni síntomas de colitis.
- CD moderado: diarrea con datos de colitis (fiebre, dolor abdominal).
- CD grave: leucocitosis > 15.000 células/μl, hipoalbuminemia (< 3 g/dl) y/o deterioro de la función renal (> 1,5 veces la creatinina sérica basal).

Al igual que la gravedad de la infección por CD, su incidencia ha aumentado en la última década. En el caso particular de los pacientes portadores de TOS, se ha observado una prevalencia del 3-16%. En el TR la incidencia se ha establecido en < 2%<sup>29</sup>.

En el caso de los pacientes inmunodeprimidos, las recurrencias representan un problema en aumento. Se definen como la reaparición de nuevos síntomas dentro de las siguientes 8 semanas tras la completa resolución de una in-

fección por CD después de un tratamiento adecuado. Se han establecido recurrencias de la infección por CD del 19,7% del total de TOS, mientras que en el TR se han descrito índices de recurrencia de hasta el 34%<sup>27</sup>.

*Factores de riesgo más aceptados para la infección por Clostridium difficile recurrente*<sup>26,29</sup>.

- Edad > 65 años.
- Historia previa de infección por CD.
- CD previo grave.
- Hospitalización prolongada.
- Uso prolongado de antibióticos.
- Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones.
- Hipogammaglobulinemia.

### Opciones terapéuticas

Las medidas generales recomendadas cuando se diagnostica una infección por CD incluyen<sup>30</sup>:

- Retirada del antibiótico inductor y del resto de los medicamentos que hayan podido predisponer a la infección por CD, tan pronto como sea posible.
- Aislamiento de contacto.
- Evitar el contagio con el lavado de manos, más eficaz que las soluciones alcohólicas.

En la tabla 2 se recogen las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la infección por CD dependiendo del grado de gravedad o de si se trata de un primer episodio o de una recurrencia.

*Fidaxomicina*. 200 mg vía oral con/sin comida cada 12 h, 10 días. Antibiótico perteneciente al grupo de los antibacterianos macrocíclicos con las siguientes propiedades:

- Pobre absorción en el tracto gastrointestinal, que alcanza elevada concentración en las heces.
- Bajo riesgo de selección de EVR.
- No descritas interacciones medicamentosas.
- Perfil de seguridad y tolerabilidad alto.

Su eficacia para producir curación clínica es similar a la de la vancomicina oral en el tratamiento de la infección por CD

**Tabla 2.** Recomendaciones de tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* (CD) según gravedad y recurrencia<sup>30,31</sup>

CD leve o moderado	Metronidazol 500 mg/8 h 10 días Vancomicina v.o. 125 mg/6 h 10 días
CD grave	Vancomicina v.o. 125 mg/6 h 10 días Fidaxomicina 200 mg/12 h 10 días
CD grave y complicado	Vancomicina v.o. 125 mg/6 h 10 días Fidaxomicina 200 mg/12 h 10 días Se recomienda valorar consulta a CGD para valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico
CD recurrente	1.ª recomendación: Vancomicina Fidaxomicina 2.ª recomendación: Vancomicina pauta larga Fidaxomicina 3.ª recomendación: Trasplante fecal

CGD: cirugía general de digestivo; v.o.: vía oral.

leve-moderada. Sin embargo, en el grupo de pacientes que recibían tratamiento antibiótico concomitante, la fidaxomicina fue más eficaz que la vancomicina oral en conseguir dicha curación. Se ha descrito que la fidaxomicina podría ser más favorable en la reducción de la aparición de recaídas<sup>31,32</sup>.

*Trasplante fecal.* Se trata de la transferencia al receptor de heces frescas de donantes sanos (por colonoscopia, enema o sonda nasogástrica) para restablecer la microflora intestinal dañada.

Se ha descrito una alta eficacia del trasplante fecal (TF) en el tratamiento de las recaídas múltiples. Sin embargo, los datos en pacientes con TOS se han extraído únicamente de experiencias clínicas.

En un estudio publicado recientemente en los pacientes que presentan recidiva de la infección por CD, el TF por colonoscopia fue el más coste-efectivo, seguido del realizado por enema y del tratamiento con fidaxomicina.

Hay estudios que muestran la seguridad y eficacia del TF para el tratamiento de la infección por CD recurrente, re-

fractaria o grave en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo se han descrito hasta un 30% de efectos secundarios en el TOS<sup>33-37</sup>.

En el futuro es posible que el TF se simplifique y estandarice con la administración de las bacterias fecales criopreservadas en cápsulas, aún no disponibles.

*Nuevas terapias.* El uso excesivo de antibióticos está condicionando, en gran parte, por formas recurrentes y graves de infección por CD en relación con resistencia microbiana, lo que obliga a la búsqueda de nuevas pautas terapéuticas. Las siguientes terapias se encuentran actualmente en proceso de investigación, algunas con buenas perspectivas de futuro<sup>30,38,39</sup>:

- Anticuerpos antitoxinas (bezlotoxumab).
- Inhibidores de la esporulación y germinación.
- Inhibidores de las adhesinas.
- Inhibidores de la formación del biofilm.
- Sortasa.
- Biosíntesis del p-cresol.
- Acción sobre los factores del huésped.

## INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS RESISTENTE A GANCICLOVIR

### Introducción y epidemiología

El citomegalovirus (CMV) es uno de los patógenos más relevantes en el TR. Puede causar enfermedad invasiva y modular el sistema inmune del receptor, lo que implica un aumento en la morbimortalidad de este.

El desarrollo del ganciclovir (GCV) y su derivado, valganciclovir (ValGCV), supuso una importante mejora en la supervivencia de los pacientes con enfermedad por CMV. Se trata de un análogo de los nucleósidos que precisa de su fosforilación a través de la proteincinasa viral (UL97) previamente a su acción inhibiendo la polimerasa viral (UL54).

El 98% de los pacientes portadores de TR con enfermedad por CMV responde adecuadamente al tratamiento con GCV. Sin embargo, se ha descrito una incidencia global de un 2% de enfermedad por CMV resistente a GCV (GCV-R) con diferente incidencia dependiendo del estatus CMV pretrasplante<sup>40-42</sup>:

- Estatus D+/R-: 10-15%.
- Receptores +: 0,15%.
- En la bibliografía, no se han descrito casos en pacientes con estatus CMV D-/R-.

*Factores de riesgo descritos para sufrir una enfermedad por citomegalovirus resistente a ganciclovir*<sup>40,41,43</sup>.

- Estatus CMV D+/R-.
- Alto grado de inmunosupresión.
- Infradosificación de GCV/ValGCV.
- Viremias subclínicas prolongadas.
- Tratamiento anticipado en pacientes D+/R-: incidencia del 7-14% frente al 3-6% en los pacientes que reciben tratamiento profiláctico.
- Tratamiento profiláctico durante 6 meses.

### Diagnóstico de resistencias

Se han establecido una serie de definiciones con referencia a la enfermedad por CMV GCV-R<sup>40,44</sup>:

- Sospecha de resistencia: persistencia de replicación viral, a pesar de 2 semanas de tratamiento antiviral adecuado.
- CMV refractario (resistencia clínica): persistencia de replicación viral en ausencia de resistencia confirmada.
- CMV resistente (resistencia virológica): resistencia confirmada (mutación en *UL97* y/o *UL54*) tras realizar genotipo (el 50% de los pacientes con sospecha clínica).

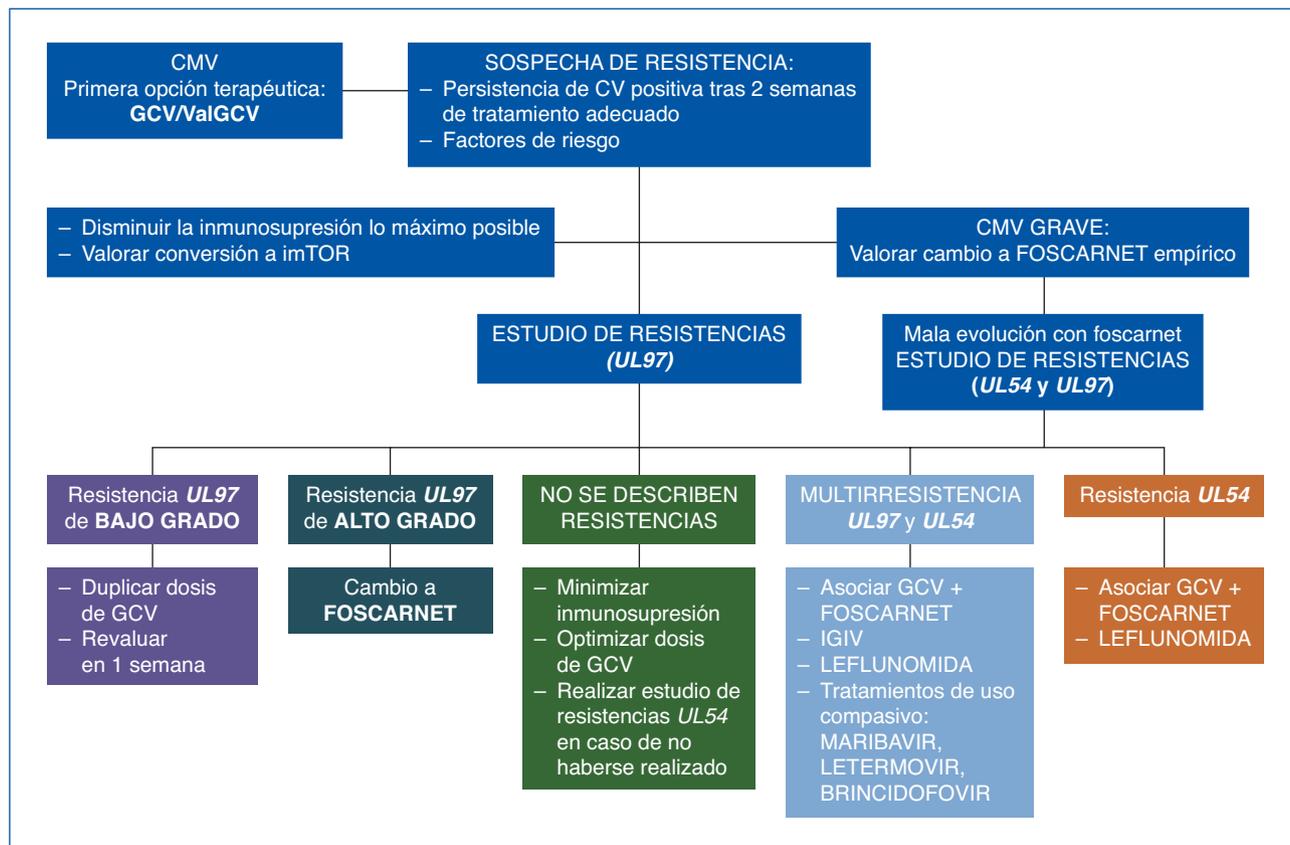
Basado en lo anterior, cuando existe una sospecha de resistencia se recomienda realizar un análisis de resistencias para esclarecer la presencia en el virus de mutaciones en los genes *UL97* y *UL54*. Las técnicas que se utilizan para el análisis de resistencias pueden tener falsos negativos, dado que no detectan mutaciones que solo están presentes en < 20% de la carga viral analizada<sup>45</sup>. Es posible que las nuevas técnicas de secuenciación de nueva generación aumenten la sensibilidad de dicho análisis. En la práctica clínica habitual es importante recalcar que se precisa una carga viral mínima de 1.000 copias/ml para poder realizar el análisis de resistencias.

Las mutaciones descritas en la actualidad pueden afectar a los siguientes genes:

- Gen *UL97* (las más frecuentes, representan el 90% de las mutaciones diagnosticadas): codifica para una proteincinasa responsable de la fosforilación inicial del GCV en las células infectadas. Por tanto, solo provoca resistencias a GCV. Dependiendo del tipo de mutación producirá un grado diferente de GCV-R.
- Gen *UL54* (solo el 10% de las mutaciones diagnosticadas): codifica para una ADN-polimerasa viral, enzima objetivo de muchos fármacos antivirales. Como consecuencia da lugar a resistencias cruzadas. Mutaciones en el gen *UL54* se pueden describir asociadas o no a mutaciones en el *UL97*.

### Opciones terapéuticas

El grupo Prometeo propone un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por CMV ValGCV/GCV-R, en el que se plantean los tratamientos alternativos que se exponen a continuación (fig. 1).



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico y de tratamiento de enfermedad por citomegalovirus (CMV) ValGCV/GCV-R. CV: carga viral; GCV: ganciclovir; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; imTOR: inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*); ValGCV: valganciclovir.

### Incremento de la dosis de ganciclovir (intravenoso)

Útil en casos de resistencias secundarias a mutaciones en el *UL97* de bajo grado<sup>46</sup>. La principal limitación de esta opción terapéutica es la alta incidencia de efectos secundarios hematológicos. Esto obliga, en numerosas ocasiones, al ajuste de dosis o a la suspensión de otros fármacos mielotóxicos, y tienen especial relevancia los ajustes de dosis o suspensión del micofenolato que, en pacientes de alto riesgo inmunológico, como consecuencia pueden desencadenar un rechazo.

### Inmunosupresión basada en imTOR (vía oral)

Los inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos —*mammalian target of rapamycin*— (imTOR), como tratamiento inmunosupresor de novo o de introducción

precoz (< 3 meses pos-TR), han demostrado, en estudios prospectivos y ensayos clínicos, un efecto protector frente al CMV comparados con otros inmunosupresores. En los pacientes tratados con imTOR, la incidencia de infección o enfermedad por CMV se ha descrito como significativamente inferior. Se han descrito series de casos de infección por CMV GCV-R con buena respuesta tras la introducción de un imTOR<sup>47,48</sup>. Aun así existe escasa evidencia para recomendar su utilidad en casos de CMV GCV-R.

### Foscarnet (intravenoso)

Fármaco con mecanismo de acción similar a GCV (ADN-polimerasa como objetivo), por lo que presenta resistencia cruzada en casos de mutaciones del gen *UL54*. De nuevo, sus mayores limitaciones se deben a su toxicidad, dado que es un fármaco nefrotóxico y cardiotóxico<sup>41,44</sup>.

## *Cidofovir (intravenoso)*

Fármaco con mecanismo de acción similar a GCV (ADN-polimerasa como objetivo), por lo que presenta resistencia cruzada en casos de mutaciones del gen *UL54*. Tiene un alto grado de toxicidad: nefrotóxico y toxicidad medular y ocular. Su eficacia en casos de enfermedad por CMV Val-GCV/GCV-R no está demostrada<sup>41,44</sup>.

## *Inmunoglobulina anticitomegalovirus (intravenosa)*

Se utiliza ampliamente como tratamiento de soporte en CMV GCV-R en pacientes embarazadas. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son escasos y contradictorios<sup>41,44</sup>. Podría tener una especial utilidad en pacientes con hipogammaglobulinemia.

## *Leflunomida (vía oral)*

Se ha demostrado su utilidad en estudios in vitro, dado que tiene un mecanismo antiviral diferente. No inhibe la síntesis del ADN viral sino que actúa en una etapa más tardía impidiendo el ensamblaje final del virión evitando la formación de la nucleocápside viral. Como consecuencia, es uno de los fármacos que no presenta resistencias cruzadas. La toxicidad descrita es especialmente hepática, digestiva y neurológica (neuropatía periférica). A pesar de su esperanzador papel en la enfermedad por CMV GCV-R, los datos disponibles hasta el momento solo están basados en experiencias clínicas, y no hay ensayos clínicos que los avalen. El rango de respuesta descrito in vivo es solo de un 50%, con un lento descenso de la carga viral<sup>49,50</sup>. Se ha planteado como tratamiento de CMV GCV-R en asociación con un antiviral utilizando la leflunomida como inmunosupresión de mantenimiento.

## *Artesunato (vía oral)*

Antimalárico que inhibe la replicación viral in vitro e in vivo. De nuevo, los datos que se encuentran en la bibliografía se basan solo en experiencias clínicas muy limitadas

y no hay ningún ensayo clínico. Por otro lado, su utilidad solo se ha descrito en casos de enfermedad por CMV moderada<sup>51</sup>.

## *Maribavir (vía oral)*

Fármaco inhibidor de la pUL97 y que tiene un mecanismo de acción diferente a GCV, cidofovir y foscarnet. Sin embargo, ya se ha descrito un subtipo de mutación *UL97* altamente resistente a maribavir. Hasta el momento, a la espera de la publicación de los resultados de 2 ensayos clínicos realizados, los datos disponibles se han extraído solo de experiencias clínicas: el 60% con buena evolución<sup>51-54</sup>. Sin embargo, su uso como tratamiento profiláctico en trasplante de médula ósea y trasplante hepático no ha obtenido buenos resultados, aunque se postula que las dosis utilizadas en estos ensayos puede que fueran excesivamente bajas.

## *Letermovir (vía oral)*

Inhibe la terminasa viral, y tiene una buena disponibilidad oral y una escasa toxicidad. Hasta el momento no se han descrito resistencias cruzadas. Presenta buenos resultados en profilaxis y tratamiento preventivo<sup>51-54</sup>, aunque quedan pendientes ensayos clínicos que confirmen las expectativas.

## *Inmunoterapia adoptiva con células T (intravenosa)*

Opción principalmente utilizada en trasplante de médula ósea con algún caso publicado en TR, por lo que su recomendación está limitada porque solo se han publicado casos clínicos. Precisa banco de donantes del que extraer linfocitos T activos<sup>51-54</sup>. En este momento, no se dispone de datos adecuados sobre los efectos secundarios y la cinética de los linfocitos T citotóxicos que se administran.

## **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudíol C, et al; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplantation Rev (Orlando)*. 2018;32:36-57.
2. Cervera C, Linares L, Bou G, Moreno A. Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30 Suppl 2:40-8.
3. Herati RS, Blumberg EA. Losing ground: multidrug-resistant bacteria in solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:445-9.
4. Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and Outcomes of Multiple Antibiotic-Resistant Bacterial Infection in Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:2222-4.
5. Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, Brunton J, Papadimitropoulos EA, Wong GG, et al. Delay of Adequate Empiric Antibiotic Therapy Is Associated with Increased Mortality among Solid-Organ Transplant Patients. *Am J Transplant*. 2009;9:1657-65.
6. Cervera C, Van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratalà J; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:49-73
7. Linares L, Cervera C, Cofán F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ, et al. Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum and AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negative Rods in Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1000-5.
8. Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, Tsapepas DS, Lee JR, Dube G, et al. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:800-9.
9. Freire MP, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Moura ML, De Paula FJ, Spadão F, et al. Amikacin prophylaxis and risk factors for surgical site infection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015;99:521-7.
10. Lanini S, Costa AN, Puro V, Procaccio F, Grossi PA, Vespasiano F, et al; Donor-Recipient Infection (DRIn) Collaborative Study Group. Incidence of carbapenem-resistant gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One*. 2015;10:e0123706.
11. Simkins J, Muggia V, Cohen HW, Minamoto GY. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:775-82.
12. De Maio Carrilho C, Marques de Oliveira L, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:629.
13. Johnson LE, D'Agata EMC, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:227-34.
14. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:595-603.
15. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C, et al. Urinary tract infections in kidney transplant patients due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: risk factors and molecular epidemiology. *PLoS One*. 2015;10:e0134737.
16. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of Antibiotic Resistance on the Development of Recurrent and Relapsing Symptomatic Urinary Tract Infection in Kidney Recipients. *Am J Transplantation*. 2015;15:1021-7.
17. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:575-84.
18. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1758-66.
19. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28:683-90.
- 20a. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transpl*. 2016;16:2943-53.
- 20b. Nitrofurantoina (Furantoína®): Nuevas restricciones de uso. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/nota-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_16-nitrofurantoina.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/nota-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_16-nitrofurantoina.htm).

21. Moore C, Davis NF, Burke JP, Power R, Mohan P, Hickey D, et al. Colonisation with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to renal transplantation is associated with long-term renal allograft failure. *Transplant Int*. 2014;27:926-30.
22. Florescu DF, Qiu F, Brostrom West S, Richards S, Florescu MC, Stevens B, et al. *Staphylococcus aureus* infections in kidney transplantation: A matched case controlled study. *Scan J Infect Dis*. 2012;44:427-32.
23. Garzoni C, Vergidis P; AST Infectious Diseases Community of Practice. Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Solid Organ Transpl. *Am J Transplantation*. 2013;13:50-8.
24. Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, Knoll BM, Rice LB, Mylonakis E. MRSA and VRE Colonization in Solid Organ Transplantation: A Meta-Analysis of Published Studies. *Am J Transplant*. 2014;14:1887-94.
25. Oliveira-Cunha M, Bowman V, Di Benedetto G, Mitu-Pretorian MO, Armstrong S, Forgacs B, et al. Outcomes of MRSA infection after kidney and/or Pancreas Transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45:2207-10.
26. Lionaki S, Panagiotellis K, Moris D, Daikos G, Psychogiou M, Vernadakis S, et al. *Clostridium difficile* infection among kidney transplant recipients: frequency, clinical presentation, and outcome. *APMIS*. 2015;123:234-9.
27. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Prevalence of *Clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. *PLoS One*. 2015;10:e0124483.
28. Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang YW, et al. An Update on Antimicrobial Resistance in *Clostridium difficile*: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol*. 2017;55:1998-2008.
29. Origüen J, Fernández-Ruiz M, Lumbreras C, Orellana MA, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, et al. Potential role of post-transplant hypogammaglobulinemia in the risk of *Clostridium difficile* infection after kidney transplantation: a case-control study. *Infection*. 2015;43:413-22.
30. Ofosu A. *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies. *Ann Gastroenterol*. 2016;29:147-54.
31. Keller JJ, Kuijper EJ. Treatment of recurrent and severe *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med*. 2015;66:373-86.
32. Lancaster JW, Matthews SJ. Fidaxomicin: The newest addition to the armamentarium against *Clostridium difficile* infections. *Clin Ther*. 2012;34:1-13.
33. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1065-71.
34. Friedman-Moraco RJ, Mehta AK, Lyon GM, Kraft CS. Fecal microbiota transplantation for refractory *Clostridium difficile* colitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl*. 2014;14:477-80.
35. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:609-16.
36. Stripling J, Kumar R, Baddley JW, Nellore A, Dixon P, Howard D, et al. Loss of Vancomycin-Resistant Enterococcus Fecal Dominance in an Organ Transplant Patient With *Clostridium difficile* Colitis After Fecal Microbiota Transplant. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2:ofv078.
37. Lapointe-Shaw L, Tran KL, Coyte PC, Hancock-Howard RL, Powis J, Poutanen SM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Six Strategies to Treat Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *PLoS One*. 2016;11:e0149521.
38. Ünal CM, Steinert M. Novel therapeutic strategies for *Clostridium difficile* infections. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20:269-85.
39. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Eng J Med*. 2017;376:305-17.
40. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, Garrigue I, Merville P, Mengelle C, et al; French CMV Resistance Survey Study Group. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2628-40.
41. Myhre HA, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, Rollag H, Leivestad T, Asberg A, et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92:217-23.
42. Van der Beek MT, Berger SP, Vossen AC, Van der Blij-de Brouwer CS, Press RR, De Fijter JW, et al. Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance. *Transplantation*. 2010;89:320-6.
43. López-Aladida R, Guiua A, Sanclemente G, López-Medrano F, Cofán F, Mosquera MM, et al; Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases Clinical Microbiology GESITRA-SEIMC Spanish Network for Research in Infectious. Detection of cytomegalovirus drug resistance mutations in solid organ transplant recipients with suspected resistance. *J Clin Virol*. 2017;90:57-63.

44. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation*. 2016;100:e74-80.
45. Garrigue I, Moulinas R, Recordon-Pinson P, Delacour ML, Essig M, Kaminski H, et al. Contribution of next generation sequencing to early detection of cytomegalovirus UL97 emerging mutants and viral subpopulations analysis in kidney transplant recipients. *J Clin Virol*. 2016;80:74-81.
46. Le Page AK, Jager MM, Iwasenko JM, Scott GM, Alain S, Rawlinson WD. Clinical aspects of cytomegalovirus antiviral resistance in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1018-29.
47. Sabe N, González-Costello J, Rama I, Niubó J, Bodro M, Roca J, et al. Successful outcome of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in organ transplant recipients after conversion to mTOR inhibitors. *Transpl Int*. 2012;25:e78-82.
48. Ozaki KS, Camara NOS, Nogueira E, Pereira MG, Granato C, Melaragno C, et al. The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007;21:675-80.
49. Check B, John GT. Leflunomide for cytomegalovirus: bench to bedside. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:111-20.
50. Avery RK, Mossad SB, Poggio E, Lard M, Budev M, Bolwell B, et al. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. *Transplantation*. 2010;90:419-26.
51. Brighta PD, Gompelsa M, Donatib M, Johnston S. Successful oral treatment of ganciclovir resistant cytomegalovirus with maribavir in the context of primary immunodeficiency: First case report and review. *J Clin Virol*. 2017;87:12-6.
52. Lawrence Drew W, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol*. 2006;37:124-7.
53. Stolben S, Arms W, Renders L, Hummel J, Mühlfeld A, Stangl M, et al. Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transpl Int*. 2014;27:77-86.
54. Macesic N, Langsford D, Nicholls K, Hughes P, Gottlieb DJ, Clancy L, et al. Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *Am J Transplant*. 2015;15:827-32.