

Tratamiento de las peritonitis por hongos en diálisis peritoneal continua ambulatoria

J. C. Rodríguez Pérez, C. Plaza Toledano, L. Palop Cubillo, A. Rodríguez Pérez y O. Rodríguez Pérez

Servicio Nefrología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas.

RESUMEN

Desde enero de 1981 hasta julio de 1985, siete pacientes presentaron nueve episodios de peritonitis por hongos en nuestro programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

Este tipo de infección representó el 4,3 % de todas las peritonitis. Cinco de los episodios fueron precedidos de peritonitis por gérmenes grampositivos. En cinco ocasiones se aisló *C. albicans*, en tres *C. parapsilosis* y *T. glabrata* en una.

En dos pacientes en que el tratamiento no se acompañó de retirada inmediata del catéter, se presentó una recidiva a los quince y cuarenta y cinco días, respectivamente.

Todos los pacientes, salvo dos, fueron tratados con ketoconazol oral, 5-fluorocitosina parenteral y lavados peritoneales tras la inserción de un catéter peritoneal temporal.

Palabras clave: **DPCA. Peritonitis. Hongos.**

TREATMENT OF FUNGAL PERITONITIS ON CAPD

SUMMARY

We analyse the course and management of seven patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis with nine episodes of fungal peritonitis over fifty months.

Clinical evolution, survival and factors influencing them were evaluated.

Fungi were isolated from 4,3 % of all patients with peritonitis. Gram positive peritonitis was diagnosed in five patients before fungal infections.

The yeasts isolated were *Candida Albicans* (5/9), *Candida Parasilopsis* (3/9) and *Torula glabrata* (1/9).

Correspondencia: Dr. J. C. Rodríguez Pérez.
Servicio de Nefrología.
Hospital Nuestra Señora del Pino (Insalud).
35004 Las Palmas de Gran Canaria.

Recibido: 13-IX-85.
En forma definitiva: 13-XII-85.
Aceptado: 24-XII-85.

Two patients had a recurrence 15 and 45 days after finishing the treatment. These patients were treated without removal of the peritoneal catheter. Seven of nine patients were treated with ketoconazole in combination with 5-fluorocytosine and peritoneal lavage, after insertion of a temporary peritoneal catheter.

Key words: **CAPD. Peritonitis. Fungi.**

Introducción

Las peritonitis bacterianas siguen siendo la complicación más importante asociada a la diálisis peritoneal continua ambulatoria, siendo las más frecuentes las originadas por gérmenes grampositivos (*Estafilococos epidermidis* y *aureus*).

Las peritonitis por hongos ocurren más raramente, pero tienen una morbimortalidad más elevada¹.

Unas pautas claras han sido establecidas para el tratamiento de las primeras, ya sea mediante la administración aislada de cefalosporinas o en asociación con algún aminoglucósido. Sin embargo, son escasas las publicaciones y varias las controversias entre los diferentes grupos en cuanto al manejo terapéutico a seguir con las peritonitis fúngicas²⁻⁷.

Material y métodos

Desde enero de 1981 hasta julio de 1985, 67 pacientes se han incluido en nuestro programa de DPCA.

Todos los pacientes se encontraban en diálisis peritoneal desde al menos un mes previo al diagnóstico de peritonitis (P) por hongos. La edad media fue de 41,5 (trece-setenta) años. Todos eran portadores de catéteres peritoneales crónicos tipo Tenckhoff de una sola almohadilla (T-1) o modelo Toronto (TWH-II).

Cinco de los pacientes presentaron un episodio previo de peritonitis por gérmenes grampositivos en los dos meses anteriores a la peritonitis fúngica. De ellos, tres eran diabéticos, otro era portador de una nefropatía intersticial secundaria a litiasis coraliforme y otro presentaba un lupus eritematoso sistémico, encontrándose en tratamiento con 15 mg/día de prednisona. En todos los casos habían seguido tratamiento con cefoxitina (250 mg/litro) y tobramicina (5 mg/litro) durante diez días. En ninguno de ellos se llevó a cabo un segundo ciclo antibiótico.

El procedimiento microbiológico fue semejante en todos los casos. Una vez que el paciente comunica o acude al hospital con sintomatología abdominal y/o líquido peritoneal turbio, se toman muestras para: tinción de Gram, recuento de leucocitos y diferenciación, cultivo para aerobios, anaerobios y hongos.

Si la tinción de Gram no aporta el diagnóstico de peritonitis por hongos, se inicia tratamiento según

pauta establecida en nuestro servicio, como si de una peritonitis bacteriana se tratase. Una vez recibidos los cultivos se modificaría el tratamiento si fuera preciso.

La peritonitis por hongos fue diagnosticada ante el hallazgo de hongos en la tinción de Gram o la positividad del cultivo al menos en dos muestras de líquido de diálisis diferente.

El dializado se cultivó en medio de Saboureaud a 37° C y a 25° C durante cuarenta y ocho horas.

Se consideró la curación microbiológica del paciente cuando dos cultivos de líquido peritoneal, obtenidos a los dos y siete días de finalizado el tratamiento, fueron negativos.

Una vez resuelta la infección se implantó un nuevo catéter peritoneal crónico.

La probabilidad (Px) de que un paciente en nuestro programa desarrolle una peritonitis por hongos se calculó mediante la aplicación de la fórmula:

$$\frac{p}{n} \cdot \frac{\sum ni \times ti}{12 \times 30} = Px$$

(p = número de peritonitis; n = número de pacientes del programa; $\sum ni \times ti$ = suma del número de pacientes \times número de días de estancia en el programa de cada paciente.)

Resultados

La incidencia en nuestro centro de peritonitis por hongos ha sido el 4,3 % de todas las peritonitis en un período de seguimiento de cincuenta y cinco meses. En nuestro programa, la probabilidad de que un paciente presente una peritonitis por hongos al año se sitúa en un 3,3 %.

Los gérmenes aislados fueron en todos los casos de la especie *Candida*, siendo el género *albicans* el más frecuente, en cinco ocasiones, seguido de *parapsilosis* en tres casos, y sólo una vez se aisló *Torulopsis glabrata* (tabla I).

Una vez establecido el diagnóstico de peritonitis por hongos, en cinco pacientes se procedió a la retirada inmediata del catéter. En los dos que continuaron con el mismo catéter hubo recidiva de la infección a los días quince y cuarenta y cinco, respectiva-

Tabla I Estrategias de tratamiento en los pacientes con peritonitis por hongos

Paciente	Organismo causal	Sexo	Peritonitis previa	Etiología de IRC	Tratamiento/días	Retirada catéter	Evolución
1	<i>C. albicans</i>	V	Sí	Diabetes mellitus	Anfotericina B i.v., 25 días	Sí	Muerte por ACVA
2	<i>C. albicans</i>	H	Sí	Nefroangioesclerosis	Anfotericina B i.v. + 5-fluorocitosina (5-Fc) i.p., 25 días.	Sí	Muerte por caquexia
3	<i>C. albicans</i>	V	Sí	Diabetes mellitus	Ketoconazol v.o. + 5-Fc i.p. + i.v., 35 días.	No	
	<i>C. albicans</i>		Recidiva		Ketoconazol v.o. + 5-Fc i.p. + i.v., 35 días.	Sí	Muerte por caquexia
4	<i>Torulopsis glabrata</i>	H	No	Nefroangioesclerosis	Ketoconazol v.o. + 5-Fc i.p. + i.v., 35 días.	Sí	Curación
5	<i>C. parapsilosis</i>	V	Sí	Nefropatía intersticial	Ketoconazol v.o. + 5-Fc i.p. + i.v., 35 días.	No	
	<i>C. parapsilosis</i>		Recidiva		Ketoconazol v.o. + 5-Fc i.p. + i.v., 35 días.	Sí	Muerte: sepsis por candidas
6	<i>C. parapsilosis</i>	H	No	Diabetes mellitus	Ketoconazol v.o. + 5-Fc i.p. + i.v., 35 días.	Sí	Curación
7	<i>C. albicans</i>	H	Sí	LES	Ketoconazol v.o. + 5-Fc i.p. + i.v., 35 días.	Sí	Curación: traslado a hemodiálisis

mente, después de finalizado el tratamiento. Estos dos pacientes fueron los únicos que presentaron una tinción de Gram positiva para hongos en el momento del diagnóstico de la recidiva, confirmándose mediante la identificación en los cultivos practicados.

El paciente número 1 fue tratado solamente con anfotericina B i.v. durante veinticinco días (dosis media, 40-60 mg/día), no existiendo respuesta al tratamiento, ya que falleció por un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) antes de finalizar el ciclo terapéutico.

En el segundo caso se administró anfotericina B i.v. (40-60 mg/día) más 5-fluorocitosina i.p. (100 mg/litro), negativizándose los cultivos peritoneales; sin embargo el paciente falleció por caquexia.

En los restantes casos se utilizó una combinación de ketoconazol oral (5-10 mg/kg/día) en una sola dosis y 5-fluorocitosina i.v. e i.p. (tabla II). Con el uso de esta pauta se obtuvo la curación clínica y microbiológica en todos los pacientes, presentando dos de ellos recidiva. En estos dos casos no se había retirado previamente el catéter, falleciendo posteriormente uno por caquexia y otro de sepsis por *Candida*.

En el caso número 7, en que se consiguió la curación microbiológica, se produjo una peritonitis esclerosante, encontrándose un engrosamiento del peritoneo parietal con múltiples adherencias que encapsulaban el paquete intestinal. No se pudo practicar es-

tudio histológico. La paciente pasó a programa de hemodiálisis.

Los dos enfermos restantes continúan en DPCA.

En todos los casos de peritonitis por hongos se asoció heparina por vía intraperitoneal hasta que el líquido de diálisis fue claro.

Discusión

La peritonitis bacteriana, aunque frecuente en los pacientes en DPCA, ha visto disminuir su incidencia en los últimos años, según se ha adquirido mayor experiencia por los distintos equipos en este campo⁸⁻¹¹. Los mejores índices se sitúan alrededor de un episodio por 12,9-14 pacientes y mes de diálisis¹².

Sin embargo, se ha observado un aumento de las peritonitis causadas por otros gérmenes, como bacte-

Tabla II. Protocolo de tratamiento

1. Retirada inmediata del catéter.
2. Lavados peritoneales. Inserción catéter peritoneal temporal.
3. Fluorocitosina intraperitoneal: 100 mg/l.
4. Heparina sódica intraperitoneal: 5-10 mg/l.
5. 5-Fluorocitosina intravenosa:
40 mg/kg/2 días
30 mg/kg/2 días
15 mg/kg/31 días
6. Ketoconazol: 5-10 mg/kg/día (v. oral, una sola dosis/35 días).

roides y hongos, situándose alrededor de un 5 %¹³.

Se han reconocido algunos factores de riesgo, aunque no bien documentados; la presencia de un cuerpo extraño en el organismo (catéter), soluciones con alta concentración de glucosa, uso de esteroides, presencia de diabetes mellitus, enfermedad sistémica y anomalías de la función granulocítica^{14, 15}.

Todos los organismos aislados fueron levaduras. En cinco ocasiones se aisló *C. albicans*, que es la especie más común. En tres ocasiones, *C. parapsilosis*, especie ésta que se ha relacionado frecuentemente con la administración de soluciones de alta concentración de glucosa¹⁵. La *T. glabrata* fue la causa de infección en un solo paciente, durante su entrenamiento. Otros hongos, algunos de ellos saprofitos y otros con escaso poder patógeno, donde se incluyen *Penicillium*, *Rhodotorula rubra*, *Pityrosporum*, *Cryptococos*, *Alternaria*, *Fusarium*, *Mucor*, *Trichosporon*, *Drechslera spicifera*, han sido descritos como productores de peritonitis en DPCA^{1, 16-23}. Sin embargo, la experiencia no es amplia y no siempre se encuentra relación causa-efecto.

En cinco de nuestros siete pacientes había existido tratamiento antibiótico en los dos meses anteriores al aislamiento de hongos en el líquido peritoneal, y otro estaba sometido a tratamiento esteroideo, coincidiendo con otras descripciones.

Nos planteamos el papel que podrían jugar la diabetes mellitus y los esteroides, ya que tres de nuestros pacientes eran diabéticos, si bien dos de ellos presentaron tratamiento antibiótico previo y un tercero tuvo su primer episodio de peritonitis después de cincuenta meses de permanencia en el programa, siendo ésta por hongos.

El manejo de este tipo de infecciones no está claro, existiendo diversidad de protocolos terapéuticos y un alto índice de fracasos con las diferentes pautas empleadas. La mayoría de ellas conllevan la retirada inmediata del catéter peritoneal. Este argumento se basa en las observaciones realizadas por algunos autores sobre el posible acantonamiento en la matriz de silastic del catéter peritoneal por las diferentes especies de hongos^{20, 24-26}. Fine y cols. describen así la curación de un paciente en DPCA con una peritonitis por *Pityrosporum* con la sola retirada del catéter²¹, siendo trasladado el paciente temporalmente a hemodiálisis.

Otros, sin embargo, comunican la curación de un caso de peritonitis por *Rhodotorula rubra* tras tratamiento antifúngico. No fue necesaria la retirada del catéter¹⁷.

Johnson y cols.⁷, con una experiencia de catorce años en diálisis peritoneal, comunican que la terapéutica antifúngica debe acompañarse siempre de la retirada inmediata del catéter peritoneal, ya que el tratamiento farmacológico por sí solo no llega a erradicar la infección, pudiendo aparecer complicacio-

nes como recidivas, adherencias intestinales, etc. En nuestra experiencia, en los dos casos (3 y 5) en que no se retiró el catéter peritoneal, se presentó una recidiva a los quince y cuarenta y cinco días, respectivamente. Ambos habían presentado peritonitis bacteriana previa y habían seguido igual tratamiento antifúngico.

Otro de los aspectos en controversia en el tratamiento de las peritonitis por hongos es la práctica de lavados peritoneales tras la implantación de un catéter peritoneal temporal^{6, 7, 27, 33}, previa retirada del catéter primitivo. Nosotros somos partidarios de esta medida, ya que así evitamos la aparición de adherencias y bloqueo peritoneal. Estos lavados los mantenemos hasta conseguir la esterilización del líquido peritoneal (primer cultivo negativo).

Una vez obtenida la curación microbiológica se implanta un nuevo catéter crónico.

El tratamiento farmacológico sigue considerándose un problema en cuanto a su elección³⁰. La anfotericina B fue el primer antifúngico en utilizarse; sin embargo, su administración intravenosa no carece de riesgos y su concentración en el líquido peritoneal no alcanza niveles terapéuticos. La vía intraperitoneal ha sido asimismo abandonada por su mala tolerancia y escasa eficacia, ya que precipita en soluciones con pH ácido (5,5), inhibiendo la fagocitosis¹.

Otros autores^{2, 27, 28} han comunicado excelentes resultados en el tratamiento de las peritonitis por hongos en DPCA, tanto con la administración de 5-fluorocitosina (5-Fc) como de miconazol, solas o asociadas al ketoconazol, aunque la aparición de resistencias a las 5-Fc ha sido comunicada tras su administración aislada²⁹.

El ketoconazol es un derivado imidazólico de amplio espectro con escasa toxicidad y fácil manejo, que ha mostrado su eficacia en el tratamiento de las peritonitis por hongos en diálisis peritoneal^{3, 28}. Los escasos estudios cinéticos del fármaco en sujetos normales y urémicos aconsejan su administración en una única dosis y nunca después de la ingesta de alcalinos o de inhibidores de la secreción gástrica³¹. Sin embargo, Chapman³ y McGuire³² no encuentran diferencias en sus pacientes en la absorción intestinal del ketoconazol tras la toma de hidróxido de aluminio. Aunque no existe acuerdo sobre la dosis a administrar, los estudios farmacocinéticos realizados aconsejan dosis superiores a 400 mg/diarios^{32, 34, 35}. Slingeneyer y cols.²⁷, en 1984, comunican la escasa concentración que alcanza el ketoconazol en líquido peritoneal administrado a dosis de 200-400 mg/día, aunque éste parece ejercer una acción sinérgica con la 5-fluorocitosina. Nosotros pensamos que esta dosis debe ser función del peso corporal, ajustando su administración a 5-10 mg/kg. de peso/día.

La medición de los niveles en suero y en líquido peritoneal de ketoconazol en pacientes en DPCA con

peritonitis, tratados solamente con ketoconazol o asociado a otro antifúngico, nos podrá aportar una mayor información.

La escasa frecuencia de peritonitis por hongos nos limita el poder obtener una mayor experiencia de nuestro protocolo terapéutico.

De nuestras observaciones, y tras revisión de la literatura, creemos que ante todo episodio de peritonitis por hongos debemos:

— Retirar el catéter peritoneal de forma inmediata.

— Iniciar lo antes posible los lavados peritoneales con 5-Fc a través de un catéter peritoneal temporal.

— Mantener el ketoconazol por vía oral y la 5-Fc parenteral un período mínimo de treinta y cinco días.

Una vez resuelta la infección, debe procederse a la inserción del catéter peritoneal permanente.

Bibliografía

1. Khanna R, Oreopoulos DG, Vas S, Mc Cready W y Dombros N: Fungal peritonitis in patients undergoing chronic intermittent or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 17:291-296, 1980.
2. Kerr CM, Perfect JR, Craven PC: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Internal Med* 99:334-337, 1983.
3. Chapman JR y Warnock DW: Ketoconazole and fungal CAPD peritonitis. *Lancet* ii:510-511, 1983.
4. Fabris A, Biasioli S, Borin D, Brendolan A, Chiaramonte S, Ferlan M, Pisani E, Ronco C y La Greca G: Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: our experience and review of treatments. *Perit Dial Bull* 4:75-77, 1984.
5. Moulds M, Haper J y Thatcher G: Fungal peritonitis: complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Med J Aust* 1:88, 1981.
6. Keoch B, Carr H, Murray F, Mc Evoy M, Grant G y Keane C: Treatment of fungal peritonitis in CAPD patients using peritoneal lavage. *Perit Dial Bull* 5:67-69, 1985.
7. Johnson R, Ramsey P, Gallagher N y Ahmad S: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: Incidence, clinical features and prognosis. *Am J Nephrol* 5:169-175, 1985.
8. Mion CH y Slingeneyer A: Continuous ambulatory peritoneal dialysis: Three and a half years experience in Languedoc-Roussillon. *Nefrología* 2 (S-2):21-26, 1982.
9. Gentil MA, Pereira P, Selgas R, Conde J y cols: Peritonitis en diálisis peritoneal continua ambulatoria: estudio interhospitalario. II. Aspectos clínicos y terapéuticos. *Nefrología* 2 (S-2):77-82, 1982.
10. Gokal R: Prevention and treatment of peritonitis in CAPD: eosinophilic peritonitis. *Nefrología* 2 (S-2):83-86, 1982.
11. Maiorca R, Cantaluppi A, Cancarini GC et al: Prospective controlled trial of a Y-connector and disinfectant to prevent peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* ii:642-644, 1983.
12. Nolph K y Prowant B: A randomized multicenter clinical trial to evaluate the effects of an ultraviolet germicidal on peritonitis rate in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 5:19-24, 1985.
13. Vas SI: Microbiologic aspects of chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 23:83-92, 1983.
14. Lehrer RI: Functional aspects of a second mechanism of candidacidal activity by human neutrophils. *J Clin Invest* 51:2566-2572, 1972.
15. Plouffe JF, Brown DG, Silva J, Eck J et al: Nosocomial outbreak of *C. Parapsilosis* fungemia related to intravenous infusions. *Arch Intern Med* 137:1686-1689, 1977.
16. Wang F: Cryptococcos Peritonitis. *Perit Dial Bull* 5:78, 1985.
17. Leung A, Orange G y Henderson I: A case of *Rhodotorula Rubra* peritonitis in a CAPD patients. Successful treatment without removal of the peritoneal catheter. *Perit Dial Bull* 3:110-111, 1983.
18. Honkanen E, Vonbonsdorf M y Hortling L: *Rhodotorula* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 3:216-217, 1983.
19. Pearson J, McKinney T y Stone W: *Penicillium* peritonitis in a CAPD patient. *Perit Dial Bull* 3:20-21, 1983.
20. Locci R, Romagnoni M, Beccari M, Faiolo S, et al: Massive colonization of an indwelling catheter by *Penicillium Pinophilum* without peritonitis. *Perit Dial Bull* 4:243-245, 1984.
21. Fine A, Churchill D, Gault H y Fardy P: *Pityrosporum pachydermatis* peritonitis in a CAPD patient on long term intraperitoneal antibiotics. *Perit Dial Bull* 3:108-109, 1983.
22. Buggy B, Swartz R y Schaberg D: Eradication of *Alternaria* peritonitis with intermittent low dose amphotericin B during CAPD. *Perit Dial Bull* 4:269-270, 1984.
23. O'Sullivan FX, Stuewe BR, Lynch JM, Brandsberg JW et al: Peritonitis due to *Drechslera spicifera* complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Int Med* 94:213-214, 1981.
24. Darby RT y Kaplan AM: Fungal susceptibility of polyurethanes. *J Appl Microb* 16:900-905, 1968.
25. McNeely DJ, Vas SI, Dombros N y Oreopoulos DG: *Fusarium* peritonitis: an uncommon complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1:94-96, 1981.
26. Lukowski KI, Peters G, Finke K, Locci R y Pulverer G: Morphological observations on an indwelling peritoneal catheter infected with *Candida albicans*. *Perit Dial Bull* 3:44-45, 1983.
27. Slingeneyer A, Laroche B, Stec F, Canaud B, Beraud JJ y Mion C: Oral Ketoconazole plus intraperitoneal 5-Fluorocytosina as the sole treatment of fungal peritonitis in CAPD. *Perit Dial Bull* 4s:60, 1984.
28. Doherty D, Seth S, Bay W: Fungal peritonitis and Ketoconazole levels in CAPD patient. *Perit Dial Bull* 4s:20, 1984.
29. Bennet JE: Flucytosine. *Ann Int Med* 86:319-322, 1977.
30. Cecchin E, Demarchi S, Panarello G, et al: Chemotherapy and/or removal of the peritoneal catheter in the management of fungal peritonitis complicating CAPD. *Nephron* 40:251-252, 1985.
31. Daneshmend TK, Warnock DW, Ene MD et al: Influence of food on the pharmacokinetics of Ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemoter* 25:1-3, 1984.
32. McGuire N, Port F y Kauffman C: Ketoconazole pharmacokinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 4:199-201, 1984.
33. Carr M, Murray F, McEvoy Y, Grant G et al: Treatment of fungal peritonitis in CAPD patients using peritoneal lavage. *Perit Dial Bull* 4s:12, 1984.
34. Valainis G y Morford D: Ketoconazole levels in peritoneal fluid. *Perit Dial Bull* 5:136, 1985.
35. Johnson R, Blair A y Ahmad S: Ketoconazole in the treatment of fungal peritonitis. *Perit Dial Bull* 5:136, 1985.