



Experiencia en peritonitis fúngica en una unidad de diálisis durante diez años

P. Molina*, M. J. Puchades, M. Aparicio*, R. García Ramón y A. Miguel

Unidad de DPCA. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. *Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

RESUMEN

Las peritonitis fúngicas constituyen una causa poco frecuente de peritonitis en los pacientes en DP, pero presentan peor pronóstico y mayor mortalidad que las peritonitis bacterianas. Hasta el momento los factores predisponentes y su tratamiento no han sido establecidos. Revisamos retrospectivamente todos los casos de peritonitis fúngica aparecidos a lo largo de diez años en 218 pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria. Detectamos en total 11 episodios de peritonitis fúngica en 11 pacientes, constituyendo el 4% del total de peritonitis. Todos los casos de PF fueron producidos por *Candida species*. Como consecuencia de la peritonitis fúngica, el 36% de los pacientes fallecieron, el 55% presentaron fallo de técnica y tuvieron que cambiar a hemodiálisis periódica. Sólo un caso (9%) pudo permanecer en diálisis peritoneal. Los factores asociados con la aparición de peritonitis fúngica fueron: la presencia de antibioterapia el mes anterior al episodio de peritonitis, la edad mayor de 70 años, el descenso en los niveles plasmáticos de albúmina y una permanencia prolongada en diálisis peritoneal. El tratamiento consistió en fluconazol intraperitoneal combinado con 5-fluocitosina oral durante 4 a 6 semanas. En los últimos dos casos asociamos además caspofungina intravenosa. Dado que no existió mejoría a las 72 horas de iniciado el tratamiento, el catéter tuvo que ser retirado en todos los casos.

Palabras clave: **Diálisis peritoneal. Peritonitis fúngica.**

FUNGAL PERITONITIS EPISODES IN A PERITONEAL DIALYSIS CENTRE DURING A 10-YEAR PERIOD: A REPORT OF 11 CASES

SUMMARY

Fungal peritonitis is a rare cause of peritonitis, but it is associated to poorer prognosis and higher mortality than bacterial peritonitis. Until now, predisposing factors and treatment have not been well established. We retrospectively reviewed

Correspondencia: Pablo Molina Vila
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Dr. Peset
Avda. Gaspar Aguilar, 90
46017 Valencia
E-mail: pablolmolinavila@ono.com

all the cases of fungal peritonitis diagnosed for ten years in 218 patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. In all we detected 11 episodes of fungal peritonitis in 11 patients, that means the 4% of continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis. All the cases of fungal peritonitis were caused by Candida species. As a result of fungal peritonitis 36% of the patients died, 55% had to change to long-term hemodialysis because of failure in peritoneal dialysis technique. Only one case (9%) managed to continue peritoneal dialysis. The factors associated with the development of fungal peritonitis were: the presence of antibiotic use within 1 month before fungal peritonitis, patient older than 70 years old, low levels in albumine plasmatic and long permanence in continuous ambulatory peritoneal dialysis. The treatment consisted in intraperitoneal fluconazol combined with oral 5-flucytosine for 4 to 6 weeks. In the two last cases we associated intravenous caspofungine too. Given that no improvement was seen within 72 hours of treatment, the catheter must be removed in all the cases.

Key words: **Peritoneal dialysis. Fungal peritonitis.**

INTRODUCCIÓN

La peritonitis continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes de la diálisis peritoneal (DP). La reducción en el transporte de solutos y en la ultrafiltración que puede aparecer como consecuencia del daño peritoneal constituye uno de los principales motivos de fallo de técnica y salida de programa en estos pacientes (5,8%-16,4%)¹⁻⁴. Las peritonitis fúngicas (PF) suponen algo menos del 10% de las peritonitis pero presentan peor pronóstico (un 40% de las PF presentan fallo de la técnica y paso a hemodiálisis) y mayor mortalidad (5-40%) que las peritonitis bacterianas⁵⁻⁹. *Candida sp*, especialmente *C. albicans*, es el germen aislado con mayor frecuencia. Clínicamente son indistinguibles de las peritonitis bacterianas, por lo que el diagnóstico se basa en la tinción de Gram (sensibilidad alrededor del 20%-30%^{6,7}) y el cultivo en medios específicos.

Los factores de riesgo para su aparición y el tratamiento no están bien establecidos. La antibioterapia previa, la edad avanzada, la presencia de diabetes mellitus o inmunosupresión o incluso las altas temperaturas son algunas de las situaciones que se han sugerido como predictoras de su aparición^{5,7,10-15}. El tratamiento de las PF es difícil porque el hongo forma un biofilm en la superficie del catéter que disminuye la penetración de los antimicóticos. Aunque la retirada del catéter habitualmente es necesaria, el momento más adecuado no se conoce. Las guías actuales¹⁶ recomiendan iniciar tratamiento precoz con fluocitosina y fluconazol durante 4 a 6 semanas y retirar el catéter si no existe mejoría a los 4-7 días

de iniciado el tratamiento. Algunos autores sugieren la retirada precoz en las primeras 24 horas⁵. Otros incluso retiran el catéter sin asociar tratamiento antifúngico⁹.

Los factores pronósticos de la PF tampoco están bien establecidos. La presencia de íleo y dolor abdominal, y el mantenimiento del catéter parecen asociarse a mayor mortalidad⁵. El uso de antibióticos los 3 meses previos al episodio y también el íleo y dolor abdominal pueden ser predictores de fallo de la técnica⁵. La presencia de ciertos gérmenes (*C. parapsilosis*) puede ser también un factor de mal pronóstico¹⁷.

El objetivo de este trabajo es determinar las características clínico-analíticas de todos los pacientes incluidos en una unidad de DP que han presentado algún episodio de PF, describir su evolución e intentar determinar los factores asociados con su aparición.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo desde enero de 1993 a noviembre de 2003. Un total de 218 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) iniciaron programa de DP en nuestra unidad: 131 varones y 87 mujeres, con una edad promedio de 55,68 años (18-87 años). La permanencia media ha sido de 25,73 meses (1-102 meses) y la experiencia acumulada de 56,10 meses.

Las causas de la IRC han sido las habituales: 45 pacientes presentaban una glomerulopatía (21%), en 41 la causa no era conocida (19%), 38 pacientes

con diabetes (17%), 37 pacientes con enfermedad vascular (17%), 34 pacientes con nefropatía intersticial (16%), 11 pacientes con poliquistosis y otros 12 con causas diversas.

Durante los 10 años de seguimiento 42 continúan en programa de DP. De los 176 que finalizaron el programa, 69 fueron *exitus*, 50 recibieron un trasplante renal, 38 presentaron fallo de la técnica y pasaron a hemodiálisis (18 de ellos tras peritonitis), cinco recuperaron función renal, tres cesaron el tratamiento, y 11 abandonaron el programa por causas diversas.

Durante los 10 años del estudio se registraron en una base de datos todos los datos clínicos, antropométricos, analíticos y dialíticos de todos los pacientes así como cualquier incidencia. Nuestro criterio diagnóstico para peritonitis fúngica fue la presencia en el efluente peritoneal de 100 o más leucocitos por microlitro (con al menos el 50% de polimorfonucleares) y aislamiento del hongo en cultivo.

Desde enero de 1993 hasta noviembre de 2002 nuestro protocolo de tratamiento de las PF consistió en fluconazol intraperitoneal (200 mg al día) asociado a 5-fluocitosina oral (dosis inicial de 2g, seguida de 1 g/24 h) durante 46 semanas y hasta la resolución del cuadro clínico. A partir de diciembre de 2002 el protocolo asoció además caspofungina intravenosa (dosis inicial de 70 mg, seguida de 50 mg/24). El catéter de diálisis era retirado si no existía mejoría clínica a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento.

Se han comparado las características de los pacientes que han presentado algún episodio de PF y los que no lo han hecho. Para la comparación de medias se ha utilizado la U de Mann-Whitney y para la de porcentajes el test Chi².

RESULTADOS

Entre los 218 pacientes que recibieron tratamiento en la Unidad a lo largo de 10 años, aparecieron 263 episodios de peritonitis, de las cuales 11 fueron fúngicas (constituyendo el 4,18% de todas las peritonitis). Las características demográficas y clínicas de estos pacientes se recogen en la tabla I. La tasa de peritonitis promedio en estos 10 años fue de fue de 0,52 episodios por paciente y año para el grupo de enfermos sin PF mientras que fue de 1,17 para los pacientes con PF (p < 0,05). Los pacientes que desarrollaron PF en general eran más mayores (un 45% eran mayores de 70 años frente a un 23% en los que no presentaron PF, p < 0,05) y llevaban más tiempo de permanencia en programa de DPCA (media de 37,45 meses vs 24,95, p < 0,05). No observamos diferencias entre ambos grupos en cuanto al sexo, la etiología de la insuficiencia renal ni la comorbilidad cardiovascular.

Seis de los once episodios de PF ocurrieron un mes después de tratamiento antibiótico (en cinco casos el antibiótico fue prescrito por una peritonitis bacteriana). Las tasa de PF fue similar en todas las estaciones del año.

Tabla I. Características demográficas de los pacientes con y sin episodios de PF

Características	Pacientes con PF (n = 11)	Paciente sin PF (n = 207)	p
Sexo (hombres/mujeres)	5/6	123/84	n.s.
Edad años	60,64 (31-76)	55,57 (18-87)	n.s.
Edad ≥ 70 años	5 (45%)	48 (23%)	< 0,05
Permanencia en DP (meses)	37,45 (2-85)	24,95 (1-102)	< 0,05
Tasa de peritonitis (nº casos/paciente año)	1,17	0,52	< 0,05
Causa de la insuficiencia renal			n.s.
Vasculares	3	34	
Glomerulopatías	2	43	
Diabetes mellitus	1	39	
Nefropatía túbulo-intersticial	1	32	
Poliquistosis	0	13	
Otras	1	7	
No filiada	3	39	
Comorbilidad cardiovascular			n.s.
Arritmia	1	21	
Cardiopatía isquémica	4	58	
Diabetes mellitus	1	49	
Vasculopatía cerebral	1	7	
Vasculopatía periférica	1	14	

Abreviaturas: DP, diálisis peritoneal; PF, peritonitis fúngica.

Entre los datos analíticos que podrían ser predictores de aparición de un episodio de PF el único que presentó significación fue la albúmina plasmática. Los pacientes que desarrollaron PF partían de una albuminemia de $4,02 \pm 0,50$ g/dL al iniciar programa de DP, descendiendo hasta $3,32 \pm 0,47$ g/dL en el mes previo al desarrollo de PF ($p < 0,01$).

Candida fue el hongo aislado en todos los casos de PF. *Candida* sp. en siete pacientes, *C. albicans* en dos, y *C. parapsilosis* y *C. famata* en uno. Los 11 pacientes con PF presentaron dolor abdominal, deterioro del estado general y efluente turbio. Todos fueron ingresados.

Nueve de los pacientes recibieron tratamiento con fluconazol intraperitoneal más 5 flucocitosina oral, mientras que los dos últimos recibieron además caspofungina intravenosa. Todos los pacientes precisaron retirada del catéter de diálisis por persistencia de la sintomatología tras 72 horas de tratamiento. La evolución aparece en la tabla II. Cuatro pacientes fueron *exitus letalis*, seis presentaron fallo de técnica y fueron convertidos a hemodiálisis mientras que sólo un paciente pudo permanecer en DPCA tras resolverse el cuadro e implantarse un nuevo catéter.

DISCUSIÓN

En los últimos 10 años, un 4,18% de todas las peritonitis de nuestra unidad fueron producidas por hongos. Una incidencia similar a la de otros grupos, que va del 3,2% al 15%^{5, 8, 12}. *Candida* sp. es el hongo aislado con mayor frecuencia. A diferencia de otros grupos, nosotros no hemos tenido ningún caso de PF producida por otro género de hongos.

El tratamiento antibiótico previo constituye el factor predisponente más importante para la aparición de PF en pacientes en programa de DP, presente

hasta en un 64,8% de los casos según distintas series^{5, 7, 10-13}. La mayoría de veces los antibióticos son administrados por una peritonitis bacteriana previa. En nuestro grupo de pacientes un 54% asociaba tratamiento antibiótico en el mes previo, en un 83% de los casos pautado por una peritonitis bacteriana. Esta asociación entre la aparición de PF y el uso de antimicrobianos puede ser debida al sobrecrecimiento de hongos tras la destrucción bacteriana selectiva y a la inflamación del peritoneo que lo haría más susceptible a la invasión fúngica. En estas situaciones podría ser útil el tratamiento profiláctico con fluconazol o nistatina. Aunque no se recomienda realizar de manera rutinaria, la profilaxis debería considerarse en pacientes con elevado riesgo de infección (antibioterapia prolongada, peritonitis de repetición, VIH...) dada la buena experiencia de algunos centros¹⁸.

Otros factores asociados con la aparición de PF señalados en la literatura han sido la inmunosupresión^{7, 12}, la presencia de diabetes mellitus¹⁹, una mayor tasa de peritonitis previa^{12, 15} y la edad avanzada¹⁵. Nosotros sólo hemos encontrado asociación significativa con la edad avanzada y con la presencia de una mayor tasa de peritonitis (algo más del doble). En otras palabras, las PF no suelen constituir el primer episodio de peritonitis en un paciente en DP. En nuestros pacientes que han desarrollado PF hemos observado además mayor permanencia media en DP y descenso en los niveles de albúmina en el mes previo al episodio. Esta última asociación entre hipoalbuminemia y aparición de PF no ha sido reportada previamente por la literatura y podría explicarse por varios factores. En primer lugar por la malnutrición e inflamación asociada a la insuficiencia renal. En segundo lugar por la sobrecarga de volumen secundaria a una reducción real del peso seco junto a un déficit de la ultrafiltración en el seno de

Tabla II. Pacientes y tratamiento en 11 episodios de peritonitis fúngica

N.º paciente	Edad	Sexo	Antibioterapia	Peritonitis	Tratamiento inicial	Retirada	Evolución
1	57	M	+	1	Flu+5-F	+	E
2	75	V	-	2	Flu+5-F	+	E
3	37	V	+	6	Flu+5-F	+	HD
4	77	M	+	7	Flu+5-F	+	E
5	72	V	-	1	Flu+5-F	+	E
6	70	M	+	2	Flu+S-F	+	HD
7	55	M	+	1	Flu+5-F	+	DP
8	66	V	+	4	Flu+5-F	+	HD
9	77	M	+	4	Flu+5-F	+	HD
10	33	M	+	1	Flu+5-F+Casp	+	HD
11	64	V	-	0	Flu+5-F+Casp	+	HD

Abreviaturas: Casp, Caspofungina intravenosa; DP, diálisis peritoneal; E, exitus; Flu, Fluconazol oral; 5-F, 5-fluocitosina oral; HD, hemodiálisis; M, mujer; V, varón.

la peritonitis. Por último podría deberse al incremento en la pérdida peritoneal de proteínas que se produce en las mismas. No hemos encontrado relación con otros parámetros nutricionales como la prealbúmina ni la transferrina, probablemente por el reducido número de casos de nuestra serie. Tampoco hemos encontrado asociación significativa con el Kt/N peritoneal ni con la función renal residual, ni con los niveles de β_2 microglobulina.

Los signos y síntomas no se diferencian de la peritonitis bacteriana, siendo constantes el dolor abdominal, la turbidez del efluente peritoneal y el gran deterioro del estado general que motivó el ingreso de todos nuestros pacientes.

El tratamiento de la PF no está bien establecido. Las recomendaciones se basan en los resultados de pequeñas series de pacientes. Se desconoce el papel que pueda tener los distintos tipos de antifúngicos, la vía de administración, la dosis y la combinación de los mismos. Nuestro protocolo actual incluye la combinación de dos antifúngicos, uno por vía peritoneal y otro por vía sistémica y la retirada precoz aunque no inmediata del catéter. Sin embargo la retirada del catéter fue obligada en todos nuestros pacientes por persistencia del cuadro clínico a las 72 horas de iniciado el tratamiento. Dado que el catéter constituye un lugar para la colonización microbiana, parece lógico retirarlo precozmente. En algún grupo⁹ incluso se recomienda la retirada inmediata del catéter asociando o no antifúngicos, con resultados similares. No obstante el número de pacientes de dicho estudio es reducido. En cuanto a la reinsertión de un nuevo catéter peritoneal, en general se recomienda realizarla al menos dos semanas tras la resolución del episodio. Una reinsertión inmediata del nuevo catéter supondría un elevado riesgo de colonización del mismo¹². En nuestra serie sólo en un caso se reinsertó el catéter peritoneal, y fue varias semanas después de la curación de la PF.

El empleo de nuevos y potentes antifúngicos como caspofungina y voriconazol debe plantearse en caso de fracaso de la terapia convencional o agravamiento del paciente²⁰. Por estos motivos dos de nuestros pacientes recibieron tratamiento con caspofungina, siendo los resultados poco satisfactorios. La peritonitis fue resuelta, pero en los dos casos el catéter tuvo que ser retirado y ambos fueron transferidos definitivamente a hemodiálisis. Existe una experiencia muy limitada en el uso de estos agentes en pacientes en DPCA²¹.

La evolución de nuestros pacientes fue similar a la de otros grupos. La PF es un tipo de peritonitis poco frecuente pero presentan peor pronóstico (un 40% de las PF presentan fallo de la técnica y paso a hemodiálisis) y mayor mortalidad (5-40%^{5-9,12}). En

nuestra serie el índice de mortalidad fue del 36% y el de fallo de técnica del 55%.

Concluimos que las PF son un tipo poco frecuente pero grave de peritonitis en pacientes en programa de DP, asociada a elevados índices de morbilidad y mortalidad y de fallo de técnica. Los signos y síntomas son similares a los del resto de peritonitis. Muchos de estos pacientes han recibido tratamiento antibiótico previamente y han presentado episodios previos de peritonitis. Otros factores de riesgo menos establecidos son las situaciones de inmunosupresión como edad avanzada, la malnutrición y un tiempo de permanecía en programa de DP prolongado. La infección fúngica es difícil de erradicar y precisa la retirada de catéter en la mayoría de casos. Nosotros creemos que se puede intentar tratamiento antibiótico inicialmente, pero si no se aclara el líquido en 72 horas hay que retirar el catéter. El tratamiento antifúngico debe ser prolongado (2-6 semanas) y mientras mantener al paciente en hemodiálisis. Se puede valorar implantar un nuevo catéter al menos dos semanas tras la retirada precoz del catéter, y siempre que la evolución clínica haya sido favorable.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez A y cols.: Survival on chronic peritoneal dialysis. Have results improved in the 90's? *Pent Dial Int* (Supl. 1), 16: S410-413, 1996.
- Miguel A, García R, Torregrosa I: Morbimortalidad en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA): siete años de experiencia. *Nefrología* 3: 233-240, 1997.
- Korbert SM y cols.: A retrospective assessment of risk factors for peritonitis among an urban CAPD population. *Pent Dial Int* 13: 126-131, 1993.
- Maiorca R y cols.: A multi-center selection comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Pent Dial Int* 11 (2): 118-127, 1991.
- Wang, AYM y cols.: Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis* 36: 1183-1192, 2000.
- Bibashi E y cols.: Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis during an 11-year period: report of 46 cases. *Clin Infect Dis* 36: 927-931, 2003.
- Michel C y cols.: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 14: 113-120, 1994.
- Chan TM y cols.: Treatment of fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis with oral fluconazole: a series of 21 patients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 539-542, 1994.
- Nagappan R y cols.: Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis—the Auckland experience. *Am J Kidney Dis* 5: 492-496, 1992.
- The Turkish Multicenter Peritoneal Dialysis Study Group (TULIP) The rate, risk factors, and outcome of fungal peritonitis in CAPD patients experience in Turkey. *Pent Dial Int* 20: 338-341, 2000.
- Lo WK y cols.: Fungal peritonitis—current status 1998. *Perit Dial Int* 19 (Supl. 2): 286-290, 1999.

P. MOLINA y cols.

12. Goldie SJ y cols.: Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1: 86-91, 1996.
13. Lo WK y cols.: A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for *Candida* peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 28: 549-552, 1996.
14. Troidle L y cols.: Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: a review and current concepts. *Seminars in Dialysis* 6: 428-437, 2003.
15. Bordes A y cols.: Predisposing and prognostic factors of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 15: 275-276, 1995.
16. Keane, WF y cols.: Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Pert Dial Int* 4: 396-411, 2000.
17. Wong PN y cols.: A retrospective study of seven cases of *Candida Parapsilosis* peritonitis in CAPD patients: the therapeutic implications. *Perit Dial Int* 20: 76-79, 2000.
18. Zaruba K, Peters J, Jungbluth H: Successful prophylaxis for fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: six years' experience. *Am J Kidney Dis* 17 (1): 43-46, 1991.
19. García-Martos P y cols.: Peritonitis fúngica en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) *Enf Inf Microbiol Clin* 9: 48-50, 1991.
20. Selgas R, Cirugeda A, Sansone G: Peritonitis fúngicas en diálisis peritoneal las nuevas soluciones pueden ser una esperanza. *Nefrología* XXIII (4): 298-299, 2003.
21. Madariaga MG, Tenorio A, Proia L: Trichosporon inkin peritonitis treated with caspofungin. *J Clin Microbiol* 41 (12): 5827-5829, 2001.