

Peritonitis fúngica en diálisis peritoneal continua ambulatoria

J. C. Rodríguez Pérez, N. Vega, C. Plaza, A. Fernández, P. Santamaría * y L. Palop

Servicios de Nefrología y * Anatomía Patológica del Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Analizamos la clínica, tratamiento y evolución de 17 episodios de peritonitis fúngicas en 14 pacientes de nuestro programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria.

*Este tipo de infección representó el 5,8 % de todas las peritonitis entre enero de 1981 y octubre de 1987. En siete ocasiones se aisló *Candida albicans*, en seis *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* en dos, *Torulopsis glabrata* en una y *Trichosporon beigelii* en una.*

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

FUNGAL PERITONITIS IN CAPD

SUMMARY

We analyze the course and management of seventeen episodes of fungal peritonitis in fourteen patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis.

Fungi were isolated from 5.8 % of all patients with peritonitis between January 1981 and October 1987.

*The yeasts isolated were *C. Albicans* (7/17), *C. Parapsilosis* (6/17), *C. Tropicalis* (2/17), *Torulopsis Glabrata* (1/17) and *Trichosporon Beigelii* (1/17).*

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

Introducción

En 1987 se ha cumplido un decenio de utilización de la DPCA en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Su papel ha quedado claramente definido como una opción más en el tratamiento sustitutivo, siendo actualmente las tasas de supervivencia del paciente y de la técnica similares a las conseguidas con la hemodiálisis.

Aproximadamente el 12 % de los pacientes en diálisis utilizan esta técnica, lo que correspondería a una cifra de 32.000 en todo el mundo. Sin embargo, la DPCA continúa planteando tres problemas funda-

mentales: 1) los derivados del catéter, 2) la viabilidad a largo plazo del peritoneo como membrana dializante y 3) las peritonitis.

Estas últimas siguen siendo probablemente las complicaciones más serias del paciente en DPCA. La mayor parte de estas infecciones (50-70 %) son causadas por gérmenes gram + (*E. epidermidis* y *Aureus*). Las ocasionadas por gram - representan el 15-20 %. Las peritonitis fúngicas son menos frecuentes (5-6 %), pero presentan un grave problema debido a su alta morbilidad y a los problemas terapéuticos que plantean, siendo la incidencia de abandono de la técnica muy elevada (70-100 %), según las series¹⁻³.

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

Pacientes y métodos

Hasta octubre de 1987 se han incluido 112 pacientes en nuestra unidad de DPCA. Todos eran portadores de catéteres peritoneales crónicos Tenckhoff-II y Toronto (TWH-II).

Catorce pacientes (seis varones y ocho hembras) desarrollaron 17 episodios de peritonitis fúngicas. Su edad media era de $50,5 \pm 16,8$ años (rango, catorce-sesenta y ocho) y su tiempo medio en programa de $27,3 \pm 19,7$ meses (rango, uno-sesenta y cuatro). La etiología de la IRCT fue: nefropatía diabética (tres), nefroangiosclerosis (dos), nefropatía lúpica en tratamiento con prednisona (uno), nefropatía intersticial (tres), glomerulonefritis crónica (dos), poliquistosis renal del adulto (uno), no filiada (uno), tuberculosis renal binefrectomizada (uno).

Sólo seis pacientes (1, 2, 3, 5, 7 y 12) habían presentado un episodio previo de peritonitis por gérmenes gram + y en el resto fueron episodios de peritonitis «de novo».

Se estableció el diagnóstico de peritonitis fúngica cuando se identificaron levaduras o micelios en al menos dos muestras de dializado tomadas en días diferentes. Los hongos fueron identificados por las técnicas de rutina del laboratorio tinción de Gram, cultivo en placa de agar-sangre y en medio de Sabouraud a 37° y a 25° C durante cuarenta y ocho horas.

En el paciente 14 se realizó tinción de Grocott (plata-metenamina) del líquido peritoneal. Se practicó biopsia de peritoneo parietal para estudio histopa-

tológico (hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff [PAS] y Grocott).

Sólo en seis ocasiones se analizó la sensibilidad de los hongos al miconazol, ketoconazol, 5-fluorocitosina y anfotericina B.

Resultados

Se han diagnosticado 291 episodios de peritonitis desde enero de 1981 hasta octubre de 1987, lo que representa un episodio por cada 8,4 pacientes/mes. El 5,8 % han sido causadas por hongos.

Clínica

Dos pacientes (4 y 10) se encontraban ingresados en el hospital por otras causas cuando se diagnosticó el episodio de peritonitis fúngica. El resto acudió al hospital por presentar dolor abdominal y líquido turbio. En siete de ellos se objetivó hipertemia superior a 38° C, náuseas y/o vómitos. Ninguno de ellos había presentado o presentaba problemas relacionados con el catéter peritoneal.

La tinción Gram fue diagnóstica en cuatro casos (tres de los cuales fueron recidivas). El intervalo de tiempo entre el comienzo de los síntomas y la identificación del hongo en el cultivo fue de tres días. Se identificó *Candida albicans* (seis pacientes, uno de ellos presentó una recidiva a los quince días de haber finalizado el tratamiento), *Candida parapsilosis* (cuatro pacientes, dos de ellos presentaron una recidiva a



Fig. 1.—*Trichosporon beigelii*. (Tinción plata-metenamina de Grocott del líquido de diálisis. $\times 100$.)

los cuarenta y cinco y cincuenta y cinco días de haber finalizado el tratamiento), *Candida tropicalis* (dos pacientes), *Torulopsis glabrata* (un paciente) y *Trichosporon beigelii* (un paciente). Sólo en un paciente (caso 5) se llegó a aislar el hongo en la sangre. La tinción de Grocott puso de manifiesto el *Trichosporon B.* en el paciente 14 (fig. 1).

El estudio histopatológico puso de manifiesto un importante engrosamiento del peritoneo, observándose

en su vertiente externa un área de fibrosis en banda en la que se identificaban abundantes estructuras esporuladas y filamentosas, positivas con técnicas de PAS y Grocott, que correspondían a hongos, y se acompañaba de un infiltrado inflamatorio moderado constituido predominantemente por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. En la superficie se observan pequeños acúmulos de fibrina con desaparición del revestimiento mesotelial (figs. 2 y 3).

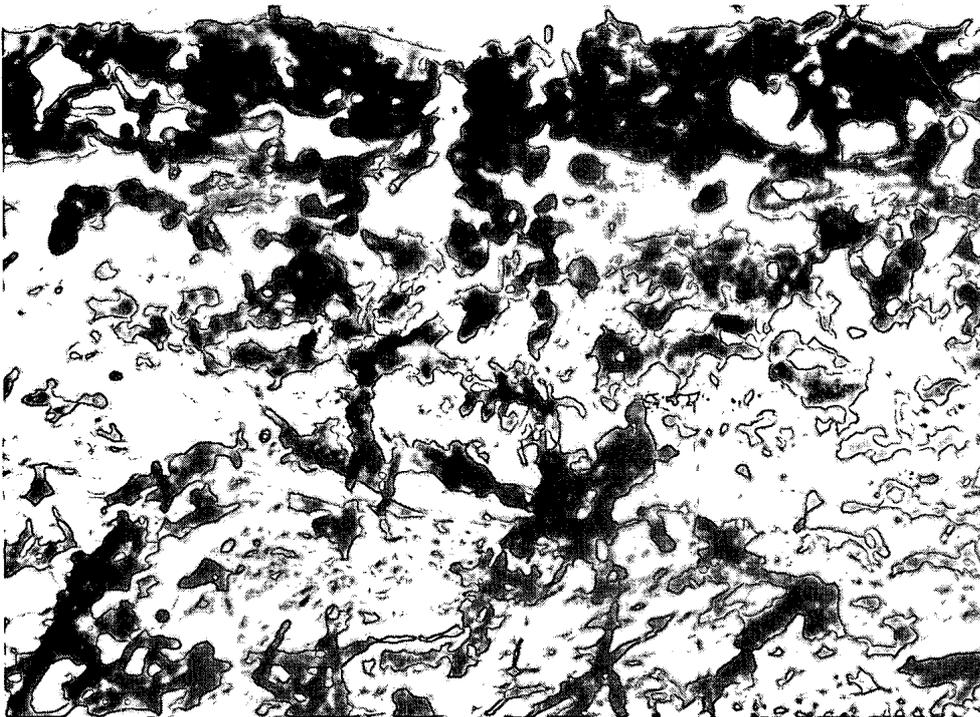


Fig. 2.—Estructuras esporuladas y filamentosas que corresponden a hongos incluidas en la membrana peritoneal. (Metenamina-plata de Grocott. $\times 20$.)

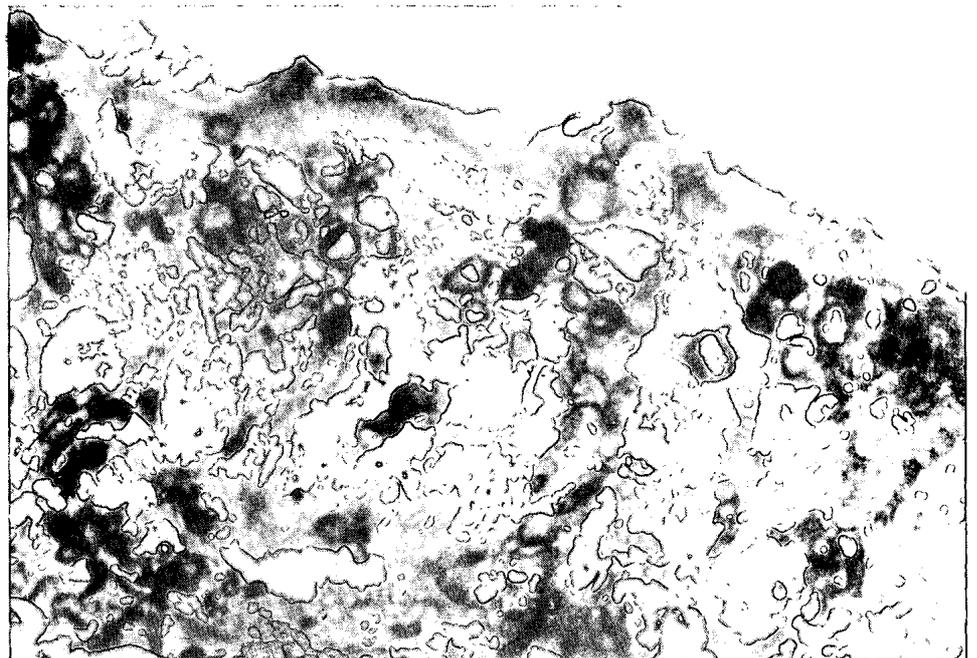


Fig. 3.—La misma imagen que la figura 2, con tinción de PAS ($\times 40$).

Tratamiento

En todos los pacientes, salvo en el 3 y 5, se retiró el catéter peritoneal crónico y se reimplantó uno temporal al conocerse el microorganismo responsable de la peritonitis. Todos los pacientes se mantuvieron en diálisis peritoneal intermitente (DPI) hasta finalizar el ciclo de tratamiento.

La aparición de una recidiva en los pacientes 3 y 5 obligó posteriormente a la retirada del catéter. En el paciente 8 se presentó una recidiva tras la negativa de éste a un segundo reimplante, manteniéndose con el mismo catéter que se había implantado a las veinticuatro horas del diagnóstico.

Seis pacientes precisaron hemodiálisis-ultrafiltración temporalmente (6, 7, 8, 11, 12 y 14). Se administraron antifúngicos a todos los pacientes durante los 17 episodios de peritonitis. En 12 pacientes se siguió el siguiente protocolo de tratamiento:

- 5-fluorocitosina i.v. (35 mg/kg/dos días, 30 mg/kg/dos días y 15 mg/kg/treinta y un días).
- 5-fluorocitosina i.p. (100 mg/l.).
- Heparina i.p. (10 mg/l.), y
- Ketoconazol oral (5-10 mg/kg/día en una sola dosis), durante treinta y cinco días.

Los agentes utilizados, vías de administración, duración y evolución se muestran en la tabla I.

En sólo un paciente (caso 14) empleamos miconazol por vía intraperitoneal.

Ante una recidiva se inició de nuevo el tratamiento previamente establecido. La duración del tratamiento se estimó en treinta y cinco días. En todos los casos

se asoció heparina por vía intraperitoneal hasta que el líquido de diálisis fue claro.

Evolución

Los pacientes 1, 9, 12 y 13 fallecieron antes de finalizar el tratamiento establecido por causas no relacionadas directamente con la peritonitis (dos ACV, uno IAM, uno muerte súbita). Un paciente (caso 5) falleció durante el tratamiento de una recidiva de su peritonitis por una sepsis (hemocultivos positivos a *C. Parapsilosis*). La desnutrición y caquexia fue responsable de la muerte en dos pacientes (2 y 3). Cuatro pacientes fueron transferidos a hemodiálisis, tres por bloqueo peritoneal secundario a la probable formación de adherencias peritoneales (casos 7, 10 y 14) y uno (caso 8) por decisión propia.

Los pacientes 4, 6 y 11 pudieron continuar en el programa de DPCA sin complicaciones.

Discusión

A medida que se extienden los programas de DPCA, simultáneamente asistimos a un incremento en el número de peritonitis por gérmenes no habituales, como bacteroides, virus, hongos, etc. Los hongos, gérmenes habitualmente no patógenos para el hombre sano, pueden causar una enfermedad grave en el paciente en DPCA. Se han barajado múltiples factores predisponentes: tipo de enfermedad (diabetes, mieloma, etc.), uso de corticosteroides, trata-

Tabla I. Duración del tratamiento antifúngico (días)

Paciente	MAZOL		5-FSINA		KAZOL oral	ANFO-B		Retirada catéter	Evolución
	i.p.	i.v.	i.p.	i.v.		i.p.	i.v.		
1. F. C. R.	—	—	—	—	—	—	25	Sí	+ ACV
2. S. S. M.	—	—	25	—	—	—	25	Sí	+ Caquexia
3. M. M. S.	—	—	35	35	35	—	—	No	Recidiva
3. (i) »	—	—	20	20	20	—	—	Sí	+ Caquexia
4. L. D.	—	—	35	35	35	—	—	Sí	Curación
5. M. R. G.	—	—	35	35	35	—	—	No	Recidiva
5. (i) »	—	—	18	18	18	—	10	Sí	+ Sepsis Candida
6. A. D. Q.	—	—	35	35	35	—	—	Sí	Curación
7. J. L. P.	—	—	35	35	35	—	—	Sí	HD
8. R. C. M.	—	—	35	35	35	—	—	Sí *	Recidiva
8. (i) »	—	—	35	35	35	—	—	No	Curación
9. J. R. M.	—	—	35	35	35	—	—	Sí	HD decisión propia
10. J. A. S.	—	—	35	35	35	—	—	Sí	+ Caquexia
11. S. M. O.	—	—	35	35	35	—	—	Sí	HD
12. L. N. B.	—	—	35	35	35	—	—	Sí	Curación
13. M. M. D.	—	—	35	35	35	—	15	Sí	+ ? (muerte súbita)
14. F. A. P.	20	—	35	35	45	—	20	Sí	+ IAM HD

MAZOL: Miconazol; 5-FSINA: 5-fluorocitosina; KAZOL: Ketoconazol; ANFO-B: Anfotericina B; i.p.: Intraperitoneal; i.v.: Intravenosa; *: Negativa a un segundo reimplante del catéter; †: Muerte; HD: Hemodiálisis; ACV: Accidente cerebrovascular; IAM: Infarto agudo de miocardio; ?: Causa desconocida.

miento con soluciones de alta concentración de glucosa, presencia de cuerpos extraños (catéter peritoneal) y alteración de la flora por tratamiento antibiótico de larga duración^{4, 5}.

La presentación clínica de este tipo de peritonitis en nuestros pacientes fue similar a la de las peritonitis bacterianas. En seis de ellos había antecedentes de tratamiento antibiótico en el mes anterior al diagnóstico de peritonitis fúngica. Sin embargo, todos habían recibido antibióticos por vía intraperitoneal desde la presentación clínica hasta la identificación del hongo en el dializado (2,5-3,0 días); esta práctica por el momento es inevitable.

Los estudios utilizados hasta ahora del líquido de diálisis, como la tinción de Gram o cultivos en agar dextrosa de Sabouraud, no son lo suficientemente rápidos para el establecimiento de un diagnóstico precoz. Sólo en cuatro pacientes (de los que tres presentaban una recidiva de su peritonitis fúngica) se observaron los hongos con la tinción de Gram.

La inclusión de la tinción de Grocott del dializado en el protocolo diagnóstico del paciente con peritonitis en diálisis peritoneal, podría reducir el intervalo «presentación-diagnóstico», evitando la instauración tardía del tratamiento específico y disminuyendo la morbimortalidad de este tipo de peritonitis.

Las controversias en el manejo de este tipo de peritonitis se centran en la retirada o no del catéter peritoneal, antifúngicos a utilizar y vías de administración^{1, 3, 5-11}.

Retirada del catéter peritoneal

La microscopía electrónica ha confirmado las observaciones iniciales de la colonización por hongos del catéter peritoneal en aquellos pacientes que han tenido una peritonitis fúngica¹²⁻¹⁴. Por esta razón, la mayoría de los grupos incluyen en su protocolo terapéutico la retirada del catéter peritoneal. La retirada de éste como única medida puede provocar la formación de adherencias peritoneales y posteriormente bloqueo peritoneal.

Nosotros retiramos el catéter peritoneal en el momento del diagnóstico en todos los casos salvo en dos. Al igual que otros autores¹⁴, somos partidarios de la retirada del catéter peritoneal e implantación de uno temporal cada siete-doce días, practicando lavados peritoneales hasta la desaparición de la turbidez y esterilización del líquido peritoneal. Una vez conseguido esto, insertamos un nuevo catéter crónico.

Administración de antifúngicos

La curación microbiológica ha sido comunicada tras el uso de miconazol¹⁵, 5-fluorocitosina^{2, 16, 17}, ketoconazol^{2, 5, 17} y anfotericina B¹⁸, solos o asociados dos o más fármacos.

La selección del agente antifúngico y su vía de ad-

ministración plantea dudas. La anfotericina B fue el primer antifúngico en utilizarse; sin embargo, su administración no carece de riesgos y su concentración en el líquido peritoneal no alcanza niveles terapéuticos. La vía intraperitoneal es mal tolerada y precipita en soluciones de pH ácido como el líquido de diálisis, por lo que nosotros limitamos su uso a situaciones de resistencia o intolerancia a otros antifúngicos. Nuestros dos primeros pacientes fueron tratados con este fármaco solo y asociado a 5-fluorocitosina. Ambos fallecieron por otras causas antes de finalizar el tratamiento. La crítica situación y la escasa respuesta inicial al tratamiento de los pacientes 13 y 14 nos obligó asimismo a la administración de anfotericina B intravenosa. Los resultados en ambos casos no fueron favorables.

El miconazol es bien tolerado, sin embargo, existe un alto índice de resistencias a este agente, sobre todo cuando se administra como único antifúngico. Su administración intraperitoneal ha sido recomendada por Johnson y cols.¹ asociado a ketoconazol por vía oral. Nosotros lo hemos administrado en una sola ocasión y carecemos de experiencia.

La 5-fluorocitosina es un antifúngico bien tolerado, se excreta por vía renal y es aclarado por la diálisis. Se ha comunicado ocasionalmente la toxicidad hepática, gastrointestinal y medular de este fármaco; sin embargo, suele ser leve y desaparece con la suspensión del mismo. Su administración oral o intravenosa consigue niveles terapéuticos en el líquido peritoneal¹⁶. La resistencia a esta droga se desarrolla a los pocos días de su administración, por lo que se aconseja su asociación a otro antifúngico. Su administración por vía intraperitoneal se ha considerado eficaz en el tratamiento de las peritonitis fúngicas¹⁹.

El ketoconazol es un derivado imidazólico con escasa toxicidad y fácil manejo que ha mostrado su eficacia en el tratamiento de las peritonitis por hongos en diálisis peritoneal; sin embargo, su absorción intestinal parece verse alterada por la administración conjunta de hidróxido de aluminio²⁰. Nosotros⁷ hemos aconsejado dosis de 5-10 mg/kg/día superiores a las recomendadas^{1, 14}.

En 12 de nuestros pacientes hemos utilizado la asociación 5-fluorocitosina y ketoconazol. La morbimortalidad presentada es semejante a la de otros autores con las diferentes pautas de tratamiento^{1, 3, 5, 6, 11}.

En nuestra opinión la mejor estrategia en el tratamiento de las peritonitis fúngicas es evitar tenerlas. Debemos disminuir su incidencia mediante el establecimiento de una política antibiótica más «lógica y adecuada» y adopción de criterios más agresivos, como la retirada del catéter peritoneal en el tratamiento de las recidivas y/o recurrencias de las peritonitis bacterianas, evitando así los ciclos prolongados de antibióticos.

Ante una peritonitis fúngica ha de retirarse el catéter peritoneal y hacer una valoración individual del paciente para decidir el tratamiento antifúngico a administrar.

Es posible que la incorporación al mercado de nuevos fármacos antifúngicos, como el itraconazole, fluconazole o la anfotericina B encapsulada en liposomas, nos proporcionen una nueva alternativa en el tratamiento de las peritonitis fúngicas en diálisis peritoneal^{21, 22}.

Bibliografía

1. 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.
2. Rodríguez Pérez JC: Fungal peritonitis in CAPD which treatment is best? *Cont Nephrol* 57:114-121, 1987.
3. Tapson J, Mansy H, Freeman R y Wilkinson R: The high morbidity of CAPD Fungal Peritonitis. Description of 10 cases and review of treatment strategies. *Quart J Med* 235:1047-1053, 1986.
4. Folb PI y Trounce JR: Immunological aspects of Candida infection complicating steroid and immunosuppressive drug therapy. *Lancet* 2:1112-1114, 1970.
5. Kerr CH, Perfect JR y Craven PC: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 99:334-337, 1983.
6. Khanna R, Oreopoulos DG, Vas S, McCreedy 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.
7. Rodríguez Pérez JC, Plaza C, Palop L, Rodríguez Pérez A y Rodríguez Pérez O: Tratamiento de las peritonitis por hongos en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Nefrología* 6:65-69, 1986.
8. Cecchin E, Demarchis S, Panarello G y Tesio F: Chemotherapy and or removal of the peritoneal catheter in the management of fungal peritonitis complicating CAPD. *Nephron* 40:251-252, 1985.
9. Hernández Jaras J, Gallego J, Enríquez R, Sanz Moreno C, Fernández J, Sanz Guajardo D y Botella J: Peritonitis fúngicas en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Med Clin* 88:577-580, 1987.
10. Vargemezis V, Papadopoulou Z, Lianos H, Belechi AM, Natscheh T, Vergoulas G, Antoniadou R, Kilintzis V y Papadimitriou M: Management of fungal peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Bull* 6:17-20, 1986.
11. 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 treatment. *Perit Dial Bull* 4:75-77, 1984.
12. Darby R y Kaplan A: Fungal susceptibility of polyurethams. *J Appl Microb* 16:900-905, 1968.
13. Locci R, Romagnoni M, Beccari M, Faiolo S, Granello S, Lischetti M, Quaroni S y Scalia P: Massive colonization of an in-dwelling catheter by penicillium pinophilum without peritonitis. *Perit Dial Bull* 4:243-245, 1984.
14. Keogh B, Carr H, Murray F, McEvoy M, Grant G y Keane C: Treatment of fungal peritonitis in CAPD patients using peritoneal lavage. *Perit Dial Bull* 5:67-69, 1985.
15. Lempert KD y Jones JM: Flucytosine-miconazole treatment of Candida peritonitis. *Arch Intern Med* 142:577-578, 1982.
16. Cecchin E, Panarello G y De Marchi S: Fungal peritonitis in ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 100:321, 1984.
17. Slingeneyer A, Laroche B, Stec F, Canaud B, Beraud JJ y Mion C: Oral ketoconazole plus intraperitoneal 5-Fluorocytosine as the sole treatment of fungal peritonitis in CAPD. *Perit Dial Bull* 4s:60, 1984.
18. O'Sullivan FX, Stuewe BR, Lynch JM, Brandsberg JW, Wiegman TB, Patak RV, Barnes WG y Hodges GR: Peritonitis due to Drechslera Spicifera complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 94:213-214, 1981.
19. Holdsworth SR, Atkins RC, Scott DF y Jackson R: Management of Candida peritonitis by prolonged peritoneal lavage containing 5-Fluorocytosine. *Clin Nephrol* 4:157-159, 1975.
20. McGuire N, Port F y Kauffman C: Ketoconazole pharmacokinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 4:199-201, 1984.
21. Hay RJ: Recent advances in the management of fungal infections. *Quart J Med* 244:631-639, 1987.
22. López-Berestein G, Fainstein V, Hopfer R, Mehta K, Sullivan M, Keating M, Rosenblum M, Mehta R, Luna M, Hersh E, Reuben J, Juliano R y Bodey G: Liposomal Amphotericin B for the treatment of systemic fungal infections in patients with cancer: A preliminary study. *J Infect Dis* 151:704-710, 1985.