

Papel del fluconazol en las peritonitis fúngicas de pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria

F. J. Borrego y R. Selgas

Hospital La Paz. Madrid.

Las peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) siguen constituyendo uno de los problemas más frecuentes, a pesar de la mejoría introducida en los sistemas de desconexión y en los protocolos de asepsia utilizados por el paciente. La epidemiología está cambiando, y si inicialmente venía dominada por gérmenes grampositivos, fundamentalmente *Staphylococcus aureus* y *Epidermidis*, cada vez se comunican mayor cantidad de casos por gérmenes gramnegativos, anaerobios y hongos¹⁻³.

La incidencia de peritonitis fúngicas en las diferentes series es variable, 3-17 %⁴⁻¹³, pudiendo presentarse en diálisis peritoneal intermitente y en DPCA⁵⁻⁷. Entre los factores predisponentes se han señalado las altas concentraciones de glucosa en el dializado, el tratamiento antibiótico prolongado, diabetes mellitus, perforaciones intestinales, diverticulitis, úlcus gastroduodenal, situaciones de inmunosupresión como el tratamiento esteroideo o enfermedades malignas^{9, 11, 13-15}. De todas ellas, la más clara es la relación existente entre peritonitis fúngicas y tratamiento antibiótico previo^{7, 13-16}, de manera que se encuentra hasta en un 60-70 % de los casos este antecedente, ya sea por peritonitis bacterianas o incluso como tratamiento de otras infecciones no peritoneales^{5, 8, 13, 17}.

Las levaduras, y dentro de ellas las *Candidas*, son las más frecuentemente encontradas^{5, 7, 9, 10, 13, 14}, ya que se trata de un germen presente como saprofito en el aparato digestivo humano y en la piel. Con menor frecuencia se han comunicado *Cryptococcus*¹⁶, *Aspergillus*¹⁸, *Coccidioides*¹⁹, *Rhodotorula rubra*^{6, 7, 20}, *Torulopsis glabrata*^{7, 9, 10, 13}, *Paecylomyces*^{21, 22}, *Curvularia lunata*²³, *Trichosporon*^{5, 10, 13}, *Drechslera spicifera*⁷, *Fusarium*⁷, *Exophiala jeanselmei*⁷, *Malassezia furfur*²⁰ y *Ulocladium sp*²⁰, entre otros.

En cuanto a la patogenia, se postula que el tratamien-

to antibiótico prolongado favorecería el sobrecrecimiento fúngico en presencia de flora bacteriana intestinal inhibida, procediendo a atravesar la pared intestinal^{17, 24}, y en el caso de las mujeres penetrando también a través de la comunicación peritoneovaginal¹⁵. La entrada desde el exterior alrededor del catéter y tras colonización del orificio también se ha sugerido. La proliferación se vería favorecida por la disminución de la capacidad bactericida de los macrófagos^{25, 26} y por las bajas concentraciones de interferón y de inmunoglobulinas presentes en el peritoneo humano^{25, 27, 28}. Además se ha descrito la capacidad de la *Candida* para sobrevivir dentro del macrófago una vez fagocitada, dudándose si algún producto suyo sería capaz de inhibir la actividad de la mieloperoxidasa²⁶, lo que permitiría que el macrófago actuara como reservorio y la aislara de los fármacos antimicóticos. La administración de interferón gamma logra *in vitro* restaurar la capacidad bactericida de los macrófagos, por lo que podría ser de utilidad terapéutica²⁵.

Clínicamente, las peritonitis fúngicas no presentan ninguna característica especial, cursando con dolor abdominal, fiebre, intolerancia digestiva, estado séptico⁵⁻⁷ y problemas de malfunción del catéter debido a obstrucción de la luz por bolas de hifas y/o fibrina^{7, 8, 22, 23}. El líquido es turbio, con un recuento celular en el que predominan los leucocitos polimorfonucleares^{5, 6, 11}, aunque se han comunicado casos que cursaron con eosinofilia peritoneal y sistémica^{18, 19, 21, 22}. La tinción de Gram con frecuencia permite demostrar la presencia de hifas^{5, 6, 15}, y los cultivos iniciales en medios habituales suelen mostrar crecimiento ya identificable de la especie¹¹, si bien se requieren medios más específicos (Sabouraud) para la identificación fina del hongo. En ocasiones puede confundirse inicialmente en el Gram la morfología de las *Candidas* con la de *Listeria monocytogenes* (caso personal).

Las peritonitis fúngicas son temidas tanto por las dudas en torno a la eficacia de su tratamiento como por su alta morbi y mortalidad. Se han comunicado frecuentes abandonos de la DPCA motivados por ellas^{5, 11, 13, 15, 22}, importante desnutrición^{9, 10} y casos fatales^{5, 8-11}. La base histológica de tales abandonos es una importante reacción inflamatoria y una intensa fibrosis que conduce a la escler-

Correspondencia: Dr. R. Selgas.
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz.
P.º de la Castellana, 261.
28046 Madrid.

rosis peritoneal^{6, 9, 10, 13, 14, 22}. La incidencia de abandonos de la DPCA es variable, existiendo series con un aceptable índice de reentrada tras curar la peritonitis^{1, 4, 20, 29-31}. ¿A qué es debida esta discrepancia de observaciones? Sencillamente podría estar en relación con las habituales demoras introducidas en el diagnóstico y tratamiento de dichas peritonitis. A pesar de que frecuentemente pueden diagnosticarse mediante el Gram, el crecimiento de los hongos en cultivo suele ser lento, llevando a múltiples cambios de tratamiento antibiótico sin eficacia alguna hasta lograr su identificación. Tras ello, el paso más frecuente suele ser la instauración de tratamiento antimicótico y, tras una demora de una-dos semanas, la retirada del catéter. Toda esta secuencia de hechos conlleva la presencia de una reacción inflamatoria mantenida varias semanas, que es la responsable de la esclerosis peritoneal. Probablemente la retirada del catéter en menos de una semana evitaría secuelas peritoneales graves en casi todos los casos.

Guardando similitud con las peritonitis bacterianas, todos los autores han ensayado tratamiento farmacológico como primera medida antes de plantearse la retirada del catéter peritoneal. Así, se ha utilizado la anfotericina B^{1, 5-11, 13, 16, 19, 20}, la 5-fluoritosina^{4, 5, 8-10, 20, 32} y compuestos imidazólicos como el miconazol^{5, 7, 10, 13}, el ketoconazol^{5, 7-10, 13} o el fluconazol^{21, 30, 31, 33-35} solos y sobre todo asociados. Si bien algunos autores han logrado buenos resultados sólo con el tratamiento farmacológico^{1, 4, 20, 29, 30, 32}, la impresión general es que el índice de curaciones sin retirada del catéter es bajo, oscilando en torno al 11-36 % en las grandes series^{5, 6, 10, 11, 14}, y además ha sido ensayado en muy pocas ocasiones. Hay autores que además dudan acerca de la utilidad del tratamiento antimicótico por el hecho de haber observado recidivas tras aparente curación⁹ o tras colocación de un nuevo catéter⁵. La ausencia clínica de respuesta de las peritonitis fúngicas al tratamiento farmacológico contrasta con la sensibilidad *in vitro*, debiendo estar en relación con la frecuente invasión de la pared del catéter por parte del hongo^{23, 36} y quizás por su secuestro dentro de los macrófagos, que los mantendrían a salvo de los fármacos antimicóticos²⁶.

De momento, la mayoría de los autores recomiendan la retirada del catéter tras confirmación de que se trata de una peritonitis fúngica, para evitar demoras inútiles que pudiesen mantener un estado inflamatorio que conllevaría riesgo de esclerosis peritoneal^{2, 3, 6, 7, 30, 33, 37, 40}. Pero la pregunta que surge a continuación es si es necesario incluso el tratamiento antimicótico tras retirar el catéter peritoneal. Hay modelos experimentales³⁸, y también observaciones en humanos^{15, 23}, de que la retirada del catéter de manera temprana, sin mediar tratamiento antimicótico alguno, puede ir asociada con curación de la peritonitis. Sin embargo, parece prudente instaurar tratamiento específico durante cuatro-seis semanas para asegurar la curación de la peritonitis fúngica antes de proceder a la colocación de un nuevo catéter peritoneal^{6, 7, 10, 37}. Hay quien recomienda también los lavados peritoneales con

antimicóticos como medida de evitar la formación de adherencias peritoneales^{5, 7, 9, 13, 39}.

Dos nuevos derivados imidazólicos han sido introducidos en la farmacopea actual antimicótica: el fluconazol y el itraconazol⁴¹. El fluconazol es un derivado bistriazólico de bajo peso molecular, de alta hidrosolubilidad, con baja unión a proteínas y con muy buena absorción gastrointestinal, lo que le confiere una biodisponibilidad superior al 90 %, claramente por encima del ketoconazol⁴²⁻⁴⁴. Presenta una alta penetración tisular, alcanzando niveles adecuados en tejidos, saliva, secreciones bronquiales, líquido cefalorraquídeo y líquido peritoneal tras su administración oral^{34, 43, 44}. Actúa sobre el citocromo P450, impidiendo la síntesis de esteroides que componen la pared de los hongos, siendo menos específico para el citocromo P450 humano, por lo que no afecta la esteroidogénesis como el ketoconazol⁴⁴. El fluconazol ha mostrado ser útil *in vivo* especialmente contra hongos del género *Candida* y *Cryptococcus*, siendo menos sensibles *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Coccidioides*. En estas especies se han comunicado casos tratados con éxito, si bien la eficacia suele ser inferior a la de la anfotericina B⁴⁴⁻⁴⁸.

Es poca todavía la experiencia que se tiene con fluconazol en el tratamiento de las peritonitis fúngicas en DPCA. De momento, los trabajos publicados encuentran que es útil como tratamiento de la peritonitis, pero que no obvia la retirada del catéter peritoneal, por lo que únicamente aportaría la eficacia, la comodidad de administración y la ausencia de efectos adversos importantes, como tratamiento de esterilización del peritoneo tras la retirada^{21, 30, 31, 33-35}.

Con ocasión de esta editorial hemos revisado nuestra escasa experiencia en peritonitis por hongos y queremos añadirla a lo publicado en este número. Durante los años 1988 a 1991, ambos inclusive, hemos registrado en nuestra Unidad 129 episodios de peritonitis en 239 pacientes-año (o 2.868 pacientes-mes) de observación (un episodio cada 22,2 pacientes-mes sin incluir recaídas). De éstos, sólo tres casos fueron causados por hongos (*Candida sp.*), es decir, un 2,3 % de los episodios, con una incidencia de un episodio cada 956 pacientes-mes. Si tenemos en cuenta que muchos de nuestros pacientes han recibido también tratamientos antibióticos prolongados por infecciones de la piel relacionada con el catéter, podemos afirmar que en este aspecto somos afortunados. Parte de esta fortuna puede deberse a que desde 1989 cualquier tratamiento antibiótico de amplio espectro cuya duración sea de más de dos semanas se acompaña de nistatina oral para prevenir la sobreinfección. Hechos como éste han sido documentados por otros autores¹². Así mismo se ha recomendado un cambio en la política de antibióticos a la hora de tratar peritonitis bacterianas, procurando no utilizar antibióticos de amplio espectro^{10, 14}. En cuanto a su tratamiento, queremos aportar que en dos ocasiones intentamos fluconazol intraperitoneal con mantenimiento del catéter: una de ellas tuvo éxito y en el otro caso la retirada se efectuó al comprobar la resistencia. El tercer caso

fue previo y tratado con retirada de catéter, seguido de anfotericina B por vía sistémica. Los tres pacientes no tuvieron dificultad para continuar o reiniciar DPCA al cumplirse los adecuados plazos.

Nuestro pensamiento está más en la línea de la necesidad de precoz retirada de catéter si se quiere con un intento corto de tratamiento con fluconazol. En el presente número de NEFROLOGÍA se aportan dos trabajos que apoyan esta actitud^{30,33}. Tal vez un estudio multihospitalario prospectivo ayudaría a conocer mejor si estamos ante una verdadera nueva opción terapéutica que pudiera evitar la retirada del catéter peritoneal, además de aportar sus evidentes ventajas relacionadas con la vía oral y la temprana extrahospitalización. Mientras llega esta información o se participa en este estudio que desde aquí proponemos, la mejor terapéutica para la peritonitis por hongos en DPCA es retirar el catéter de manera temprana y mantener cuatro-seis semanas de terapia antifúngica, fluconazol para especies sensibles. La reinstauración de la DPCA será seguramente posible tras ese período. En el momento presente estamos obligados a hacer profilaxis de la peritonitis por hongos durante todas las terapias antibióticas de larga duración. Nuevamente el mejor tratamiento será la prevención.

Bibliografía

- Boeschoten EW: Peritonitis in CAPD: changes in causative microorganism and antimicrobial resistance. En *Peritoneal Dialysis*. Ed. La Greca. Wichtig Editore. Milano, pp. 247-254, 1991.
- Vas Stephan I: Peritonitis. En *Peritoneal Dialysis*. Ed. Karl D. Nolph. Kuwer Academic Publishers, pp. 261-288, 1989.
- Gokal Ram: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. En *Replacement of renal function by dialysis*. Ed. John F. Maher. Kluwer Academic Publishers, pp. 590-615, 1989.
- Cecchin E, De Marchi 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. (Carta.)
- Cheng IKP, Fang GX, Chan TM, Chan PCK y Chan MK: Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: report of 27 cases and review of treatment. *Quart J Med (New series)*, 265:407-416, 1989.
- Eisenberg ES, Leviton I y Soeiro R: Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of the literature. *Rev Infect Dis*, 8:309-321, 1986.
- Johnson RJ, Ramsey PG, Gallagher N y Ahmad S: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: incidence, clinical features and prognosis. *Am J Nephrol*, 5:169-175, 1985.
- Kerr CM, Perfect JR, Craven PhC, Jorgensen JH, Drutz DJ, Shelburne JD, Gallis HA y Gutman RA: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med*, 99:334-337, 1983.
- Rodríguez Pérez JC: Fungal peritonitis in DPCA. Which treatment is best? *Contrib Nephrol*, 57:114-121, 1987.
- Rodríguez Pérez JC, Vega N, Plaza C, Fernández A, Santamaría P y Palop L: Peritonitis fúngica en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Nefrología*, VIII (Supl. 3):31-36, 1988.
- Rubin J, Kirchner K, Walsh D, Green M y Bower J: Fungal peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of 17 cases. *Am J Kidney Dis*, X:361-368, 1987.
- Zaruba K, Peters J y Jungbluth H: Successful prophylaxis for fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: six years' experience. *Am J Kidney Dis*, XVII (1):43-46, 1991.
- Vargemezis V, Papadopoulou ZL y Lianos H: Management of fungal peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull*, 6:17, 1986.
- Forwell MA, Smith WGJ y Tsakiris D: Morbidity of fungal peritonitis. *Contrib Nephrol*, 57:110-113, 1987.
- Khanna R, Oreopoulos DG, Vas S, McCready W y Dombros N: Fungal peritonitis in patients undergoing chronic intermittent or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 17:291-296, 1980.
- Smith JW y Arnold WC: Cryptococcal peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, XI:430-433, 1988.
- Seelig MS: The role of antibiotics in the pathogenesis of candida infections. *Am J Med*, 40:887-917, 1966.
- Sridhar R, Thomley D y Shashi Kant K: Peritonitis due to *Aspergillus Niger*: Diagnostic importance of peritoneal eosinophilia. *Perit Dial Int*, 10:100-101, 1990.
- Ampel NM, White JD, Varanasi UR, Larwood ThR, Van Wyck DB y Galgiani JN: Coccidioidal peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, XI:512-514, 1988.
- Struijk DG, Krediet RT, Boeschoten EW, Rietra P y Arisz L: Antifungal treatment of candida peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, IX:66-70, 1987.
- Eisinger RP y Weinstein MP: A bold Mold? *Paecilomyces variotii* peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, XVIII:606-608, 1991.
- Nankivell BJ, Pacey D y Gordon DL: Peritoneal eosinophilia associated with *Paecilomyces variotii* infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, XVIII:603-605, 1991.
- DeVault GA, Brown III ST, King JW, Fowler M y Oberle A: Tenckhoff catheter obstruction resulting from invasion by *Cucurularia Lunata* in the absence of peritonitis. *Am J Kidney Dis*, VI:124-127, 1985.
- Morford DW y Sandroni SE: Cryptococcal peritonitis review. En Khanna R (ed.). *Advances in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*, pp. 141-142. Peritoneal Dialysis Bulletin Inc. Toronto, 1986.
- Lamperi S y Carozzi S: Interferon-gamma as in vitro enhancing factor of peritoneal macrophage defective bactericidal activity during continuous ambulatory peritoneal dialysis (DPCA). *Am J Kidney Dis*, XI:225-230, 1988.
- Peterson PhK, Lee D, Suh HJ, Devalon M, Nelson R y Keane WF: Intracellular survival of *Candida albicans* in peritoneal macrophages from chronic peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, VII:146-152, 1986.
- Lamperi S y Carozzi S: Defective opsonic activity of peritoneal effluent during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): Importance and prevention. *Perit Dial Bull*, 6:87-92, 1986.
- Olivas E, Jiménez L, Lucas J, Serrano A, Caseiro G, López A y Sánchez Tarrega L: Déficit de inmunoglobulinas en líquido peritoneal en pacientes urémicos en DPCA con alta incidencia de peritonitis. *Nefrología*, VIII (Supl. 3):42-46, 1988.
- Benevent D, Peyronnet P, Lagarde C y Leroux-Robert C: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*, 41:203-206, 1985.
- Fijo J, Moreno A, Bedoya R y Martín Govantes J: Peritonitis fúngica en diálisis peritoneal continua ambulatoria en pacientes pediátricos. *Nefrología* (este mismo número).
- Levine J, Bernard DB, Idelson BA, Farnham H, Saunders C y Sugar A: Fungal peritonitis complicating treatment with fluconazole, a new orally active antifungal agent. *Am J Med*, 86:825-827, 1989.
- Pocheville M, Charpentier B, Brocard JF, Bernarbia S, Hammouche M y Fries D: Successful in situ treatment of a fungal peritonitis during CAPD. *Nephron*, 37:66-67, 1984.
- Palomares L, Sobrado JA, Pérez AJ, Moreiras M, Courel MA, González L y Lagarón ML: Peritonitis fúngica tratada con fluconazol: Experiencia de tres casos en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Nefrología* (este mismo número).
- Ahlmen J, Edebo L, Eriksson C, Carlsson L y Torgersen AK: Fluconazole therapy for fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): A case report. *Perit Dial Int*, 9:79-80, 1989.
- Miguel Carrasco A, García-Ramón R, López-Menchero R y Uribe N: Tratamiento con fluconazol de las peritonitis fúngicas en pacientes

- en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Nefrología*, XI:551, 1991. (Carta.)
36. Schünemann B, Schwartz P y Quellhorst E: Results of electron microscopic studies of peritoneal dialysis catheters: conclusions for peritonitis therapy. *Contrib Nephrol*, 57:122-129, 1987.
 37. Ross EA y Nissenson AR: Diálisis peritoneal crónica. En Llach F y Valderrábano F (eds.). *Insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal*, pp. 649-680. Ed. Norma. Madrid, 1990.
 38. Ahmad S, Boone D, Hall D, Cole JJ y Dennis MB: An animal model for fungal peritonitis: evaluation of therapeutic options. *Am J Kidney Dis*, VII:153-156, 1986.
 39. Keogh JAB, Carr ME y Murray F: Treatment of fungal peritonitis in CAPD patients using peritoneal lavage. *Perit Dial Bull*, 5:67-69, 1985.
 40. Fabris A, Chiamonte S y La Greca G: Fungal peritonitis. En *Peritoneal Dialysis*. Ed. La Greca, pp. 73-76. Wichtig Editore. Milano, 1988.
 41. Henderson JT: Fluconazole. A significant advance in the management of human fungal disease. En Fromtling RA (ed.). *Recent trends in the Discovery, Development and Evaluation of antifungal agents*. JR Prous Science Publis, pp. 77-91, 1987.
 42. Brammer KW y Tarbit MH: A review of the pharmacokinetics of fluconazole in laboratory animals and man. En Fromtling RA (ed.). *Recent trends in the Discovery, Development and Evaluation of antifungal agents*. JR Prous Science Publis, pp. 141-149, 1987.
 43. Brammer KW, Farrow PR y Faulkner JK: Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis*, 12 (Supl. 3):S318-326, 1990.
 44. Grant SM y Clissold SP: Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycosis. *Drugs*, 39 (6):877-916, 1990.
 45. Troke PF: Efficacy of fluconazole in animal models of superficial and opportunistic systemic fungal infection. En Fromtling RA (ed.). *Recent trends in the Discovery, Development and Evaluation of antifungal agents*. JR Prous Science Publis, pp. 103-112, 1987.
 46. Hay RJ: Overview of studies of fluconazole in oropharyngeal candidiasis. *Rev Infect Dis*, 12 (Supl. 3):S334-337, 1990.
 47. Sugar AM, Stern JJ y Dupont B: Overview: treatment of cryptococcal meningitis. *Rev Infect Dis*, 12 (Supl. 3):S338-348, 1990.
 48. Robinson PA, Knirsch AK y Joseph JA: Fluconazole for life-threatening fungal infectious in patients who cannot be treated with conventional antifungal agents. *Rev Infect Dis*, 12 (Supl. 3):S349-363, 1990.