

Impacto de la peritonitis por Estafilococo epidermidis en un programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria

M. Pérez Fontán, A. Alonso, J. Saavedra y F. Valdés

Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

RESUMEN

Revisamos nuestra experiencia con las peritonitis por estafilococo epidermidis (EE) en DPCA en los dos últimos años. Nuestro protocolo de tratamiento de peritonitis se basa en vancomicina intravenosa, reservando la adición de un aminoglicósido intraperitoneal para situaciones específicas. En el período estudiado se produjeron 30 episodios de peritonitis, 10 de ellas por EE (33 %). La respuesta al tratamiento fue buena en 22 casos. De los ocho casos en los que se produjo fracaso terapéutico o recaída, seis fueron debido a EE, siendo preciso en dos de esos seis casos retirar el catéter peritoneal para controlar la infección. Se discuten los mecanismos que justifican la alta tasa de fracaso terapéutico frente al EE, un germen que induce peritonitis de expresión clínica benigna, pero de resolución a menudo problemática.

Palabras clave: **DPCA. Peritonitis. Estafilococo epidermidis. Vancomicina.**

S. EPIDERMIDIS PERITONITIS IMPACT ON CAPD

SUMMARY

We have studied the incidence of Staph. Epidermidis peritonitis in our CAPD program during the last two years. We have used intravenous vancomycin as treatment, adding IP aminoglycoside only in special situations.

In the study period 10 out of 30 peritonitis episodes were caused by S. Epidermidis. Treatment response was good in 22 cases. In the 8 treatment failure cases group, 6 were caused by S. Epidermidis; two of them required catheter removal to control the infection.

We discuss mechanisms causing so high a treatment failure rate in this «benign» peritonitis.

Key words: **CAPD. S. Epidermidis. Peritonitis. Vancomycin.**

Introducción

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) constituye una forma plenamente asentada de tratamiento de la uremia¹. Para alcanzar esta situación ha tenido que vencer algunos obstáculos a su desa-

rrrollo, siendo uno de los más importantes el riesgo de infecciones peritoneales inducidas por la técnica². La tasa de peritonitis en DPCA ha ido disminuyendo en forma progresiva en los últimos años, en relación con una más adecuada selección de los candidatos a este tratamiento, así como con mejoras técnicas y en los protocolos de entrenamiento^{2,3}. En paralelo con ello, ha cambiado el espectro de gérmenes causales; si bien los cocos grampositivos (G+) siguen siendo la primera causa², la importancia relativa de las infecciones por otros gérmenes, particularmente gramnegativos (G-), ha aumentado en forma evidente.

Correspondencia: Dr. M. Pérez Fontán.
Servicio de Nefrología.
Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña.

Las peritonitis por *Estafilococo epidermidis* (EE) se consideran habitualmente de pronóstico benigno, con rápida respuesta a tratamiento antibiótico adecuado^{2, 3}. Debido a ello, y al éxito obtenido por algunos protocolos para la prevención de las infecciones por este germen⁴, el interés en cuanto a los regímenes de tratamiento empírico de las peritonitis en DPCA se ha desviado hacia el *Estafilococo aureus* (EA) y los gérmenes G-. Sin embargo, dos cuestiones han atraído nuevamente la atención sobre el EE como causa de peritonitis en DPCA. En primer lugar, se ha documentado la posibilidad de aparición de cepas resistentes a la vancomicina⁵, el único antibiótico con eficacia consistente sobre el germen hasta la actualidad⁶. Además se ha renovado el interés en la ya conocida capacidad del EE para acantonarse en catéteres plásticos⁷⁻⁹, con la consiguiente capacidad potencial de perpetuar el proceso infeccioso si no se retira el catéter.

Presentamos nuestra experiencia en los dos últimos años con las peritonitis por EE en pacientes en DPCA.

Material y métodos

Entre el 1 de enero de 1986 y el 31 de octubre de 1987, 21 pacientes fueron tratados con DPCA en nuestro centro, con un seguimiento total de 365 pacientes/mes. Se trataba de 13 varones y ocho mujeres, con una edad media de cuarenta y tres años (rango, diez-setenta y cinco) y una permanencia media en DPCA de veinte meses (rango, tres-cincuenta) al final del estudio. La etiología de la insuficiencia renal era la habitual en series de pacientes en diálisis, con siete pacientes diabéticos (33 %). Las medicaciones eran asimismo las habituales en este tipo de pacientes; todos los diabéticos recibían insulina intraperitoneal (i.p.).

Todos nuestros pacientes se dializan a través de catéteres de Tenckhoff de dos anillas de dacrón, implantados paramedialmente según técnicas habituales. El protocolo de entrenamiento siguió a lo largo de 1986 las directrices clásicas de Oreopoulos¹⁰. A lo largo de 1987, 12 pacientes fueron entrenados desde un principio o transferidos a protocolo de cámara germicida ultravioleta (Travenol®). El protocolo de tratamiento de peritonitis sigue orientaciones ya bien establecidas^{2, 3}. Tras toma de muestras para Gram, cultivo y citología, y sin suspender el régimen de DPCA, se inicia tratamiento antibiótico. Hasta mayo de 1986 se utilizaron cefalotina (125 mg/l.) + tobramicina (10 mg/l.) i.p. A partir de entonces se pasó a un régimen de vancomicina intravenosa (i.v.) (15 mg/kg. de peso, repitiendo a los seis-siete días según cultivo), a la que se añadía tobramicina (1,5 mg/kg. inicial + 10 mg/l. ulterior, siempre i.p.)

solamente en diabéticos, pacientes en mal estado general o tratados recientemente con antibióticos. El tratamiento se continúa (siempre orientado por cultivo y antibiograma) durante un mínimo de dos semanas y en todo caso hasta una semana después de obtener líquido claro, con cultivo negativo y citología normal (menos de 100 células/mm³).

Se definió la peritonitis por criterios establecidos². Se la consideró de curso normal si se obtenía líquido claro, cultivo negativo y citología normal en la primera semana de tratamiento y de curso tórpido si se precisaban para ello ocho o más días. Se definió la recaída como infección por el mismo germen inicial en las tres semanas siguientes al final del tratamiento del episodio basal.

Resultados

Durante el período estudiado se produjeron 30 episodios de peritonitis, con una incidencia de un episodio cada 12,2 pacientes/mes. Dos pacientes (10 %) padecieron el 39 % de las infecciones. Los gérmenes causales se recogen en la tabla I. El curso

Tabla I. Etiología de las peritonitis

Germen	N.º	%
Estafilococo epidermidis	10	33
Estafilococo aureus	4	13
Estreptococo viridans	1	3
Gramnegativos	5	16
Candida sp.	1	3
Dos gérmenes	2	7
Cultivo negativo	5	17
Sin información *	2	7

* Automedicación confirmada.

fue normal en 20 episodios (67 %) y tórpido sin recidiva en dos (7 %, ambos por EA). En una paciente una peritonitis automedicada se sobreinfectó por *Candida sp.*, lo que llevó a retirada del catéter y paso a hemodiálisis. Finalmente, siete episodios (24 %) se siguieron de al menos una recaída; sólo en un caso se documentó infección del túnel (*Serratia sp.*), que obligó a retirada del catéter; los seis restantes fueron inducidos por EE.

En conjunto, seis pacientes padecieron 10 episodios de peritonitis por EE (tabla II), de los que tres fueron seguidos de una recaída, y otros tres por al menos dos recaídas. Todas las peritonitis por EE se produjeron bajo protocolo de vancomicina. El comportamiento clínico fue relativamente homogéneo: clínica benigna, respuesta aparentemente brillante (dos-cuatro días) al tratamiento y nueva infección por el mismo germen en cuanto cesaba el teórico efecto

Tabla II. Curso de las peritonitis por EE

Número total (6 pacientes)	10
Curso normal	4
Una recaída	3
Dos o tres recaídas	3
Cambio de catéter	2

del antibiótico (2.^a-4.^a semanas tras la segunda dosis de vancomicina). En cuatro de las seis recaídas, un ciclo de cuatro semanas (cuatro dosis de vancomicina i.v.) de tratamiento resolvió la infección (asociando rifampicina oral en un paciente con segunda recaída), haciéndose necesario retirar el catéter en los dos restantes casos con más de una recaída. En un solo caso la vancomicina (i.v. + i.p.) fue incapaz de aclarar la infección a partir de la primera recaída; se consiguió una segunda remisión temporal con cotrimoxazol i.p., pero el catéter hubo de ser finalmente retirado. En ninguno de los dos catéteres retirados se objetivó infección del túnel; ambos aparecían normales a la inspección en su porción i.p.; sin embargo, la fricción suave ponía de manifiesto, especialmente en la luz del catéter, una fina capa de una sustancia limosa, cuyo cultivo era positivo a EE.

En ocho de las 10 peritonitis por EE el germen era resistente a cloxacilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación y aminoglicósidos. Todas las cepas eran sensibles a vancomicina, siendo variable la susceptibilidad a cotrimoxazol y eritromicina.

El análisis de los pacientes que presentaron recaída de peritonitis por EE no mostró diferencias en cuanto a edad, sexo, enfermedad de base o permanencia en DPCA respecto al resto de pacientes. No utilizaban más intercambios hipertónicos ni más medicación intraperitoneal. Todos, excepto uno, habían experimentado algún episodio previo de peritonitis (en dos casos por EE), que se había resuelto sin problemas; dos pacientes presentaron dos episodios con recaída en el período de seguimiento. El único dato destacable era que siete de las ocho peritonitis por EE polirresistente fueron precedidas en los tres meses previos por al menos un ciclo de dos semanas de antibioterapia de amplio espectro (cefalotina y/o piperacilina y/o vancomicina, siempre con tobramicina), como tratamiento de peritonitis, infección del túnel o infección intercurrente no relacionada con la DPCA.

Discusión

Si bien la peritonitis por EE es considerada de curso benigno, con excelente respuesta a antibióticos apropiados^{2, 3}, este segundo aspecto ha sido contestado indirectamente por Krothapalli y cols.¹², que se ven obligados a retirar el catéter peritoneal en siete

de sus 15 episodios de peritonitis por EE; hay que tener en cuenta que los criterios de fracaso terapéutico de estos autores son muy estrictos, lo que podría haberles conducido a una actitud terapéutica agresiva. Por otra parte, y con una actitud más conservadora, nuestros pacientes mostraron una alta tasa de recaída. Varios factores podrían haber contribuido a crear esta situación (tabla III):

Tabla III. Posibles causas de fracaso terapéutico en las peritonitis por EE en DPCA

- Presencia inadvertida de un segundo germen, con contaminación por EE.
- Tratamiento inadecuado:
 - Antibiótico.
 - Vía de administración.
 - Duración.
- Emergencia de resistencias bacterianas a antibióticos habitualmente eficaces.
- Mecanismos de defensa peritoneal deficientes.
- Acantonamiento del EE en el catéter peritoneal.
- Infección inadvertida del túnel subcutáneo del catéter peritoneal.

1. *Presencia inadvertida de un segundo germen*, que pudiera quedar enmascarado por contaminación de la muestra por EE. Esta posibilidad es prácticamente descartable al tratarse de un problema reiterado, con múltiples cultivos positivos en cada episodio.

2. *Tratamiento inadecuado*. El EE muestra un variable patrón de susceptibilidad a antibióticos⁶. Sólo la vancomicina y la rifampicina (ésta como antibiótico de apoyo, dada la rápida emergencia de resistencias si se administra sola) son eficaces en forma consistente. Esta es una de las razones por las que la vancomicina constituye el tratamiento empírico de elección de las peritonitis en DPCA en muchos centros¹¹⁻¹⁵. Además su farmacocinética en la insuficiencia renal permite obtener niveles plasmáticos e i.p. adecuados durante más de una semana con una sola dosis i.v.¹³. Nuestro protocolo parece, pues, adecuado para el tratamiento de las infecciones por EE, reflejándose en una brillante respuesta inicial en cada caso, si bien con recaída una vez finalizado el tratamiento. La asociación en algún caso de rifampicina oral o eritromicina o cotrimoxazol i.p. no permite conclusiones sobre su papel coadyuvante al de la vancomicina. La obtención de respuesta definitiva en algunas recaídas con un curso de cuatro semanas avala los protocolos largos¹², frente a los convencionales¹⁴, de tratamiento con vancomicina.

3. *Resistencia bacteriana al tratamiento antibiótico*. La polirresistencia de nuestros EE a betalactámicos y aminoglicósidos redujo nuestro margen de actuación terapéutica. Todos los casos mostraron una clara sensibilidad «in vitro» a vancomicina, por lo

que se hace preciso invocar otras causas para justificar los fracasos terapéuticos.

4. *Deficientes mecanismos de defensa peritoneal.* Es bien conocida la interferencia de la uremia y la diálisis peritoneal sobre la capacidad de defensa del peritoneo frente a las infecciones², y el EE no es una excepción¹⁶. Sin embargo, no hay ningún motivo aparente por el que nuestros pacientes con recaídas tras peritonitis por EE debieran presentar un defecto especialmente intenso, máxime cuando casi todos mostraron una adecuada respuesta a peritonitis de otras etiologías.

5. *Acantonamiento del germen en el catéter peritoneal.* Esta parece ser la clave de que la vancomicina, un antibiótico altamente eficaz frente a otros gérmenes G +¹², fracase frecuentemente frente al EE^{12, 15}. Es bien conocida la capacidad del EE para acantonarse en catéteres plásticos⁷⁻⁹, generando un polisacárido extracelular que forma una especie de cieno o limo que, por un lado, permite la adherencia del germen al catéter y su nutrición, pero por otro, impide el acceso a antibióticos y otros mecanismos de defensa peritoneal⁷, incluso con un efecto negativo directo sobre la inmunidad celular⁸. Ello explica que en algunos casos sólo la retirada del catéter permita controlar la infección.

En conclusión, si bien su presentación clínica es benigna comparada con la inducida por otros gérmenes, la peritonitis por EE en DPCA sigue constituyendo un problema para el clínico. La capacidad de acantonamiento del germen en el catéter peritoneal y la posible aparición de cepas resistentes a la vancomicina⁵ constituyen motivo de preocupación. A pesar de la alta tasa de recaídas, su curso clínico benigno y la favorable respuesta a ciclos largos de tratamiento en algunos casos (en ausencia de infección del túnel) deben llevar a una actitud conservadora, retirando el catéter sólo si se produce una segunda recaída tras un ciclo de cuatro semanas de tratamiento o no se consigue remisión de la infección. En centros con problemas del tipo del expuesto, merece consideración la administración sistemática de ciclos largos de tratamiento en las peritonitis por EE. El uso poco discriminado de antibioterapia de amplio espectro podría predisponer al desarrollo de peritonitis tórpidas por EE. Se hace por último necesario buscar alternativas a la vancomicina (cotrimoxazol, quinolonas?) para el tratamiento de las peritonitis por EE.

Bibliografía

- Gokal R: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis - Ten years on. *Quart J Med* 63:465-472, 1987.
- Mion CM, Slingeneyer A y Canaud B: Peritonitis. En *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. Ed. por Gokal R. Churchill Livingstone, Edinburgh, 163-217, 1986.
- Vas SI: Peritonitis. En *Peritoneal Dialysis*. Ed. por Nolph KD. Martinus Nijhoff Publ., Boston, 411-440, 1985.
- Selgas R, Madero R, Pérez Fontán M, Conesa J, Huarte E, Gómez P, Escuin F y Sicilia LS: Staphylococcus epidermidis as peritonitis agent in CAPD: Effect of changes of clinical procedures. *Dial & Transp* 14:262-272, 1985.
- Schwalbe RS, Stapleton JT y Gilligan PH: Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 316:927-931, 1987.
- Archer G: Staphylococcus epidermidis and other coagulase-negative staphylococci. En *Principles and practice of infectious diseases*. Ed. por Mandell GL, Douglas RG y Bennett JE. John Wiley & Sons, New York, 1117-1123, 1985.
- Peters G, Locci R y Pulverer G: Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. *J Infect Dis* 146:479-482, 1982.
- Gray ED, Versteegen M, Peters G y Regelmann WE: Effect of extracellular slime substance from staphylococcus epidermidis on the human cellular immune response. *Lancet* i:365-367, 1984.
- Dasgupta MK, Ulan RA, Bettcher KB, Burns V, Lam K, Dossector JB y Costerton JW: Effect of exit site infection and peritonitis on the distribution of biofilm encased adherent bacterial microcolonies on Tenckhoff catheters in patients undergoing CAPD. En *Advances in CAPD*. Ed. por Khanna R, Prowant B, Twardowski ZJ y Oreopoulos DG. *Perit Dial Bull Inc*. Toronto, 102-109, 1986.
- Oreopoulos DG, Robson M e Izatt S: A simple and safe technique of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 24:484-486, 1978.
- Vas SI: Microbiological aspects of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Kidney Int* 23:83-92, 1983.
- Krothapalli RK, Senekjian HD y Ayus JC: Efficacy of intravenous vancomycin in the treatment of gram-positive peritonitis in long term peritoneal dialysis. *Am J Med* 75:345-348, 1983.
- Magera BE, Arroyo JC, Rosansky SJ y Postic B: Vancomycin pharmacokinetics in patients with peritonitis on peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 23:710-714, 1983.
- Bastani B, Freer K, Read D, Bailey S, Sherman RA, Davis M, Engels D y Westervelt FB: Treatment of gram-positive peritonitis with two intraperitoneal doses of vancomycin in CAPD. *Nephron* 45:283-285, 1987.
- Selgas R, Ramos P, Díaz-Enciso M, Muñoz J, López-Revuelta K, Riñón C y Escuin F: Comparación de las rutas intraperitoneal e intravenosa para el tratamiento inicial de las peritonitis en DPCA. Comunicación al XIX Congreso Nacional de la SEN. Vigo, 13-15 de octubre de 1987. *Nefrología* 7 (supl. 2):58, 1987 (Resumen).
- Gallimore B, Gagnon RF y Richards GK: Intraperitoneal challenge with st. epidermidis in chronically uremic mice: effect of inoculum size. En *Advances in CAPD*. Ed. por Khanna R, Nolph KD, Prowant B, Twardowski ZJ y Oreopoulos DG. *Perit Dial Bull Inc* 121-124, Toronto, 1986.