

Papel de la ciprofloxacina en el tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter peritoneal permanente

M. A. Bajo, M. T. Naya, R. Selgas, N. Rodrigo, B. Miranda, G. Caparrós, J. R. Romero, F. Teixeira y C. Riñón
Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

La infección de la piel relacionada con el catéter peritoneal lleva a peritonitis catéter-dependiente y pérdida del mismo. Los distintos tratamientos utilizados han demostrado ser poco efectivos (30%). Durante 1988, en un estudio inicial, evaluamos los resultados del tratamiento con ciprofloxacina en este tipo de infecciones por ser un quimioterápico que reunía las condiciones necesarias para el objetivo marcado. Un año después hemos querido revisar la evolución de estos mismos pacientes para evaluar definitivamente el papel de la ciprofloxacina (1-1,5 g/d, oral) en este tipo de infecciones. Serie inicial: 18 episodios, siete fracasos de otra terapéutica previa: *S. aureus*, ocho; otros grampositivos, seis; *P. mirabilis*, dos; *M. morgagni*, uno, y *P. aeruginosa*, uno. Se realizaron uno-dos ciclos de tres semanas. La tolerancia fue buena en 11 pacientes. Inicialmente se comunicó: 1.º Utilidad total: 12 casos (67%); 2.º Utilidad parcial: tres casos (17%); 3.º Inutilidad: tres casos (17%); todas ellas producidas en infecciones por grampositivos. Evolucionan a largo plazo: 12 pacientes seguidos dieciocho-veinticuatro meses, distribuidos respecto a la calificación anterior en: 10 (83%) curados inicialmente, y dos eran de utilidad parcial. De los 10, tres no han presentado problema alguno (30%); uno tuvo una recidiva por *S. aureus* que curó definitivamente con un nuevo ciclo de ciprofloxacina; dos casos por *S. aureus* han presentado recidivas tardías y han acabado perdiendo el catéter; finalmente, cuatro pacientes han tenido reinfecciones por otros gérmenes. De éstos, tres casos respondieron a la ciprofloxacina definitivamente. En resumen, la ciprofloxacina ha sido útil a largo plazo en ocho de 15 casos (53,3%). El quimioterápico se muestra especialmente útil para gramnegativos, moderadamente útil para *S. aureus* y escasamente útil para *S. epidermis*.

Palabras clave: **Catéter peritoneal. Infección de catéter peritoneal. Ciprofloxacina.**

CIPROFLOXACIN: ROLE IN THE THERAPY OF CAPD CATHETER-RELATED SKIN INFECTIONS

SUMMARY

The CAPD catheter-related skin infections can lead to peritonitis and often to the loss of this device. To date, various reported antibiotic schemes have shown poor effective-

Recibido: 3-VII-1990.
En versión definitiva: 28-X-1990.
Aceptado: 31-X-1990.

Correspondencia: Dra. M. A. Bajo.
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz.
Castellana, 261.
28046 Madrid.

ness. Ciprofloxacin is a quinoline derivative that fulfils the necessary conditions (wide spectrum, easy oral dosage administration...) to be involved in a clinical study; we carried out such a study in a group of patients with this type of infection. Now, a 1 1/2 year, later we have evaluated the outcome of a group of patients, so we can firmly establish a definitive role of ciprofloxacin in the management of exit-site skin infections (1-1.5 g p.o.qd). The initial results reported were: 18 episodes, 7 of them were failure of the previous therapeutic regimens. Their etiology were as follows: *St. aureus* = 8, *P. mirabilis* = 2, *M. morgagni* = 1, *Ps. aeruginosa* = 1, another gram negative strain = 6. We have realized 1-2 rounds of per oral treatment, three weeks of duration each; eleven patients experimented good tolerance to the medication. With this preliminary results we accounted: a) Total usefulness = 12 cases (67%). b) Partial usefulness = 3 cases (17%). c) Therapeutic failure = 3 cases, all of them were caused by gram positive germs. On a second analysis of the outcome: 12 patients were followed by 18-24 months and were classified as previous of having: 10 patients with evidence of total cure (83%) and 2 other patients with partial response. From these 10 very last patients, three of them have not experimented related problems. Only one was involved in a *St. aureus* recidivant episode that was succesfull treated with a new ciprofloxacin therapy round. Two other patients (*St. aureus* affected) have presented recidivant infections that have led to catheter removal. Finally, 4 patients have been reinfected by other germs. From this group, 3 cases had a good result after been treated again with ciprofloxacin. We conclude that ciprofloxacin has had a usefulness of 53% in a long lasting outcome of this group of patients, specially for gram negative strains, and in the other side of the spectrum: a poor response for *S. epidermidis* infections passing through a moderate success for *S. aureus* infections.

Key words: **Peritoneal catheter. Peritoneal catheter related infections. Ciprofloxacin.**

Introducción

La infección de la piel relacionada con el catéter peritoneal permanente es uno de los principales orígenes de morbilidad en los pacientes que están en tratamiento con DPCA, llevando en ocasiones al desarrollo de peritonitis catéter-dependiente y a la necesidad de recambio del mismo. Los distintos regímenes terapéuticos que se han venido utilizando hasta la fecha han demostrado ser poco efectivos, consiguiendo apenas curaciones¹⁻⁶.

Durante el año 1988 hicimos un estudio inicial en el que evaluamos los resultados del tratamiento con ciprofloxacin en este tipo de infecciones, por ser éste un quimioterápico que reunía las condiciones necesarias para el objetivo que nos habíamos marcado; entre otras, el ser un antibiótico de amplio espectro para grampositivos y negativos^{7,8}, su posibilidad de administración oral y, por tanto, en régimen ambulatorio, así como los altos niveles de penetración intracelular y cutáneos alcanzados⁹. Los resultados de este trabajo preliminar tras seis meses de evolución mostraron la eficacia de este quimioterápico, consiguiendo la erradicación de la infección en el 67% de los episodios observados. Un año después hemos querido revisar la evolución de estos mismos pacientes para evaluar definitivamente el papel de la ciprofloxacin en este tipo de infecciones.

Material y métodos

Durante el año 1988 iniciamos un estudio para evaluar los resultados del tratamiento con ciprofloxacin en 17 pa-

cientes, 11 mujeres y seis hombres (edad media, 50 ± 16 años); diabéticos, cinco casos, y obesos, tres; a dosis de 500-750 mg/doce horas por vía oral durante tres semanas, por presentar infección de túnel y/u orificio de nueva aparición o resistentes a otros regímenes terapéuticos. En ningún caso se acompañaba de afectación peritoneal.

De los 17 pacientes que inicialmente estudiamos, dos fallecieron y uno se trasplantó. Los restantes 14 pacientes han sido seguidos durante, al menos, un año después de terminado el ciclo de tratamiento. Sus características epidemiológicas no eran especialmente diferentes del resto de la serie de pacientes controlados por este centro.

Catéter peritoneal. Tipo Tenckhoff, todos ellos inicialmente de dos dacrón y cuatro de ellos con el dacrón superficial expulsado en el momento del tratamiento. Estos casos pueden considerarse, pues, como infecciones seguras del túnel subcutáneo, por definición. Cinco casos ya habían sufrido un cambio de catéter previo. Algunos de ellos, en especial, infecciones por *Staphylococcus* eran fracasos de tratamientos previos con vancomicina i.v.

Los pacientes fueron evaluados cada uno-dos meses. La evaluación consistió en inspección del orificio/seno para detectar coloración, formación de costra y exudado espontáneo; palpación para detección de dolor, tensión y exudado inducido. En este último caso se tomó frotis, que se procesaba para estudio de gérmenes aerobios, anaerobios y hongos, mediante métodos de rutina. Previa a esta toma de muestra la piel fue preparada con an-

tisépticos apropiadamente; todos los pacientes tuvieron dos o más cultivos positivos antes de entrar en el estudio.

Criterios de infección. Dolor, enrojecimiento y/o exudación con cultivo positivo.

Criterios de curación. Desaparición de los hallazgos previos en todas las revisiones posteriores. Se consideró recaída la reaparición de la infección por el mismo germen antes de tres meses de terminado el tratamiento. Se consideró reinfección la reaparición de infección por otro germen distinto del original en cualquier momento del período de observación o la recidiva después del tercer mes. La razón de estas diferencias está en la propia experiencia que revela la gran dificultad para diagnosticar infección latente de manera temprana, lo que implica un obligado largo período de observación para asegurar que la curación es mantenida.

Todos los pacientes fueron aconsejados para que se cuidaran el orificio de la siguiente manera: lavado diario con agua y jabón, secado con secador y aplicación cada dos días de pomada de clorhexidina. Llevar apósito quedó a su decisión.

La extrusión del manguito de dacrón subcutáneo no se realizó voluntariamente en ningún caso. Como norma general, la retirada del catéter se realiza en los siguientes casos:

- Infección peritoneal simultánea con la del túnel.
- Infección de túnel resistente a dos ciclos de tratamiento antibiótico adecuado.
- Tercera recaída de peritonitis con alto grado de sospecha de dependencia del catéter.

Tras la retirada del catéter se cultiva de forma sistemática la punta interna y el manguito profundo de dacrón.

Resultados

Observación inicial (seis primeros meses)

Dieciocho episodios en 17 pacientes, con siete fracasos de otra terapéutica previa, distribuidos en las siguientes etiologías: *S. aureus*, ocho; flora mixta grampositiva, incluyendo *S. epidermidis*, seis; *P. mirabilis*, dos; *M. morgagni*, uno, y *P. aeruginosa*, uno. No hubo casos de *S. aureus* meticilín-resistentes. Ninguno de estos gérmenes era reviviente *in vitro* a ciprofloxacina. Se realizaron uno-dos ciclos de tratamiento de tres semanas de duración, el segundo asociado a otro antibiótico en tres ocasiones (estos casos se consideraron como utilidad terapéutica parcial). La tolerancia fue buena en 11 pacientes, y mala (intolerancia digestiva) en seis casos (33%), en los cuales sólo se pudo completar un ciclo.

Los resultados se comunicaron mediante las siguientes calificaciones:

1) Utilidad total o curación: 12 casos (67%), cinco *S. aureus*, tres flora mixta grampositiva, dos *Proteus*, uno *Morganella* y uno *P. aeruginosa*.

2) Utilidad parcial o recaída sin pérdida de catéter: tres casos (17%), uno *S. aureus*, dos flora mixta grampositiva.

3) Inutilidad o pérdida de catéter: tres casos (17%), todas ellas producidas en infecciones por grampositivos (dos *S. aureus* y uno *S. epidermidis*).

Evolución a largo plazo

De los 14 pacientes seguidos hubo que retirar el catéter en dos casos por la infección, por lo que continuamos el estudio un año más (dieciocho-veinticuatro meses después del tratamiento con ciprofloxacina) con 12 pacientes que se distribuían en relación con la calificación anterior de la siguiente manera: 10 (83%) pacientes habían sido curados inicialmente, y dos eran de utilidad parcial. De estos dos últimos, uno ha sido curado definitivamente tras completar el tratamiento quimioterápico con la expulsión del dacrón superficial, y el otro (*S. epidermidis*) ha perdido el catéter por recidivas sucesivas.

De los 10 considerados como de buena evolución, tres (*P. aeruginosa*, flora mixta grampositiva y *S. aureus*) no han presentado problema alguno (30%); uno tuvo una recidiva por *S. aureus* que curó definitivamente con un nuevo ciclo de ciprofloxacina; dos casos por *S. aureus* han presentado recidivas tardías (seis y nueve meses) y han acabado perdiendo el catéter; finalmente, cuatro pacientes han tenido reinfecciones por otros gérmenes (uno de ellos en dos ocasiones [la primera *S. epidermidis* más *Corynebacterium* sp. y la segunda *Serratia*, *Pseudomona*, *Corynebacterium* y *Bacteroides*) y el resto en una: *E. coli*, *Enterobacter* c. y *S. epidermidis*). De éstos, tres casos respondieron a la ciprofloxacina definitivamente, excepto el caso por *S. epidermidis*.

Los resultados obtenidos al final del estudio fueron los siguientes:

1. *S. aureus*: ocho casos con cuatro curaciones (50%) y cuatro pérdidas de catéter peritoneal (50%).
2. *S. epidermidis*: tres casos con pérdida del catéter en todos (100%).
3. Flora gramnegativa incluyendo uno *P. aeruginosa*: cuatro casos con curación del 100%.
4. Flora mixta grampositiva y negativa: un caso que curó.
5. Flora mixta grampositiva: un caso que curó.

En resumen, la ciprofloxacina ha sido útil a largo plazo en ocho de 12 pacientes (67%) y respecto al total de la serie en ocho de 15 casos (53,3%), contando los tres perdidos en la fase inicial.

Discusión

Las infecciones de la piel relacionadas con el catéter peritoneal, como son la infección del orificio de salida y del túnel subcutáneo, son una causa importante de morbilidad en los pacientes en DPCA y se asocian frecuentemen-

te a la aparición de peritonitis por el mismo o distinto germen³. Piraino y cols. observaron que el 64 % de las infecciones del orificio desarrollaban peritonitis, mientras que solamente el 45 % de éstas se presentan sin infección previa del orificio⁴. Estas infecciones llevan, en ocasiones, a la necesidad de recambio del catéter peritoneal independientemente de la existencia o no de peritonitis asociada. Solamente un 25 % de los catéteres perdidos se debió a la existencia de peritonitis sin infección de la piel⁴. En nuestra experiencia, tratamientos anteriores como vancomicina o vancomicina más rifampicina en casos de *S. aureus*, mostraron una incidencia de curación inferior al 30 %.

Debido a la alta incidencia de este tipo de infecciones y a los escasos resultados obtenidos con los diversos tratamientos utilizados, hemos analizado el papel que la ciprofloxacina podría jugar en el tratamiento y curación de este tipo de infecciones, ya que parecía ser un quimioterápico que reunía las condiciones idóneas para el objetivo marcado⁷⁻¹¹.

La ciprofloxacina es un derivado de las quinolonas con acción bactericida como resultado de su capacidad para inhibir la ADN-girasa bacteriana. Su espectro de acción es muy amplio y clínicamente útil incluyendo gérmenes grampositivos, como *Streptococcus* y *S. aureus* meticilín-resistente, así como gérmenes gramnegativos aerobios incluidos *Pseudomonas aeruginosa* y, especialmente, el grupo de las enterobacterias⁸. Posee una buena penetración tisular en piel, siendo adecuado su uso para el tratamiento de las infecciones de la misma, obteniendo buenos niveles tisulares, tanto por vía intravenosa como oral. La posibilidad de administración oral unida a su buena tolerancia, así como los mínimos efectos secundarios que tiene, entre los que destacan las molestias gastrointestinales, permite su utilización en régimen ambulatorio¹⁰.

Diversos estudios^{10,11} han demostrado la eficacia de la ciprofloxacina en el tratamiento de las infecciones de piel y tejido celular subcutáneo, consiguiendo la erradicación de las mismas en un alto porcentaje de casos. Así, se ha mostrado eficaz en las infecciones cutáneas por *S. aureus* en el 64 %; *S. epidermidis*, 69 %; enterobacterias, 100 %, y *Pseudomonas*, en el 50 %. Aunque el tipo de infecciones que nos ocupan están relacionadas con la existencia de un cuerpo extraño, al no existir estudios aún que muestren la eficacia de la ciprofloxacina en este tipo de infecciones, nosotros pensamos que al ser eficaz en las infecciones cutáneas en general, podría ser útil también en nuestros pacientes.

En nuestra serie, la causa más frecuente de las infecciones del orificio de salida y del túnel subcutáneo fueron los gérmenes grampositivos (70 %), especialmente *S. aureus*, siendo éstos la causa más frecuente de pérdida del catéter peritoneal. Estos resultados coinciden con los diversos estudios publicados^{2,3,6}.

Zimmerman y cols.⁶ demostraron que después de la infección inicial por *S. aureus* sólo el 18 % de los catéteres continuaban siendo funcionantes. Nosotros, tras dos años

de seguimiento y el tratamiento con ciprofloxacina de los diversos episodios infecciosos por *S. aureus*, hemos conseguido la curación de la infección en el 50 % de los casos. Los *S. aureus*, a su vez, son la causa más frecuente de peritonitis en tratamiento con infección previa del túnel subcutáneo, encontrándose que en el 83 % de las peritonitis por *S. aureus* había una infección previa del orificio⁶. Por tanto, la curación de este tipo de infecciones es un importante reto en DPCA para evitar la posterior aparición de peritonitis y pérdidas de catéteres peritoneales.

A diferencia de los buenos resultados comunicados en otras series en infecciones producidas por *S. epidermidis*^{10,11}, nosotros hemos encontrado una mala respuesta con este quimioterápico, pues todos los casos en que se aisló este germen en el orificio de salida requirieron la retirada del catéter a corto o largo plazo.

Nuestros datos confirman la excelente respuesta obtenida por Eron y cols.¹⁰ en las infecciones producidas por gérmenes gramnegativos, en la que se observa curaciones en el 100 % de los casos. La ciprofloxacina se mostró eficaz en el tratamiento de las infecciones del orificio por gérmenes gramnegativos aerobios en todos los casos, erradicando la infección tras un ciclo de tratamiento.

Las infecciones por *P. aeruginosa* relacionadas con el catéter son especialmente difíciles de erradicar, llevando frecuentemente a la pérdida del catéter⁵. Aunque la ciprofloxacina es moderadamente eficaz en el tratamiento de las infecciones de piel por este germen, el único caso que tuvimos se resolvió.

A pesar de que nuestros buenos resultados con ciprofloxacina, éstos difieren parcialmente de los obtenidos en las infecciones simples de la piel, lo que puede ser debido a que, en nuestro caso, estas infecciones están relacionadas con un cuerpo extraño representado por el catéter peritoneal.

De acuerdo con estos datos, el tratamiento con ciprofloxacina se mostró eficaz en el estudio inicial en el 67 % de los casos y en el 53 % tras dos años de seguimiento. El quimioterápico se muestra especialmente útil para gramnegativos, moderadamente útil para *S. aureus* y escasamente útil para *S. epidermidis*.

La ciprofloxacina es un paso hacia adelante en el control de las infecciones de la piel relacionadas con el catéter peritoneal permanente. Puede incluso utilizarse como tratamiento de primera línea, ya que supera los resultados generales obtenidos con otros antibióticos, aunque en las infecciones por gérmenes grampositivos puede requerir la asociación de otros quimioterápicos.

Bibliografía

1. Gibe IJ, Quintana BJ, Tzamaloukas AH y García DL: Soft tissue complications of Tenckhoff catheters. *Adv Perit Dial*, 5:229-233, 1989.
2. Cantaluppi A, Castelnuovo C, Scalapogna A, Guerra L, Graziani G y Ponticelli C: Exit site infections in patients on CAPD. *Adv in CAPD*, 1:45-48, 1985.
3. Abraham G, Savin E, Ajiomamitis A, Izatt S, Vas SI y cols.: Natural

- history of exit-site infections in patients on CAPD. *Per Dial Inter*, 8:211-216, 1988.
4. Piraino B, Bernardin J, BSN y Sorkin M: The influence of peritoneal catheter exit-site infections on peritonitis, tunnel infections, and catheter loss in patients on CAPD. *Am J Kid Dis*, 8:436-440, 1986.
 5. Piraino B, Bernardin J, BSN y Sorkin M: A five-year study of the microbiologic results of exit site infections and peritonitis in CAPD. *Perit Dial Inter*, 10:281-286, 1987.
 6. Zimmerman SW, O'Brien M, Wiedenhaupt FA y cols.: Staphylococcus aureus peritoneal catheter-related infections: A cause of catheter loss and peritonitis. *Per Dial Inter*, 8:191-194, 1988.
 7. Schach P, Arcieri G, Branolte J, Bruck H y cols.: Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection*, 16:29-43, 1988.
 8. Zeiler HJ y Grohe K: The in vitro and in vivo activity of ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol*, 3:339-343, 1984.
 9. Dalhoff A y Eickenberg HU: Tissue distributions of ciprofloxacin following oral and intravenous administration. *Infection*, 13:38-41, 1985.
 10. Eron LJ: Therapy of skin and skin structure infections with ciprofloxacin. *Am J Med*, 82 (Suppl. 4A):224-226, 1987.
 11. Valanins GT, Pankey GA, Katner HP y cols.: Ciprofloxacin in the treatment of bacterial skin infections. *Am J Med*, 82 (Suppl. 4A):230-232, 1987.