

Peritonitis fúngica tratada con fluconazol: experiencia de tres casos en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)

L. Palomares, J. A. Sobrado, A. J. Pérez, M. Moreiras, M. A. Courel, L. González y M. L. Lagarón *.

Sección de Nefrología. Complejo Hospitalario Xeral Cies. * Enfermera de DPCA.

RESUMEN

Presentamos el curso clínico, el tratamiento antifúngico y la evolución de tres episodios de peritonitis fúngica en tres pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Los hongos aislados fueron *Cándida parapsilosis* en dos casos y *Hansenula anómala* en el otro caso.

Anteriormente a la presentación de la peritonitis fúngica, todos los pacientes habían tenido uno o más episodios de infección bacteriana y habían sido tratados con antibióticos.

En todos los casos se retiró el catéter peritoneal de Tenckhoff y fueron transferidos temporalmente a hemodiálisis. Los tres pacientes fueron tratados con fluconazol oral durante cuarenta y dos días. Al final de este tratamiento se pudo comprobar la esterilidad del líquido peritoneal y la practicabilidad del peritoneo para la diálisis peritoneal en los tres casos. En dos de ellos se reanudó con éxito la diálisis peritoneal continua ambulatoria. La paciente del caso restante optó por continuar en hemodiálisis periódica.

El fluconazol, debido a su perfil farmacocinético y a su sencillo manejo, parece ofrecer importantes ventajas frente a otros fármacos antifúngicos en el tratamiento de este tipo de infecciones. Destacamos nuestros resultados favorables, con el uso de este fármaco, en relación con la resolución de la peritonitis fúngica y con la posibilidad de obtener la reinclusión de los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Palabras clave: **Peritonitis fúngica. Fluconazol. DPCA.**

FUNGAL PERITONITIS TREATED WITH FLUCONAZOLE: OUR EXPERIENCE IN THREE PATIENTS UNDERGOING CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD)

SUMMARY

We report the clinical course, antifungal therapy and outcome of three episodes of fungal peritonitis in three patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The yeasts isolated were *Candida parapsilosis* in two cases and *Hansenula anomala* in the other case.

Recibido: 17-VI-91.
En versión definitiva: 2-XI-91.
Aceptado: 5-XI-91.

Correspondencia: Dr. J. A. Sobrado Eiján.
Sección de Nefrología.
Complejo Hospitalario Xeral Cies.
Pizarro, 22.
36204 Vigo.

Prior to the onset of fungal peritonitis, all the patients had one or more episodes of bacterial infections which had been treated with antibiotics.

The Tenckhoff catheter was removed in all the patients and they were transferred to interim hemodialysis. Each one of the three patients was treated with oral fluconazole with a loading dose of 200 mg followed by a single daily dose of 100 mg for 42 days. After completion of therapy, a correct peritoneal fluid flow could be proved with a temporary peritoneal access in the three patients, and the cultures of the peritoneal effluent were negative for fungi in all cases. After the insertion of a new Tenckhoff catheter, two of the patients successfully resumed CAPD. Nevertheless the remaining patient continued on hemodialysis at her own request.

Fluconazole's pharmacokinetic profile and simple management make this agent an advantageous drug over other antifungal agents, in the treatment of this type of infection. We report our favorable results, with the use of this antifungal drug, associated with the resolution of fungal peritonitis and with the possibility of resuming CAPD.

Table I summarizes the antifungal therapy and the outcome of these three patients.

Key words: **Fungal peritonitis. Fluconazole. CAPD.**

Introducción

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) es actualmente una opción plenamente aceptada en el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal. La peritonitis es la principal complicación de la DPCA. Se presenta con una frecuencia de 0,6 a 1,3 episodios por paciente y por año^{1,3}.

La peritonitis fúngica se debe tener en especial consideración por su elevada morbilidad. Se ha señalado con una frecuencia del 1 al 15% de las peritonitis en DPCA^{1,2,4,6}. Esta incidencia podría incrementarse debido, entre otros factores, a la extensión de los programas de DPCA, con el consiguiente aumento del número de episodios infecciosos, y a la alteración de la flora inducida por los tratamientos antibióticos^{4,5}.

En lo que se refiere al tratamiento, se han descrito resoluciones tras la retirada del catéter peritoneal como única medida^{4,7}. La mayoría de los autores^{1,2,4-9} consideran que la retirada precoz del catéter en conjunto con el tratamiento antifúngico son medidas esenciales para conseguir la curación. Hasta la actualidad se han señalado diversos esquemas terapéuticos con antifúngicos, utilizados como único fármaco o asociados, de los que destacamos:

la anfotericina B, que es mal tolerada por vía i.p. y tiene escasa difusión al peritoneo utilizada por vía i.v.; el micónazol y el econazol, que se absorben insuficientemente por vía oral⁶, si bien pueden administrarse por vía i.p.^{1,4}; la 5-fluorocitosina conjuntamente por vía i.v. e i.p., asociada a ketoconazol oral⁵.

Más recientemente se ha comunicado el fluconazol como un fármaco efectivo, utilizado como único antifúngico, en el manejo de la peritonitis por hongos en DPCA^{6,8,9}.

Presentamos tres casos de peritonitis fúngica en DPCA. En todos se retiró el catéter peritoneal, fueron tratados con fluconazol y evolucionaron satisfactoriamente. Dos de ellos fueron reincluidos en DPCA y uno permanece en hemodiálisis periódica (HDP) por propia decisión.

Casos Clínicos

En la tabla I se resume el tratamiento y la evolución de los tres pacientes.

Caso 1

Varón de cincuenta y cinco años, diagnosticado de IRC por nefropatía de reflujo vesicoureteral. Se le colocó un catéter pe-

Tabla I. Tratamiento y evolución

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Tipo de hongo	<i>Cándida parapsilosis</i>	<i>Cándida parapsilosis</i>	<i>Hansenula anómala</i>
RIF (D)	4	7	5
RRC (D)	0	2	8
Fármaco	Fluconazol (oral)	Fluconazol (oral)	Fluconazol (oral e i.p.)*
TT (D)	42	42	42
Resultado final	Reinclusión en DPCA	HDP (peritoneo practicable volumétricamente)	Reinclusión en DPCA

RIF (D): Retraso en el inicio de fungistáticos en días; RRC (D): Retraso en la retirada del catéter en días desde el inicio del fluconazol; TT (D): Tiempo del tratamiento en días. * Dosis única inicial.

ritoneal de Tenckhoff en octubre de 1989 con objeto de iniciar programa de DPCA. A los diez días de la colocación del catéter presentó exudación en el punto de salida. En este exudado creció *Staphylococcus epidermidis*. Fue tratado con ciprofloxacina oral a la dosis de 500 mg cada doce horas durante ocho días, con buena respuesta. Al finalizar este tratamiento se comenzó la DPCA.

Una semana después de haber finalizado el tratamiento antibiótico y del comienzo de la DPCA presentó dolor abdominal y emisión de dializado turbio. Al examen físico estaba afebril. La PA era de 130/80 mmHg y el abdomen era moderadamente doloroso a la palpación. En sangre periférica tenía 6.490 leucocitos por milímetro cúbico, con desviación izquierda. En el dializado, el recuento de leucocitos fue de 1.300 por milímetro cúbico, con predominio de polinucleares. Fue tratado con ciprofloxacina i.p. a la dosis de 100 mg por bolsa de 2 l y el mismo fármaco oral a la dosis de 500 mg cada doce horas. La evolución fue tórpida y en el cultivo del dializado creció *Cándida parapsilosis*.

Se suspendió el antibiótico. Se retiró el catéter peritoneal a los cuatro días de iniciado el episodio de peritonitis. El paciente se mantuvo en diálisis peritoneal intermitente y de manera simultánea se practicaron lavados peritoneales con heparina sódica al 1 % a las dosis de 10 mg por bolsa de 2 l, utilizándose un catéter peritoneal de agudos. A las dos semanas, y tras mostrarse persistentemente baja celularidad en el dializado, ausencia de turbidez del mismo y cultivo negativo para hongos, se suspendió la diálisis peritoneal y fue transferido a HDP. Conjuntamente con la retirada catéter de crónico se inició fluconazol oral a la dosis de 200 mg el primer día, continuando con una dosis de 100 mg al día durante seis semanas. Después de finalizado este tratamiento se tomaron muestras para cultivo de un lavado peritoneal, utilizándose un catéter de agudos, que no mostraron crecimiento de hongos.

En febrero de 1990, tras la colocación de un nuevo catéter peritoneal de Tenckhoff, se reanudó la DPCA con una buena función peritoneal. El paciente recibió un trasplante renal de cadáver en mayo de 1990, con evolución satisfactoria hasta la actualidad.

Caso 2

Mujer de treinta y siete años, diagnosticada de IRC por glomerulonefritis mesangial. Incluida en DPCA en diciembre de 1988. Durante su evolución posterior se destaca que presentó tres episodios de peritonitis bacteriana con buena respuesta a antibióticos.

En enero de 1990, debido a infección del punto de salida del catéter por *Escherichia coli*, fue tratada con ciprofloxacina oral a la dosis de 500 mg cada doce horas durante veintidós días.

Quince días después de finalizar el tratamiento con ciprofloxacina presentó dolor abdominal y emisión de dializado turbio. Al examen físico, la temperatura era de 38,5° C. La PA era de 120/70 mmHg, y el abdomen era doloroso a la palpación, sin signos de peritonismo. En sangre periférica tenía 14.200 leucocitos por milímetro cúbico, con desviación izquierda. En el dializado, el recuento de leucocitos fue de 11.150 por milímetro cúbico, con predominio de mononucleares. Fue tratada con vancomicina i.v. 1 g en dosis única, y como antibioterapia i.p. recibió vancomicina a la dosis de 60 mg y gentamicina a la dosis de 8 mg por bolsa de 2 l. Tuvo una evolución tórpida y en el cultivo del dializado creció *Cándida parapsilosis*.

Se suspendieron los antibióticos a los siete días del comienzo del episodio de peritonitis y se inició tratamiento con flu-

conazol oral a una dosis de 200 mg el primer día, seguido de 100 mg al día como dosis de mantenimiento. Ante la ausencia de respuesta satisfactoria se retiró el catéter peritoneal a los dos días de iniciado el tratamiento antifúngico. Un intento posterior de practicar lavados peritoneales con un catéter de agudos, en régimen de diálisis peritoneal intermitente, fue fallido. La paciente fue transferida a HDP. El fluconazol se mantuvo durante seis semanas, con buena evolución. Después de finalizado este tratamiento se tomaron muestras para cultivo de un lavado peritoneal, utilizándose un catéter de agudos, que no mostraron crecimiento de hongos. Pese a ello y a confirmarse un adecuado flujo de entrada y salida de líquido peritoneal como expresión de peritoneo practicable volumétricamente, no se reanudó la DPCA por rehusarlo la paciente.

Caso 3

Varón de cuarenta y cuatro años, diagnosticado de IRC por nefropatía diabética. Incluido en DPCA en octubre de 1989. A lo largo de su evolución posterior presentó tres episodios de peritonitis bacteriana, con buena respuesta a antibióticos.

En diciembre de 1990, debido a infección del punto de salida del catéter por *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, fue tratado con ciprofloxacina oral a la dosis de 500 mg cada doce horas durante trece días.

A los veintidós días de finalizar el tratamiento con ciprofloxacina presentó molestias abdominales y emisión de dializado ligeramente turbio. Al examen físico estaba afebril. La PA era de 160/90 mmHg y el abdomen era moderadamente doloroso a la palpación. En sangre periférica tenía 6.200 leucocitos por milímetro cúbico, con diferencial normal. En el líquido peritoneal, el recuento de leucocitos fue de 210 por milímetro cúbico, con predominio de mononucleares. Tras tomar cultivo de líquido peritoneal se mantuvo una actitud vigilante durante los siguientes cinco días, sin iniciar tratamiento antibiótico. Al cabo de este período de tiempo, el paciente permaneció clínicamente sin cambios y la celularidad del dializado aumentó a 590 leucocitos por milímetro cúbico. En el cultivo creció *Hansenula anómala*.

A los cinco días del comienzo del episodio de peritonitis se inició tratamiento con fluconazol a una dosis de 200 mg oral y se añadió una dosis única de 100 mg i.p. en un intercambio de 2 l el primer día. Posteriormente se continuó con fluconazol oral a la dosis 100 mg al día. Ante la ausencia de respuesta satisfactoria, se retiró el catéter peritoneal a los ocho días de iniciado el tratamiento antifúngico. El paciente fue transferido a HDP. El fluconazol oral se mantuvo a la dosis de 100 mg al día durante seis semanas. Después de finalizado este tratamiento se tomaron muestras para cultivo de un lavado peritoneal, utilizándose un catéter de agudos, que no mostraron crecimiento de hongos.

En abril de 1991, tras la colocación de un nuevo catéter peritoneal de Tenckhoff, se reanudó la DPCA, manteniendo una buena función peritoneal.

Discusión

En nuestro programa de DPCA, sobre un total de 35 pacientes durante un período de tiempo de cinco años —desde 1986 a 1991—, la incidencia de peritonitis fue de 1.1 episodios por paciente y por año. La peritonitis fúngica, con un total de cuatro casos, tuvo una frecuencia del 5 % del total del número de episodios de peritonitis.

En resumen, los tres pacientes que presentamos reúnen características comunes que permiten, a nuestro juicio, un análisis global de los mismos. Estas son: 1) antibioterapia previa para el tratamiento de episodios de peritonitis bacteriana y/o de infección del punto de salida del catéter; 2) retirada del catéter peritoneal de crónicos, una vez comprobado el diagnóstico y siendo obvia la persistencia del cuadro clínico pese al inicio de la terapia antifúngica; 3) un tratamiento antifúngico con fluconazol similar; 4) la practicabilidad final del peritoneo, permitiendo la reinclusión en DPCA tras una breve estancia en HDP.

Respecto al primer punto, existe una convicción general de que los ciclos de antibióticos previos predisponen, especialmente si son reiterados, a una infección micótica^{4,6}. La antibioterapia de comienzo ante un episodio de peritonitis en DPCA es inevitable hasta la actualidad debido a que la tinción de Gram y el cultivo en medio de Sabouraud no son técnicas lo suficientemente rápidas para establecer un diagnóstico precoz, lo que potencia aún más la agresividad del cuadro clínico en el caso de la peritonitis fúngica⁵.

En cuanto a la retirada del catéter peritoneal, se puede decir que está indicado retirarlo precozmente cuando no hay respuesta inicial favorable al tratamiento antifúngico⁸. En nuestros pacientes esto se hizo con un intervalo de cero a dos días en dos casos tras un corto ciclo de lavados peritoneales continuos hasta mejorar la turbidez del dializado, y en el tercer caso se demoró algunos días más, en base a nuestros favorables resultados previos obtenidos con el tratamiento antifúngico utilizado y a la situación clínica estable del paciente, con la esperanza de poder conservar no sólo el peritoneo, sino también el catéter. Probablemente este objetivo exceda de las expectativas razonables que se puedan pedir, ante evidencias conocidas de que los hongos colonizan el material sintético donde difícilmente pueden actuar los fármacos antifúngicos^{4,9}.

El fluconazol es un derivado triazólico hidrosoluble, de alta eficacia antifúngica. La biodisponibilidad, administrado por vía oral, es mayor del 90 %. La absorción oral no se interfiere por la presencia de alimento. Su vida media plasmática es de veinticinco a treinta horas y el 70 % se elimina inalterado por la orina. Están descritos efectos tóxicos, con una incidencia no superior al 9,3 %, consistentes en intolerancia gastrointestinal y elevación de las enzimas hepáticas^{10,11}. Se ha comunicado que el tiempo de vida media se triplica en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto y que tras una sesión de hemodiálisis de tres horas se depura el 38 % de una dosis oral de 50 mg¹².

En la peritonitis fúngica en DPCA se ha utilizado por vía oral en una toma diaria a una dosis de carga de 200 mg, seguida de 100 mg al día durante seis semanas. Con esta forma de administración se demostró una buena difusión al peritoneo, con un nivel medio de 5,8 µg/ml en el líquido peritoneal⁶. Otros autores han descrito una pauta de administración i.p. en bolus inicial de 50 mg por

litro, seguido de mantenimiento oral a la dosis de 50 mg al día durante cuatro semanas^{8,9}.

La utilización de otros fármacos antifúngicos, hasta el momento actual, se ha asociado con múltiples problemas: manejo complejo derivado de las vías de administración i.p. y/o i.v., condicionando prolongadas hospitalizaciones; incidencia de efectos secundarios; desarrollo de un alto índice de resistencias por parte de los hongos^{4,5}. Estas desventajas parecen haber sido superadas, en gran parte, con la posibilidad de utilizar el fluconazol por vía oral como único agente antifúngico eficaz, debido a su perfil farmacocinético^{5,9,11}.

Finalmente, tras una infección peritoneal por hongos, ha sido habitual considerar perdido el peritoneo para su uso ulterior en una proporción elevada del 70 al 100 % debido a la formación de adherencias⁵. Nuestra experiencia, aunque corta, no puede ser más optimista. Tras el uso de este nuevo antifúngico, en los tres casos se comprobó la esterilidad del peritoneo y, lo más importante, su practicabilidad volumétrica para reanudar la DPCA al evidenciar, mediante un catéter de agudos, un correcto flujo de entrada y salida del dializado. Esto quedó asegurado en dos de los tres casos al colocar un nuevo catéter peritoneal permanente y reanudar la DPCA, comprobándose una buena función peritoneal. No obstante, la paciente del caso 3 optó por seguir en HDP.

Como conclusión, si estos resultados y otros comunicados^{5,9} se confirman en un próximo futuro, la concepción actual de la peritonitis fúngica en DPCA como entidad caracterizada por una importante morbilidad, complicado manejo y elevada tasa de abandono de la DPCA se modificaría considerablemente.

Bibliografía

1. Report of a Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Diagnosis and management of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet*, 1:845-849, 1987.
2. Keane WF, Everett ED, Fine RN, Golper TA, Vas S, Peterson PK, Gokal R y Matzke GR: Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) peritonitis. Treatment recommendations: 1989 update. *Perit Dial Int*, 9:247-256, 1989.
3. Bazzato G, Landini S, Coli U, Lucatello S, Fracasso A y Moracchello M: A new technique of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): double-bag system for freedom to the patient and significant reduction of peritonitis. *Clin Nephrol*, 13:251-254, 1980.
4. Fabris A, Biasioli S, Borin D, Brendolan A, Chiamonte S, Feriani M, Pisani E, Ronco C y La Greca G: Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: our experience and review of treatments. *Perit Dial Bull*, 4:75-77, 1984.
5. Rodríguez Pérez JC, Vega N, Plaza C, Fernández A, Santamaría P y Palop L: Peritonitis fúngica en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Nefrología*, 8 (suppl. 3):31-36, 1988.
6. Levine J, Bernard DB, Idelson BA, Famham H, Saunders C y Sugar AM: Fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis: successful treatment with fluconazole, a new orally active antifungal agent. *Am J Med*, 86:825-827, 1989.
7. 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.
8. Selgas R, Miranda B, Moreno F, Muñoz J, Borrego F, López Revuel-

- ta K, Riñón C y Sánchez Sicilia L: Diagramas de flujo en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), *Nefrología*, 10:15-27, 1990.
9. 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.
 10. Washton H: Review of fluconazole: a new triazole antifungal agent. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 12:229S-233S, 1989.
 11. Richardson K, Cooper K, Marriott MS, Tarbit MH, Troke PF y Whittle PJ: Discovery of fluconazole, a novel antifungal agent. *Rev Infect Dis*, 12 (suppl. 3):S267-S271, 1990.
 12. Toon S, Ross CE, Gokal R y Rowland M: An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole. *Br J Clin Pharmacol*, 29:221-226, 1990.