

# Tratamiento de peritonitis en DPCA con ciprofloxacina. Experiencia a largo plazo

M. Pérez Fontán, M. Rosales\*, F. Fernández\*\*, A. Rodríguez-Carmona, T. García Falcón, F. Arrojo, C. F. Rivera y A. Alonso

Servicios de Nefrología, Medicina Preventiva\* y Laboratorio\*\*. Hospital Juan Canalejo. La Coruña

## RESUMEN

Se presentan los resultados de un protocolo de monoterapia de peritonitis en DPCA con ciprofloxacina a lo largo de cuatro años. Se estudiaron 115 episodios de peritonitis. El régimen usado fue de 50 mg/L i.p. durante cinco días, seguido de 500 mg cada ocho horas oral durante 10 días más.

Se observó buena respuesta en el 83% de los casos, registrándose un 4% de fracasos terapéuticos y un 7% de recaídas. A lo largo del estudio se produjo un descenso en la sensibilidad de los agentes de peritonitis a ciprofloxacina, especialmente entre los estafilococos. Algunas peritonitis por gérmenes resistentes in vitro a ciprofloxacina fueron controladas por el régimen usado.

Tanto por vía oral como i.p., la ciprofloxacina alcanzó buenos niveles plasmáticos. Sin embargo, los niveles en dializado fueron muy pobres tras administración oral. El efecto adverso más frecuente de la droga fue la intolerancia digestiva tras administración oral. Dos pacientes experimentaron reacciones adversas graves.

La ciprofloxacina es una buena opción de monoterapia empírica de peritonitis en DPCA. La aparición de resistencias bacterianas debe ser cuidadosamente vigilada. La vía i.p. de administración parece de elección, por lo menos para inducir remisión de la infección, ya que la penetración a dializado es pobre tras administración oral. Aunque los efectos secundarios no son frecuentes, sí pueden ser graves, por lo que no se debe considerar a la ciprofloxacina una droga inocua.

Palabras clave: **Ciprofloxacina. Peritonitis. DPCA.**

## TREATMENT OF CAPD PERITONITIS WITH CIPROFLOXACIN. LONG TERM RESULTS

### SUMMARY

We present the long-term results of a protocol of empiric monotherapy of CAPD-related peritonitis with Ciprofloxacine. One hundred and fifteen episodes of peritonitis were studied. The treatment protocol included 5 days of i.p. administration of the drug (50 mg/L dialysate), followed by ten more days of oral therapy (500 mg t.i.d.).

A good clinical response was obtained in 83% of the cases, while treatment failure was observed in 4%, and relapse in 7%, of the cases. A decrease in the sensitivity to Ciprofloxacine of the peritonitis agents was observed along the study, specially among Staphy-

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

Recibido: 14-IX-92.  
En versión definitiva: 11-XII-92.  
Aceptado: 14-XII-92.

*lococcus sp. However, some of the peritonitis episodes due to bacteria resistant in vitro to Ciprofloxacin responded adequately to the treatment protocol.*

*Ciprofloxacin attained good plasma levels after both oral and i.p. administration. However, dialysate levels were very poor after oral administration. The most frequent secondary effect was poor gastric tolerance to oral Ciprofloxacin. Two patients experienced severe adverse reactions to the drug.*

*Ciprofloxacin is a good choice for empiric monotherapy of CAPD-related peritonitis. The emergence of bacterial resistance must be carefully monitored. The drug should be administered intraperitoneally, at least to induce the remission of the infection, due to its poor penetration to dialysate after oral administration. Secondary effects are not frequent, but can be severe, and Ciprofloxacin should not be considered an innocuous drug.*

**Key words: Ciprofloxacin. Peritonitis. CAPD.**

## Introducción

Aunque las medidas preventivas constituyen la base fundamental en el manejo de las peritonitis en DPCA, un tratamiento precoz y eficaz de estas infecciones resulta esencial para asegurar una baja morbimortalidad y una buena supervivencia de la técnica de diálisis.

Al predominio abrumador de los gérmenes grampositivos (G+) como agentes de peritonitis en los primeros años de la DPCA, ha seguido la aparición de tasas significativas de infección por otros gérmenes, especialmente bacterias gramnegativas (G-). Por ello, los regímenes empíricos de tratamiento deben cubrir necesariamente tanto G+ como G-. Ello ha obligado, habitualmente, al uso de regímenes combinados, con las consiguientes dificultades de manejo y aumento del riesgo de efectos secundarios.

En septiembre de 1988 se inició en nuestro Servicio un protocolo de tratamiento empírico de peritonitis en DPCA con ciprofloxacina (CPX)<sup>1</sup>. La base para el uso de esta quinolona era múltiple: monoterapia, fácil administración (con posibilidad de combinar vía oral e intraperitoneal i.p.), espectro de actividad adecuado al etiológico de peritonitis en DPCA, carácter bactericida y toxicidad escasa<sup>2-4</sup>. Sin embargo, la utilidad real de esta y otras quinolonas ha sido cuestionada cuando se la compara con regímenes más clásicos y contrastados. Especial preocupación suscitan su potencial toxicidad<sup>5</sup> y el desarrollo de resistencias bacterianas<sup>6-9</sup>, que podrían empeorar la ya cuestionada efectividad de estos antibacterianos frente a gérmenes G+. Para valorar la eficacia a largo plazo de la CPX como monoterapia empírica de peritonitis en DPCA hemos revisado nuestra experiencia en los últimos cuatro años de uso continuado de esta quinolona.

## Material y métodos

Durante los últimos cuatro años, todas las peritonitis en DPCA han sido tratadas empíricamente con CPX en

nuestro centro. El régimen de tratamiento consistió en administración de CPX i.p. (50 mg/L en cada bolsa) durante los cinco primeros días, seguido de 10 días más de administración de CPX oral, a una dosis de 500 mg cada 12 horas en adultos, que fue luego incrementada a 500 mg cada ocho horas tras comprobar niveles frecuentemente infraterapéuticos en dializado con el régimen inicial<sup>1</sup>. La administración i.p. se prolongó hasta el décimo día en pacientes con antecedente de intolerancia a CPX oral o en caso de resolución tórpida de la infección. La administración oral se hizo siempre separada de la de quelantes del fósforo, dada la conocida interferencia en la absorción.

Durante un período de seguimiento de 2.140 pacientes-mes (118 enfermos tratados) se produjeron 145 episodios de peritonitis. No se valoraron para el estudio actual las peritonitis por hongos (n=7), micobacterias (n=2), quirúrgicas (n=4), eosinófilas (n=3) y catéter-dependientes (n=10), así como las que, por diferentes motivos, fueron tratadas inicialmente con otros antibióticos (n=4).

Se definió como buena respuesta al tratamiento la negativización de cultivos y normalización citológica del dializado en los cinco primeros días de tratamiento, y como respuesta tórpida lo mismo, pero con un plazo de resolución superior a cinco días. Se definió como fracaso terapéutico la incapacidad del tratamiento empírico para inducir remisión de la infección, requiriéndose un segundo antibiótico o retirada del catéter peritoneal. Se definió como recaída la reaparición de la infección por el mismo germen en un plazo de tres semanas tras finalización del tratamiento, y como sobreinfección la aparición de infección por un nuevo agente durante el tratamiento del episodio o en las dos semanas siguientes. Se admitió como posible efecto secundario la aparición de signos o síntomas en relación temporal con administración de CPX, no explicables claramente por la situación del paciente.

Los métodos bacteriológicos utilizados incluyeron cultivos de rutina para aerobios, anaerobios y hongos. La sensibilidad a CPX de los gérmenes analizados se estudió mediante el método de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de Ericsson y cols., tal y como ya se ha descri-

**Tabla I.** Respuesta al tratamiento con ciprofloxacina

	Normal	Tórpida	Fracaso	Recaída	Sobreinfección
Estaf. aureus .....	11	1	2	0	0
Estaf. coag. (-) .....	39	0	2	4	1
Estreptococos .....	20	1	0	0	1
Otros G+ .....	7	0	1	1	0
Bacterias G- .....	12	1	0	2	1
Cultivo negativo .....	6	1	0	1	0
Total	95 (82,6 %)	4 (3,5 %)	5 (4,3 %)	8 (6,9 %)	3 (2,6 %)

to<sup>1</sup>. Asimismo, se determinaron los niveles de CPX en plasma y dializado tras administración oral e i.p. de CPX, por el método de HPLC descrito por Weber y cols.<sup>10</sup>.

**Resultados**

El espectro etiológico de las peritonitis estudiadas se presenta en la figura 1. La respuesta al tratamiento con CPX se presenta en la tabla I. El 82,6 % de los episodios mostraron rápida respuesta a CPX, mientras que se observó curso tórpido en el 3,5 %, fracaso terapéutico en el 4,3 %, recaída en el 6,9 % y sobreinfección por levaduras en el 2,6 %. No había diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento de los diferentes grupos de gérmenes, oscilando la tasa de respuesta inadecuada (fracaso, recaída, sobreinfección o curso tórpido) entre el 10 % de los estreptococos y el 25 % de los G- y cultivo negativo. Asimismo, cuando se comparó la tasa de respuesta inadecuada en la primera (17 %, n = 60) y segunda (16 %, n = 55) mitad del período estudiado, no se observó diferencia. Se produjeron dos episodios de peritonitis por *Pseudomonas aeruginosa*, en ambos casos con remisión rápida, seguida de recaídas múltiples hasta retirada del catéter peritoneal, a pesar de alta sensibilidad *in vitro* a CPX.

La sensibilidad de los agentes de peritonitis a CPX se presenta en la tabla II. En general, se produjo un claro aumento en las CMI de CPX a los gérmenes estudiados en la segunda mitad del período analizado, con la consiguiente aparición de un mayor número de cepas resistentes a CPX en la segunda mitad, llegando al 19 % (tabla III). No se observó desarrollo de resistencias entre los gérmenes G-.

De los 13 casos en que se produjo fracaso terapéutico o recaída, en dos no se disponía de información sobre sensibilidad del germen a CPX. De los restantes, la CMI era superior a 2 mcg/ml en cinco e igual o inferior en seis.

El tratamiento con CPX fue, en general, bien tolerado. Dieciocho enfermos refirieron molestias digestivas tras CPX oral (náuseas, vómitos, gastralgia), especialmente tras aumentar la dosis a 500 mg cada ocho horas; en 12 casos las molestias fueron de intensidad suficiente como para utilizar CPX i.p. en subsiguientes episodios de peri-

**Tabla II.** Sensibilidad a CPX de los agentes de peritonitis (CMI90)

	Total	Fase 1	Fase 2
Estaf. aureus .....	2 (14)	0,25 (12)	4 (2)
Estaf. coag. (-) .....	2 (29)	0,25 (14)	8 (15)
Estreptococos .....	0,25 (12)	0,25 (7)	4 (5)
Bacterias G- .....	2 (11)	0,125 (3)	2 (9)

Fase 1: septiembre-88 a octubre-90; fase 2: noviembre-90 a agosto-92. Las cifras entre paréntesis indican el número de cepas estudiadas. Valores en mcg/ml.

**Tabla III.** Fracción de cepas resistentes a CPX \*

	Total	Fase 1	Fase 2
Estaf. aureus .....	1/14	0/12	1/2
Estaf. coag. (-) .....	4/29	1/14	3/15
Estreptococos .....	1/12	0/7	1/5
Otros G+ .....	1/1	0/0	1/1
Bacterias G- .....	0/12	0/3	0/9
Total	7/68	1/36	6/32

\* CMI > 2 mcg/ml. Fase 1: septiembre-88 a octubre-90; fase 2: noviembre-90 a agosto-92.

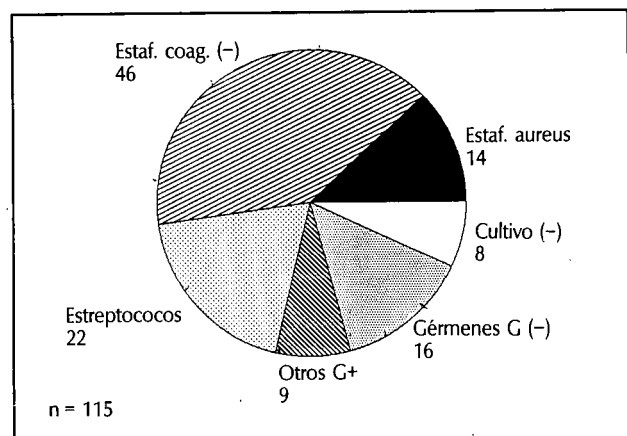


Fig. 1.—Espectro etiológico de las peritonitis objeto del estudio.

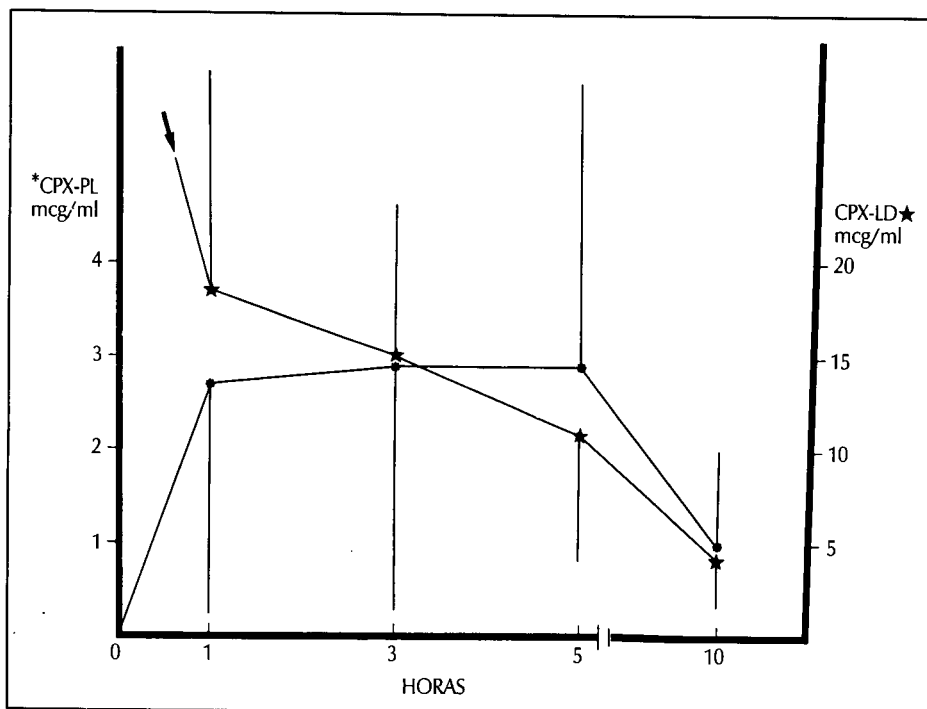


Fig. 2.—Niveles de ciprofloxacina en plasma (CPX-PL) y dializado (CPX-LD) tras administración de una dosis i.p. de 50 mg/L (n = 6).

tonitis. Cuatro pacientes refirieron mareos, otra vez sólo tras CPX oral. Se observaron dos reacciones adversas severas. Un paciente de 80 años presentó un cuadro de desorientación tras CPX i.p., que desapareció tras retirada de la droga. Una paciente de 20 años presentó dos reacciones generalizadas tipo Stevens-Johnson tras tratamiento con CPX en dos episodios de peritonitis de diferente etiología.

Los niveles de CPX en plasma y dializado, tras administrar de CPX oral o i.p., se presentan en las figuras 2 y 3.

Los niveles plasmáticos fueron adecuados, independientemente de la vía de administración. Sin embargo, los niveles en dializado, que fueron muy buenos tras administración i.p., se mostraron claramente insuficientes tras administración oral.

### Discusión

La CPX pertenece al grupo de las fluoroquinolonas, agentes bactericidas que actúan inhibiendo la actividad

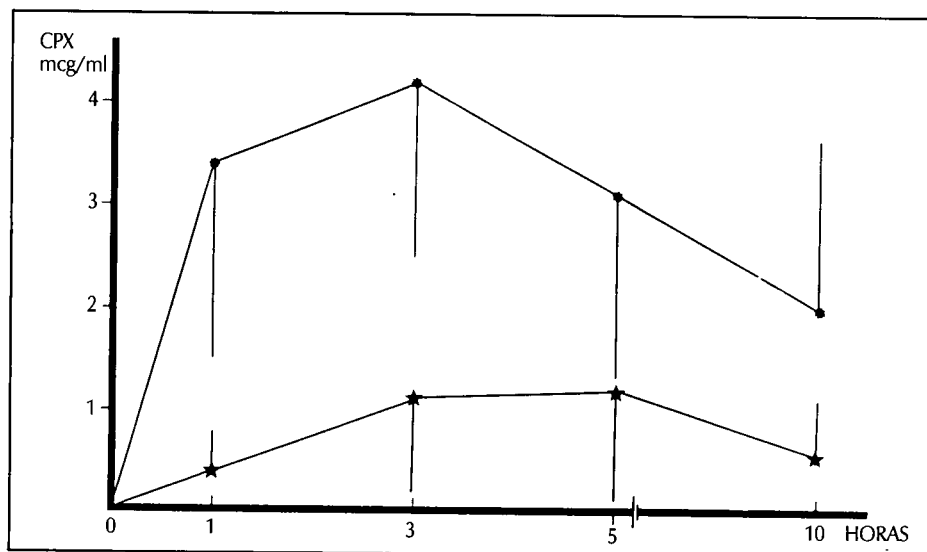


Fig. 3.—Niveles de ciprofloxacina en plasma (\*) y dializado (★) tras administración de una dosis oral de 500 mg (n = 7).

del enzima DNA-girasa, esencial para el metabolismo bacteriano<sup>4</sup>. Su espectro de acción es amplio, e incluye la mayor parte de los agentes habituales de peritonitis en DPCA<sup>2,11</sup>. Por otra parte, se las considera escasamente tóxicas<sup>2,11</sup>, aunque es preciso ajustar su dosis en pacientes con insuficiencia renal<sup>12</sup>, y su uso debe ser cuidadoso en niños y pacientes que toman teofilina<sup>3</sup>. La CPX ofrece, como ventajas adicionales, la posibilidad de administración oral o parenteral y una actividad antiestreptocócica superior a la de otras drogas de la misma familia<sup>13</sup>.

Las ventajas teóricas de las quinolonas han dado lugar a un gran interés en el uso de estas drogas para el tratamiento de infecciones en diálisis peritoneal<sup>5,14</sup>. La CPX ha sido utilizada para el tratamiento de peritonitis en DPCA, tanto por vía oral<sup>15-19</sup> e i.p.<sup>20-22</sup> como en forma combinada<sup>1</sup>, con resultados buenos en general, aunque con algunas excepciones<sup>16</sup>. La dosis utilizada oscila en torno a 1,5-2 g diarios por vía oral en tres-cuatro dosis y entre 25 y 50 mg/L por vía i.p., con una duración del tratamiento en torno a 10 días, que algunos reducen a sólo cinco-siete días<sup>21,22</sup>.

Nuestro estudio muestra unos buenos resultados con un régimen secuencial de CPX i.p. y oral, similares a algunos estudios previos, en los que la CPX en monoterapia no resulta inferior a la combinación vancomicina + aminoglicósido<sup>17,20-22</sup>. La tasa de éxitos se mantuvo, además, tras varios años de utilización rutinaria de la droga. Sin embargo, no se puede ignorar el aumento progresivo de las CMI de CPX para los gérmenes aislados a lo largo del estudio, con el consiguiente aumento de la presencia de cepas bacterianas resistentes a CPX. El desarrollo de resistencias, un fenómeno general al que las quinolonas difícilmente podían escapar<sup>6</sup>, parece afectar básicamente a gérmenes G+, especialmente estafilococos plasma-coagulasa negativos<sup>20,22-24</sup>, aunque algunos estudios recientes muestran una alta sensibilidad de estos gérmenes a CPX<sup>25-28</sup>. Durante el período de estudio no se aisló ningún germen G- resistente a CPX. A pesar de ello, la *Pseudomonas aeruginosa* no fue erradicada por CPX en ninguno de los dos casos observados, lo que coincide con algunas experiencias previas<sup>16,18</sup>, aunque otros han manejado bien a esta bacteria con CPX sola<sup>22</sup> o combinada<sup>29</sup>.

Resulta llamativa la pobre correlación entre sensibilidad bacteriana y resultado clínico. Evidentemente, los resultados son más pobres en los casos de cepas resistentes a CPX, pero en tres casos estas infecciones fueron tratadas con éxito con CPX. Pensamos que ello se debe a los altísimos niveles en dializado obtenidos con CPX i.p., que podrían ser suficientes para erradicar gérmenes poco agresivos y con un grado moderado de resistencia a la droga.

Aunque los resultados no parecen globalmente inferiores en la literatura<sup>15,17-22</sup>, la vía oral parece netamente inferior a la i.p. para el tratamiento con CPX de peritonitis en DPCA. Aunque algunos estudios muestran niveles adecuados<sup>15,17,18,30-33</sup>, nuestra experiencia (fig. 3) y la de otros<sup>20</sup> es que la penetración de la CPX a cavidad peritoneal es muy pobre tras administración oral y sólo permite

la erradicación de gérmenes muy sensibles a la droga (CMI no mayor de 0,5 mcg/ml). Aunque puede utilizarse CPX oral como terapia complementaria (como en nuestro protocolo) para reducir costos y facilitar su administración, pensamos que la CPX por vía oral es una mala opción para intentar inducir la remisión de una peritonitis en DPCA.

Los efectos secundarios más frecuentes de la CPX se refieren a molestias digestivas dosis-dependientes tras su administración oral<sup>2,5</sup>. En nuestro estudio se observaron dos efectos secundarios graves, por lo que pensamos que las quinolonas no deben ser consideradas drogas de baja toxicidad.

En conclusión, la CPX constituye una buena opción de monoterapia empírica de peritonitis en DPCA. El desarrollo de resistencias bacterianas, sobre todo entre estafilococos, es un problema que puede comprometer su utilización a largo plazo. La vía i.p. parece claramente de elección, por lo menos durante la fase de inducción de remisión de la infección, ya que la droga alcanza niveles muy pobres en dializado tras administración oral. La administración por vía i.p. (50 mg/L) permite curar algunas infecciones por bacterias resistentes *in vitro* a CPX. Los efectos secundarios de la CPX no son frecuentes, pero pueden resultar graves.

## Bibliografía

1. Pérez Fontán M, Rosales M, Fernández F, Moncalián J, Rivera CF, Alonso A y Valdés F: Ciprofloxacin in the treatment of Gram-positive bacterial peritonitis in patients undergoing CAPD. *Perit Dial Int*, 11:233-236, 1991.
2. Neu HC: Quinolones. An overview. *Microbiol Infect Dis*, 13:195-196, 1990.
3. Neu HC: Ciprofloxacin: An overview and prospective appraisal. *Am J Med*, 82 (suppl. 4A):395-404, 1987.
4. Hooper DC y Wolfson JS: Mode of action of the quinolone antimicrobial agents. *Rev Infect Dis*, 10 (suppl. 1):14-21, 1988.
5. Nikolaidis P: Newer quinolones in the treatment of CAPD-related infections. *Perit Dial Int*, 10:127-133, 1990.
6. Neu HC: Bacterial resistance to fluoroquinolones. *Rev Infect Dis*, 10 (suppl. 1):57-63, 1988.
7. Kotilainen P, Nikoskelainen J y Houvinen P: Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis*, 161:41-44, 1990.
8. Gahm-Hansen B, Sogaard P y Arpi M: In vitro activity of ciprofloxacin against methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococci. *Eur J Clin Microbiol*, 6:581-584, 1987.
9. Roberts DE y Williams JD: Ciprofloxacin in renal failure. *J Antimicrob Chemother*, 23:820-823, 1989.
10. Weber A, Chaffin D, Smith A y Opheim KE: Quantitation of ciprofloxacin in body fluids by high-pressure liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother*, 27:531-534, 1985.
11. Neu HC: Clinical use of the quinolones. *Lancet*, 2:1319-1322, 1987.
12. Eliopoulos GM: New quinolones. Pharmacology, pharmacokinetics and dosing in patients with renal insufficiency. *Rev Infect Dis*, 10 (suppl. 1):102-109, 1988.
13. Arcieri C, Griffith E, Gruenewaldt G, Heyd A, O'Brien B, Becker N y August R: Ciprofloxacin: An update on clinical experience. *Am J Med*, 82 (suppl. 4A):381-386, 1987.
14. Janknegt R: CAPD peritonitis and fluoroquinolones: a review. *Perit Dial Int*, 11:48-58, 1991.

15. Scott AC, Fleming LW y Stewart WK: Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of CAPD peritonitis. *Eur J Clin Microbiol*, 6:599, 1987.
16. Bennett-Jones DN, Russell GI y Barrett A: A comparison between oral ciprofloxacin and i.p. vancomycin and gentamicin in the treatment of CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother*, 26 (suppl.):73-76, 1990.
17. Tapson JS, Orr KE, George JC, Stansfield E, Bint AJ y Ward MK: A comparison between oral ciprofloxacin and i.p. vancomycin and netilmicin in CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother*, 26 (suppl.):63-71, 1990.
18. Fleming LW, Phillips G, Stewart WK y Scott AC: Oral ciprofloxacin in the treatment of peritonitis in patients on CAPD. *J Antimicrob Chemother*, 25:441-448, 1990.
19. Boeschoten EW, Kuijper EJ, Speelman P, Struijk DG, Krediet RT y Arisz L: Oral treatment of CAPD peritonitis with ciprofloxacin. *Adv Perit Dial*, 6:126-129, 1990.
20. Friedland JS, Iveson TJ, Fraise AP, Winearls CG, Selkon JB y Oliver DO: A comparison between i.p. ciprofloxacin and i.p. vancomycin and gentamicin in the treatment of peritonitis associated with CAPD. *J Antimicrob Chemother*, 26 (suppl.):77-81, 1990.
21. Ludlam HA, Barton I, White L, McMullin C, King A y Phillips I: Intraperitoneal ciprofloxacin for the treatment of peritonitis in patients receiving CAPD. *J Antimicrob Chemother*, 25:843-851, 1990.
22. Dryden MS, Wing AJ y Phillips I: Low-dose intraperitoneal ciprofloxacin for the treatment of peritonitis in patients receiving CAPD. *J Antimicrob Chemother*, 28:131-139, 1991.
23. Weissauer-Condon C, Engels I y Daschner FD: In vitro activity of four new quinolones in Mueller-Hinton broth and peritoneal dialysis fluid. *Eur J Clin Microbiol*, 6:324-326, 1987.
24. Wilcox MH y Finch RG: Ciprofloxacin and CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother*, 26:447-448, 1990.
25. Guay D, Klicker R, Pence T y Peterson P: In vitro antistaphylococcal activity of teicoplanin and ciprofloxacin in peritoneal dialysis effluent. *Eur J Clin Microbiol*, 5:661-663, 1986.
26. Wilcox MH, Geary I y Spencer RC: In-vitro activity of imipenem, in comparison with cefuroxime and ciprofloxacin, against coagulase-negative staphylococci in broth and peritoneal dialysis fluid. *J Antimicrob Chemother*, 29:49-55, 1992.
27. Pylpchuk GB, Conly J, Kappel JE, Stein K y Rennie R: Sensitivity of CAPD/IPD peritonitis organisms to ciprofloxacin. *Adv Perit Dial*, 7:135-137, 1991.
28. Fernandes CJ y Ackerman VP: In vitro studies of ciprofloxacin and survey of resistance patterns in current isolates. *Diag Microbiol Infect Dis*, 13:79-91, 1990.
29. Taber TE, Hegeman TF, York SM, Kinney RA y Webb DH: Treatment of pseudomonas infections in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 11:213-216, 1991.
30. Fleming LW, Moreland TA, Scott AC, Stewart WK y White LO: Ciprofloxacin in plasma and peritoneal dialysate after oral therapy in patients on CAPD. *J Antimicrob Chemother*, 19:493-503, 1987.
31. Shalit I, Kitzes-Cohen R, Rapoport J, Schlaeffer F y Chaimovitz C: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients receiving peritoneal dialysis and being treated for peritonitis. *Rev Infect Dis*, 11 (suppl. 5):14, 1989.
32. Golper TA, Hartstein AI, Morthland VH y Christensen JM: Effect of antacids and dialysate dwell times on multiple-dose pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in patients on CAPD. *Antimicrob Agents Chemother*, 31:1787-1790, 1987.
33. Shalit I, Greenwood RB, Marks MI, Pederson JA y Frederick KL: Pharmacokinetics of single dose oral ciprofloxacin in patients undergoing CAPD. *Antimicrob Agents Chemother*, 30:152-156, 1986.