



**BUAP**

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los  
Trabajadores del Estado**

**Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud**

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**Facultad de Medicina**

**Título de tesis:**

**Eficacia y seguridad de la monoterapia con cefepima versus terapia  
combinada de vancomicina más ceftazidima intraperitoneales para el  
tratamiento empírico de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal en  
pacientes del hospital regional puebla ISSSTE.**

**Para obtener el diploma en la especialidad de “Nefrología”**

**Presenta**

**Dr. J. Jesús Horacio Abrego Lara**

**Asesor Experto:**

**Dra. María Sofía Hernández de la Cruz**

**Dra. Kriscia Mariela Hernández Arteaga**

**Asesor Metodológico:**

**MD. PhD. José Luis Gálvez Romero**

**Número de registro: 138.2023**

**Puebla de Zaragoza a febrero del 2025**



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitirme conseguir otro de mis sueños, por ser parte de mi vida y hacerme sentir su amor en todo momento.

A LA DRA SOFÍ HERNÁNDEZ por formar parte de mi crecimiento profesional y humano, por su bonita amistad y apoyarme en el desarrollo de nuestro trabajo de investigación. Mil gracias.

A LA DRA KRISCIA HERNÁNDEZ por permitirme iniciar este sueño de convertirme en nefrólogo, formar parte de su grupo de residentes, enseñarme de nefrología y de la vida durante estos tres años de residencia. Mil gracias.



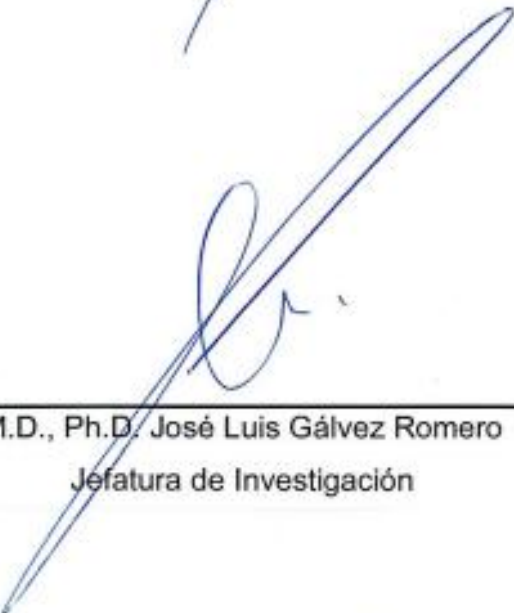



A LA DRA. MARÍA JOSÉ GONZÁLEZ FARRIS por ser una parte fundamental de nuestra enseñanza, por brindarme su apoyo siempre, por ser un estímulo y ejemplo por seguir en mi crecimiento como nefrólogo. Mil gracias.

AL DR GÁLVEZ por su grandioso apoyo en la realización de este trabajo de investigación, por regalarme parte de su valioso tiempo y hacerme sentir su amistad. Sin su apoyo sería imposible realizar este proyecto. Mil gracias.

A MI ESPOSA SUSY E HIJA EVELYN por ser mi motor de vida, ayudarme en momentos difíciles para hacerlos sentir fáciles. Gracias por su amor incondicional. Gracias a Dios, somos una hermosa familia.

A MIS AMADOS PADRES JESÚS Y CARMEN, HERMANAS ANA y CARMELITA que gracias a Dios han estado conmigo en todo momento, gracias a su apoyo eterno es posible conseguir todo en la vida. Los amo. Mil gracias.

**AUTORIZACIÓN**

	
<p>Dr. Carlos Efrén Ruiz Cancino Director Médico</p>	<p>Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar Coordinación de enseñanza e investigación</p>
	
<p>M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero Jefatura de Investigación</p>	<p>Dra. María Sofía Hernández de la Cruz Asesor Experto</p>
	
<p>Dra. Kriscia Mariela Hernández Arteaga Asesor Experto</p>	<p>Dr. Jesús Horacio Abrego Lara Tesista</p>

## CONTENIDO

---

	Página
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
OBJETIVOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	21
Población de estudio	21
Definición de grupo control	21
Definición de grupo a intervenir	21
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	22
Metodología para el cálculo de tamaño de muestra	23
Descripción operacional de variables	23
Técnicas y procedimientos empleados	28
Procesamiento y análisis estadístico	32
ASPECTOS ÉTICOS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	44
TABLAS Y FIGURAS	46
Propuesta de mejora (algoritmo)	51
BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS	57

---

## RESUMEN

**Antecedentes.** La peritonitis asociada a diálisis peritoneal es una de las causas de morbimortalidad más frecuentes y graves en el paciente con esta modalidad dialítica. El tratamiento empírico con antimicrobianos no es homogéneo en la actualidad y, por tanto, puede ser controversial. Existe evidencia que refiere la monoterapia con cefepima puede ser tan útil como la combinación de vancomicina más ceftazidima.

**Objetivo.** Evaluar la no inferioridad, comparando eficacia y seguridad de la monoterapia con cefepima versus la combinación de vancomicina más ceftazidima, para el tratamiento de peritonitis asociada a diálisis peritoneal en pacientes del Hospital Regional Puebla ISSSTE.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio clínico aleatorizado y controlado, quasiexperimental, unicéntrico, prospectivo, abierto, comparativo y de no inferioridad en pacientes del programa de diálisis peritoneal en el Hospital Regional Puebla ISSSTE, diagnosticados con peritonitis asociada a diálisis peritoneal. Incluyó 47 pacientes de más de 18 años, con un primer episodio de peritonitis; 22 en monoterapia (cefepima 1 g/día) y 25 en terapia combinada (vancomicina 15 mg/kg cada 5 días más ceftazidima 1g/día), ambas con administración intraperitoneal intermitente.

**Resultados.** La resolución de peritonitis al día 10 fue del 77.2% para cefepima y del 76% para vancomicina más ceftazidima ( $p = 0.6$ ). La curación médica fue del 77.2% para cefepima y de 72% para vancomicina más ceftazidima ( $p = 0.6$ ). Las reacciones adversas se presentaron en 13.6% para cefepima y en 8% para vancomicina más ceftazidima ( $p = 0.7$ ).

**Conclusión.** La monoterapia empírica con cefepima intraperitoneal no es inferior a la terapia combinada de vancomicina más ceftazidima en pacientes del Hospital Regional Puebla ISSSTE con peritonitis asociada a diálisis peritoneal. Y puede considerarse aceptable como tratamiento de primera línea.

**Palabras clave:** Peritonitis asociada a diálisis peritoneal. Terapia combinada (vancomicina/ceftazidima). Monoterapia (cefepima). DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria. DPA: diálisis peritoneal automatizada.

## INTRODUCCIÓN

La peritonitis asociada a diálisis peritoneal (DP) es el tipo más común de infección relacionada con la DP y es considerada una complicación potencialmente grave. Su prevención y tratamiento se vuelven cruciales para reducir la morbimortalidad de estos pacientes (Li et al. 2022). La importancia de esta patología deriva principalmente del aumento en los costos del tratamiento y los eventos de hospitalización. Además, de ser considerada la principal causa de transición prematura a hemodiálisis (HD) (Sahlawi, Liew, y Perl 2019). De manera general, contribuye a la muerte en hasta el 8,6% de los pacientes (Mehrotra et al. 2016).

En todo el mundo, existe una variación sustancial (hasta 20 veces) en las tasas de peritonitis entre las unidades de DP en diferentes países (Li et al. 2022). En México, la peritonitis asociada a DP es una de las complicaciones más frecuentes, con un promedio del 29,8% durante la última década (Méndez-Durán 2020).

Al ser considerado un problema de control prioritario en los programas de DP, cada centro debe monitorear, al menos una vez al año, la incidencia y los resultados de la peritonitis, como parte de un programa de mejora continua de la calidad. En la última guía de la International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) 2022, se recomienda que la tasa general de peritonitis sea no mayor de 0,40 episodios por paciente/año en riesgo y el porcentaje de pacientes libres de peritonitis por unidad de tiempo debe ser mayor al 80 % por año (Li et al. 2022). Así mismo, en esta guía se sugiere llevar a cabo más ensayos controlados aleatorios para comparar la eficacia y la seguridad de diferentes regímenes de antibióticos. La pauta general, es que una vez completados los estudios microbiológicos adecuados, se debe iniciar antibióticos empíricos lo antes posible para lograr una rápida resolución de la inflamación, reducción del dolor y preservación funcional de la membrana peritoneal. La recomendación principal es la terapia empírica combinada en la que los microorganismos Gram positivos estén cubiertos por una cefalosporina de primera generación o vancomicina y los Gram negativos por una cefalosporina de tercera generación o un aminoglucósido. De igual forma, la monoterapia para el tratamiento

empírico de la peritonitis, en lugar de la terapia combinada, ahora es aceptada como una estrategia eficaz; y la guía también menciona como una sugerencia de calidad moderada (2B) el empleo de cefepima puede ser una alternativa aceptable para los regímenes antibióticos empíricos (Li et. al. 2022).

La eficacia y seguridad de la monoterapia con cefepima ya ha sido publicada previamente en algunos estudios. Es el caso de dos ensayos controlados aleatorizados (Wong et. al. 2001) (Kitrungphaiboon et. al. 2019) y un estudio observacional prospectivo (Li et. al. 2000) que prueban el uso de monoterapia con cefepima intraperitoneal (IP). Aunque hubo diferencias en la dosificación de cefepima (intermitente, continua, con y sin ajuste por función renal residual), los tres estudios mostraron tasas de respuesta primaria superiores al 80 % en el día 10 (Li et al. 2000) (Wong et al. 2001) (Kitrungphaiboon et. al. 2019).

El régimen actualmente usado en el Hospital Regional (HR) Puebla ISSSTE es la aplicación IP de vancomicina más ceftazidima. La tasa de curación completa de este régimen como tratamiento empírico fue de aproximadamente el 75% en el año 2022. Mientras que para la cefepima no existen datos proporcionados, dado la experiencia limitada de este antibiótico para el manejo empírico de la peritonitis en este hospital.

Por lo tanto, el propósito de nuestro estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la monoterapia con cefepima versus vancomicina más ceftazidima IP para el tratamiento empírico de la peritonitis asociada a DP en pacientes del HR Puebla ISSSTE, evaluando principalmente la no inferioridad para la resolución de la peritonitis en el día 10 (criterio de valoración primario).

## **ANTECEDENTES**

### ***Antecedentes generales***

La peritonitis asociada a la DP es una complicación grave, su prevención y tratamiento son importantes al reducir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes (Li et al. 2022). Esta patología aumenta los costos del tratamiento y los eventos de hospitalización; también es la causa principal de transición prematura a la HD (Sahlawi et al. 2019). Contribuye a la muerte en hasta el 8,6% de los pacientes en este programa dialítico (Mehrotra et al. 2016). Este tipo de peritonitis se identificó como un resultado de mayor prioridad e importancia para los pacientes, sus cuidadores, los profesionales de la salud, investigadores y legisladores en un Estudio de Técnica de Grupo Nominal Multinacional (Manera et al. 2019).

Es el tipo más común de infección relacionada con la DP, generando una mayor utilización de la atención médica y se asocia con daños significativos que incluyen inflamación, dolor, aumento en los costos de tratamiento, transferencia a HD y muerte, así como alteraciones estructurales y funcionales de la membrana con adherencias peritoneales que pueden hacer desafiante el tratamiento de DP a largo plazo (Li et al. 2022).

En México, entre el 11% y 14% de la población general padece algún grado de enfermedad renal crónica (ERC) y, los principales detonantes son la diabetes mellitus e hipertensión arterial (Méndez-Durán 2020). Constituye uno de los países con mayor utilización de DP en el mundo (Torres s. f. 2014). A pesar de que en los últimos 10 años el comportamiento de las terapias dialíticas incrementa a expensas de HD, datos recientes del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) obtenidos de un retrospectivo de 10 años (junio de 2008 a junio de 2018), basados en el registro institucional de pacientes adultos y pediátricos con diálisis crónica, demuestran una población de 73,730 pacientes adultos y pediátricos con esta terapia de reemplazo renal, no incluyendo terapias lentas; en donde la distribución de pacientes por terapia dialítica encontró 40,968 (56%) con DP y 32,762 (44%) con HD; DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria) 33% y DPA (diálisis peritoneal ambulatoria) 25%. Así mismo, las complicaciones más frecuentes fueron peritonitis 29,8%, complicación

mecánica del catéter peritoneal 8% y disfunción del acceso vascular 5,9% (Méndez-Durán 2020).

A nivel mundial, se ha observado una variación sustancial (hasta 20 veces) en las tasas reportadas de peritonitis entre las unidades de DP en diferentes países (Li et al. 2022). En general, estas tasas han mejorado debido a los avances en la conexión de DP y otras estrategias preventivas y, se ha informado que son tan bajas como 0,08 a 0,26 episodios por paciente-año entre los centros de los Estados Unidos de América y Japón (Piraino 2017). Este gran descenso del índice o tasas de peritonitis se debe a los avances en la tecnología de conexión de los equipos de transferencia (Kim et al. 2014) y más en concreto al uso del sistema de doble bolsa, la prevención de la infección del orificio de salida del catéter y sus cuidados diarios, junto a un mejor entrenamiento de los pacientes y sus cuidadores (Figueiredo et al. 2016) (Zhang, Hawley, y Johnson 2015). Sin embargo, en los países de ingresos bajos/medios bajos, como Tailandia, las tasas notificadas siguen siendo tan altas como 0,47 episodios por paciente-año (Kanjabuch et al. 2011). El estudio PD Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS) informó una variación en las tasas generales de peritonitis entre las unidades de DP participantes (7051 pacientes adultos con DP en 209 centros de siete países) que van desde 0,26 (IC del 95 %: 0,24–0,27) episodios/paciente-año en los Estados Unidos de América a 0,40 (IC del 95 %: 0,36–0,46) episodios/paciente-año en Tailandia (Perl et al. 2020).

Un aspecto fundamental, es que cada programa de DP debe monitorear, al menos una vez al año, la incidencia y los resultados de la peritonitis, como parte de un programa de mejora continua de la calidad. Se recomienda que la tasa general de peritonitis sea no mayor de 0,40 episodios por paciente/año en riesgo y el porcentaje de pacientes libres de peritonitis por unidad de tiempo debe ser mayor del 80 % por año (Li et al. 2022).

Con lo que respecta al tratamiento de la peritonitis asociada a DP, las recomendaciones de la guía de peritonitis de la ISPD: actualización en 2022 sobre prevención y tratamiento, menciona se necesita de más ensayos controlados aleatorios que comparen la eficacia y la seguridad de diferentes regímenes o esquemas de antibióticos. La elección de la terapia

antimicrobiana para el tratamiento inicial es un determinante crucial para obtener un curso clínico y un resultado favorables. Históricamente, esta elección se ha basado en las recomendaciones de la ISPD, que ha publicado ocho documentos entre 1983 y 2022.

La pauta general, es que una vez completadas las investigaciones diagnósticas obteniendo las muestras microbiológicas adecuadas, se debe iniciar el tratamiento con antibióticos empíricos lo antes posible para lograr una rápida resolución de la inflamación, reducción del dolor, preservación funcional y estructural a largo plazo de la membrana peritoneal (1B, recomendación de moderada calidad) (Li et al. 2022). Un estudio reportó que por cada hora de retraso en la administración de la terapia antibiótica empírica desde el momento de la presentación del paciente con peritonitis asociada a DP en un centro hospitalario, el riesgo de fracaso de la DP o muerte fue un 5,5% mayor (Muthucumarana et al. 2016). No se ha demostrado de forma estricta que ningún régimen de antibióticos sea superior a otros (Ballinger et al. 2014). La elección idealmente debe ser específica de cada centro de acuerdo con la susceptibilidad y resistencia evaluada por antibiograma en su propio laboratorio de microbiología; además, debe haber una cobertura adecuada tanto para los microorganismos Gram positivos como Gram negativos (1C recomendación de baja calidad) (Li et al. 2022). Un registro nacional confirmó que los centros con mayores tasas de episodios de peritonitis que recibían una cobertura empírica completa para microorganismos Gram positivos y Gram negativos en el momento de la presentación tenían mayores probabilidades de curación de la peritonitis con antibióticos (Htay et al. 2018).

Las pautas de la ISPD 2022 recomiendan terapia empírica combinada en la que los microorganismos Gram positivos estén cubiertos por una cefalosporina de primera generación o vancomicina y los microorganismos Gram negativos por una cefalosporina de tercera generación o un aminoglucósido (1B recomendación de calidad moderada). La monoterapia para el tratamiento empírico de la peritonitis asociada a DP, en lugar de la terapia combinada, ahora se sugiere y se acepta como una estrategia eficaz; esta guía también menciona como una sugerencia de calidad moderada (2B) que la monoterapia

con cefepima puede ser una alternativa aceptable para los regímenes o esquemas antibióticos empíricos (Li et al. 2022).

La eficacia comparativa de las diferentes prescripciones antimicrobianas ha sido poco estudiada. En 2014, un metaanálisis proporcional fue publicado concluyendo que la asociación de un glucopéptido más ceftazidima es superior a otros regímenes para el tratamiento inicial de la peritonitis asociada a DP, reportando una tasa de resolución agrupada de ceftazidima más glucopéptido como tratamiento inicial (proporción agrupada = 86% [IC del 95%: 0,82–0,89]). Resultado que se menciona debería ser analizado cuidadosamente, no excluyendo la necesidad de monitorizar el perfil microbiológico local en cada centro de DP para elegir el protocolo terapéutico inicial (Barretti et al. 2014).

Así mismo, la tasa de curación médica ha sido proporcionada anteriormente para una variedad de diferentes esquemas de antibióticos únicos y combinados utilizados para tratar la peritonitis asociada a DP entre 68,0% a 82,3% (Leung et al. 2004) (Lui et al. 2005) (Li et al. 2000) (Wong et al. 2001) (Kitrungphaiboon et al. 2019).

La eficacia de la monoterapia con cefepima ha sido informada previamente en algunos estudios. Es el caso de dos ensayos controlados aleatorizados (Wong et al. 2001) (Kitrungphaiboon et al. 2019) y un estudio observacional prospectivo (Li et al. 2000) que prueban el uso de monoterapia con cefepima IP. Aunque hubo diferencias en la dosificación de cefepima (intermitente, continua, con y sin ajuste por función renal residual), los tres estudios mostraron tasas de respuesta primaria superiores al 80 % en el día 10 (Li et al. 2000) (Wong et al. 2001) (Kitrungphaiboon et al. 2019).

El uso de monoterapia para el tratamiento empírico de la peritonitis asociada a DP surgió en Hong Kong, en el año 2000, con un estudio observacional de Li et. al. (Li et. al. 2000), encontrando que la dosificación continua de cefepima con monoterapia en 100 episodios consecutivos de peritonitis mostró tasas comparables de respuesta primaria (día 10) y curación completa a las observadas con terapia antibiótica dual. Fue un estudio prospectivo no controlado, no aleatorizado y de un solo centro médico, en el que las tasas

de respuesta primaria y curación completa fueron del 80,5 % y el 67,8 %, respectivamente. En ese momento, los autores del estudio informaron que la mayoría de los microorganismos causantes eran susceptibles a la cefepima y que la respuesta al tratamiento fue comparable a la observada con los regímenes de antibióticos combinados recomendados por la guía de la ISPD de 1996.

En 2001, se publicó en Hong Kong el estudio de Wong et. al. (Wong et. al. 2001), que comparó la eficacia y la seguridad de la monoterapia con cefepima IP en dosificación intermitente (2 g como dosis de carga seguido de 1 g una vez al día) con la terapia antibiótica dual de vancomicina IV más netilmicina intermitente para el tratamiento de la peritonitis asociada a DPCA. Concluyendo que la monoterapia con cefepima IP de 1 g una vez al día es una alternativa simple, segura y rentable a la terapia dual con vancomicina más netilmicina; ya que las tasas generales de respuesta microbiológica (respuesta primaria y curación completa) fueron similares en ambos grupos.

El estudio más reciente que compara la eficacia de cefepima IP con la terapia dual empírica recomendada por la guía ISPD, fue publicado en Tailandia por Kitrunghaiboon et. al. (Kitrunghaiboon et al. 2019) en 2019. Fue un estudio abierto, controlado y aleatorizado, multicéntrico de 154 episodios de peritonitis en 144 pacientes con DPCA; a los pacientes en el grupo de monoterapia se les administró dosificación continua de cefepima IP con una dosis de carga de 1 g, luego 250 mg en cada recambio de diálisis. Mientras que al grupo control, se trató con una dosis de carga de 1 g de cefazolina más ceftazidima para cada uno, luego 250 mg para cada uno en cada recambio dialítico. Siendo éste el estudio más grande de los tres (Li et al. 2000) (Wong et al. 2001) (Kitrunghaiboon et al. 2019), basándose en un diseño de no inferioridad y especificando un ajuste para la función renal residual aumentando las dosis de carga y de mantenimiento de cefepima en un 25 % para un volumen de orina de más de 100 ml diarios. Concluyendo que la monoterapia con cefepima demostró ser al menos tan eficaz y no inferior comparada con la terapia antibiótica dual estándar de cefazolina más ceftazidima para la resolución de la peritonitis asociada a DPCA.

Las pautas de dosificación recomendadas de muchos antibióticos de prescripción empírica se basan en la experiencia clínica publicada y no en estudios farmacocinéticos formales y estrictos. Además, la mayoría de los estudios de antibióticos de administración IP se han realizado en pacientes con DPCA en lugar de pacientes con DPA (Li et al. 2022).

Cefepima, es el principal antibiótico sugerido en la última guía de la ISPD 2022 entre las diversas opciones de antibióticos para monoterapia. Es también considerada una de las opciones más beneficiosas para el tratamiento empírico de la peritonitis asociada a DP porque es una cefalosporina de cuarta generación de espectro extendido con actividad antimicrobiana contra la mayoría de las bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo especies de *Pseudomonas aeruginosa* (Barradell y Bryson 1994). Administrada vía IP, la cefepima se absorbe bien, con una biodisponibilidad sistémica del 84 % a una dosis de 15 mg/kg IP, alcanzando una concentración mínima inhibitoria (MIC) en 24 horas > 8,0 µg/mL, como se requiere para las especies de estafilococos y *Pseudomonas* susceptibles (Elwell, Frye, y Bailie 2005). Así mismo, la estabilidad y compatibilidad de los antibióticos en diferentes soluciones de DP, como fue revisado recientemente (So et al. 2022), es uno de los factores que influye en el éxito del tratamiento. La cefepima se mantiene estable en diferentes soluciones de DP, incluidas la icodextrina y las soluciones con pH neutro y bajo contenido en productos de degradación de glucosa (Williamson et al. 1999) (Roberts et al. 2011) (Nornoo y Elwell 2006) (Yousaf et al. 2016). La cefepima es estable durante 14 días en soluciones de DP a base de dextrosa cuando se refrigera (Li et al. 2022) (Williamson et al. 1999). Además, la cefepima no se descompone por muchas de las enzimas conocidas como  $\beta$ -lactamasas producidas por patógenos resistentes a los antibióticos y es menos probable que induzca cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa (Neu et al. 1986).

Con respecto a la función renal residual hay datos limitados disponibles para guiar el ajuste de la dosis de antibióticos en peritonitis (Li et al. 2022), excepto un estudio controlado aleatorizado reciente que recomienda un aumento del 25 % en tanto en la dosis de carga como de mantenimiento de cefepima, ceftazidima y cefazolina cuando los pacientes con DP tienen volúmenes residuales de orina mayores a 100 ml diarios (Kitrungphaiboon et al.

2019). Este ajuste es importante derivado del riesgo de fracaso en el tratamiento, peritonitis recurrente y recidiva para la peritonitis por microorganismos Gram positivos o peritonitis con cultivos negativos, que se demostró es mayor en pacientes en DP con mayor función renal residual (Whitty et. al. 2017). Esta observación sugiere que una mejor eliminación de antibióticos podría conducir a una menor concentración de antibióticos y, por lo tanto, a un tiempo reducido por encima de la MIC (Li et. al. 2022).

La dosis sugerida de cefepima es variable. Sobre todo, teniendo en cuenta el ajuste acorde a la función renal residual referida previamente. Sin embargo, en la última guía de la ISPD la sugerencia para su administración es tanto de forma intermitente (1 intercambio diario durante al menos 6 h) como de forma continua (todos los intercambios). En dosis de 1 gramo al día para la dosis intermitente y para la dosis continua iniciar con dosis de carga de 500 mg/L de solución dializante seguido de 125 mg/L de solución dializante como dosis de mantenimiento. Y puede ser necesario aumentar las dosis en un 25% para pacientes con función renal residual significativa (orina > 100 ml/día) (Li et. al. 2022). La terapia intermitente sobre la continua permitiría reducir al máximo el número de dosis necesarias de antibióticos. La evidencia que respalda la superioridad de la dosificación continua de cefalosporinas frente a la intermitente en pacientes con DPCA es controvertida. Algunos estudios han demostrado que las cefalosporinas (incluida la cefepima) dosificadas una vez al día pueden alcanzar niveles sanguíneos adecuados, mientras que otros estudios no lo han hecho (Sahlawi et. al. 2019). Esta heterogeneidad puede estar relacionada con el uso de una dosis de carga, el tipo empleado de cefalosporina y las dosis diarias elegidas (Barbhaiya et. al. 1992).

En comparación con el tratamiento combinado, la monoterapia con cefepima IP para la peritonitis asociada a la DP en pacientes con modalidad DPCA puede proporcionar beneficios potenciales, por ejemplo, facilitar la ministración IP de antibióticos, acortando la preparación de estos que puede llegar a consumir mucho tiempo, reducir el riesgo de contaminación de la bolsa de solución dializante, en algunos casos disminuir la carga de trabajo del personal sanitario o del cuidador, favorecer la adherencia terapéutica, y algo relevante, es que podría proporcionar información de los posibles ahorros en costos (Kitrungphaiboon et. al. 2019).

### **Antecedentes específicos**

En nuestro hospital, el HR Puebla ISSSTE, el principal régimen antibiótico utilizado es la administración IP de vancomicina más ceftazidima. Con este tratamiento, la tasa de curación completa como tratamiento empírico inicial fue aproximadamente del 75% en el año 2022. Mientras que para la cefepima no existen datos proporcionados dada la experiencia limitada de este antibiótico para el manejo de la peritonitis asociada a DP. Otros esquemas de antibioticoterapia empírica inicial no han sido utilizados, probablemente por observar una respuesta adecuada con el esquema dual de vancomicina más ceftazidima; pero también, desafortunadamente por la no existencia hospitalaria de cefalosporinas de primera generación y el uso poco frecuente de otros antibióticos incluida la cefepima y los aminoglucósidos.

Así mismo, datos específicos de nuestro centro de diálisis encontrados del mes de enero a diciembre del año 2022 fueron los siguientes:

- La identificación de microorganismos en cultivo del efluente de DP fue muy variable, documentando hasta 14 cepas de microorganismos incluyendo Gram positivos y Gram negativos. Siendo *Staphylococcus epidermidis*, el agente principal con un total de 6 casos reportados; 3 casos de SESM (*Staphylococcus epidermidis* susceptible a meticilina) y 3 de SERM (*Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina). *Staphylococcus aureus* fue aislado solo en una ocasión, presentando susceptibilidad a meticilina. *Enterococcus faecalis* reportado en 2 episodios de peritonitis mostrando buena susceptibilidad a vancomicina, pero también a  $\beta$ -lactámicos de menor espectro.
- Otras cepas identificadas que tuvieron una prevalencia similar en ocurrencia fueron *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli* BLEE positivo; todas estas cepas Gram negativas con sólo uno o dos casos reportados en el año y mostrando adecuada susceptibilidad a cefepima.
- Por otra parte, cepas de microorganismos para las cuales se reconoce un peor pronóstico dado la inherente y frecuente necesidad de condicionar el retiro de

catéter de DP y transferencia a HD, además de producir un cuadro clínico más expresivo con peritonitis de mayor gravedad, son *Pseudomonas aeruginosa* y cepas fúngicas como *Candida tropicalis* y *Candida albicans*, para las cuales se reportaron baja prevalencia con un caso de peritonitis causada por *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*; así como dos casos reportados secundarios a *Candida tropicalis*.

Estos datos difieren respecto a la incidencia y prevalencia referida en literatura internacional actual, en la cual se informa que son los microorganismos Gram negativos los que presentan incidencia más elevada sobre los Gram positivos. Esto es importante, al hacernos ver cómo es posible encontrar cierta variabilidad en la incidencia respecto a los microorganismos condicionantes de esta temida complicación en DP.

Respecto a las peritonitis asociadas a DP con reporte de cultivos negativos, existe una tasa elevada en el HR Puebla ISSSTE, reportándose del 27,4 % en el periodo 2022. Una cifra que puede resultar no objetiva ya que el momento de la toma de muestra de algunos cultivos puede no haberse realizado previo al inicio del tratamiento empírico con antibióticos. La recomendación propuesta en la guía ISPD 2022 es que la proporción de peritonitis con cultivo negativo sea inferior al 15 % de todos los episodios de peritonitis. Sugiriendo que, de no cumplirse esta medida de calidad en un centro de DP, se deben revisar y optimizar los métodos de cultivo del efluente peritoneal (Li et al. 2022).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México el 11% de la población general padece algún grado de ERC (Méndez-Durán 2020) y constituye uno de los países con mayor utilización de DP en el mundo (Torres s. f. 2014). Un estudio retrospectivo de 10 años (2008-2018) en el IMSS de pacientes en terapias dialíticas, ha reportado una de las complicaciones más frecuentes es la peritonitis con un 29,8% (Méndez-Durán 2020).

La peritonitis asociada a DP se considera el problema clínico que mayor morbilidad y mortalidad genera en los pacientes que reciben este tipo de terapia de reemplazo renal. Además, es considerada la causa más frecuente de fracaso de la DP y, por tanto, de transferencia a hemodiálisis (Sahlawi et al. 2019). Cada programa de DP debe monitorear, al menos una vez al año, la incidencia y los resultados de la peritonitis, como parte de un programa de mejora continua de la calidad. La guía de peritonitis de la ISPD 2022 sobre prevención y tratamiento, menciona se necesita de más ensayos controlados aleatorios para comparar la eficacia y la seguridad de diferentes regímenes de antibióticos. La elección del tratamiento antimicrobiano empírico inicial es un determinante crucial para un curso clínico y un resultado favorables (Li et al. 2022).

En el HR Puebla del ISSSTE son comunes los episodios de peritonitis asociada a DP, y un problema es el uso inicial empírico y rutinario de vancomicina como antibiótico de amplio espectro para el tratamiento de la peritonitis asociada a DP dado la carencia de cefalosporinas de primera generación como insumo en unidad de farmacia. Pudiendo así, incurrir en la generación de microorganismos con resistencia o mala susceptibilidad a este tipo de antibiótico que posteriormente limite su éxito en la curación de otro tipo de infecciones (bacteriemia asociada a catéter de hemodiálisis). Esto abrirá la posibilidad de generar conciencia acerca del uso rutinario de vancomicina, dando pie y apertura a la necesidad de solicitar antibióticos cefalosporínicos de primera generación y/o otro tipo de antibióticos para su uso en peritonitis asociada a DP como lo recomienda la guía ISPD 2022.

Cefepima es considerada una de las opciones más representativas para el tratamiento empírico de la peritonitis asociada a DP porque es una cefalosporina de cuarta generación de espectro extendido con actividad antimicrobiana contra la mayoría de las bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo especies de *Pseudomonas aeruginosa* (Barradell y Bryson 1994). Y es un antibiótico con el que la generación de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido es menos probable (Neu et al. 1986). Su uso en el HR Puebla es nulo y, por tanto, no existen datos proporcionados con respecto a su eficacia y seguridad en el manejo de la peritonitis en los pacientes del programa de DP de este hospital.

La eficacia de la monoterapia con cefepima ha sido publicada previamente en algunos estudios. Es el caso de dos ensayos controlados aleatorizados (Wong et al. 2001) (Kitrungphaiboon et al. 2019) y un estudio observacional prospectivo (Li et al. 2000) que prueban el uso de monoterapia con cefepima IP para la peritonitis asociada a DP. Aunque hubo diferencias en la dosificación de cefepima (intermitente, continua, con y sin ajuste por función renal residual), los tres estudios mostraron tasas de respuesta primaria superiores al 80 % en el día 10 (Li et al. 2000) (Wong et al. 2001) (Kitrungphaiboon et al. 2019).

De ahí la importancia de responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento empírico de monoterapia con cefepima en comparación con el tratamiento combinado de vancomicina más ceftazidima IP en pacientes adultos con peritonitis asociada a DP del HR Puebla ISSSTE?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

1. Comparar la no inferioridad de eficacia y seguridad de la monoterapia con cefepima versus la combinación de vancomicina más ceftazidima, en el tratamiento empírico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal en pacientes del HR Puebla ISSSTE.

### **Objetivos específicos**

1. Resultado o criterio de valoración primario: resolución de la peritonitis en el día 10 (respuesta primaria al tratamiento).
2. Resultados o criterios de valoración secundarios: respuesta temprana (día 3), respuesta tardía (día 5) y curación médica (resolución completa de la peritonitis junto con ninguna de las siguientes complicaciones: peritonitis recidivante/recurrente, retiro del catéter, transferencia a hemodiálisis durante  $\geq 30$  días o muerte asociada a peritonitis).
3. Determinar los agentes etiológicos (microorganismos) implicados en la peritonitis asociada a diálisis peritoneal.
4. Determinar la tasa de peritonitis asociada a diálisis peritoneal con cultivos negativos.
5. Determinar las tasas de peritonitis refractaria/recurrente/recidivante/repetida y muerte asociada a peritonitis.
6. Determinar la tasa extracción del catéter de DP, transferencia a HD y muerte por cualquier causa.
7. Determinar las tasas de hospitalización asociada a peritonitis.

8. Evaluar los costos de la monoterapia con cefepima versus la terapia dual de vancomicina más ceftazidima.
  
9. Realizar un trabajo de publicación, de acuerdo con los resultados obtenidos, para su difusión en revistas de carácter científico de circulación nacional e internacional.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño y tipo de estudio.**

**Estudio:** Quasiexperimental

**Objetivo:** comparativo y de no inferioridad

**Intervención del investigador:** aleatorizado simple y abierto

**Temporalidad:** longitudinal

**Direccionalidad:** prospectivo

**Conformación de grupos:** homodémico

### **Población de estudio**

Pacientes adultos con diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal que se encuentren en el programa de diálisis peritoneal del Hospital Regional Puebla ISSSTTE.

### **Definición del grupo control**

Pacientes mayores de 18 años que presenten un cuadro de peritonitis asociada a diálisis peritoneal a quienes administraremos terapia combinada de Vancomicina más Ceftazidima intraperitoneal.

### **Definición del grupo a intervenir**

Pacientes mayores de 18 años que presenten un cuadro de peritonitis asociada a diálisis peritoneal a quienes administraremos monoterapia con cefepima intraperitoneal.

### **Recuadro 1. Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal dentro del programa de DP en el HR Puebla ISSSTTE.
- Mayores de 18 años y que hayan recibido DP durante al menos 30 días y que presenten un episodio de peritonitis asociada a DP en el programa de DPCA o DPA.
- El diagnóstico de peritonitis es el referido en la Guía ISPD 2022 de prevención y tratamiento. Presencia al menos dos de los siguientes:

(1) Características clínicas consistentes con peritonitis, es decir, dolor abdominal y/o efluente de diálisis turbio.

(2) Recuento de glóbulos blancos en el efluente de diálisis  $>100/\mu\text{L}$  o  $>0,1 \times 10^9/\text{L}$  (después de un tiempo de permanencia de al menos 2 h), con  $>50\%$  de PMN.

(3) Cultivo de efluente de diálisis positivo.

### **Recuadro 2. Criterios de exclusión y eliminación**

- Presencia de infección concomitante en el sitio de salida o en el túnel de catéter de DP.
- Sepsis.
- Antecedentes de tratamiento de peritonitis asociada a diálisis peritoneal en las últimas 4 semanas.
- Antecedente de peritonitis asociada a diálisis peritoneal de etiología fúngica o no relacionada con el plan de tratamiento a evaluar en el estudio.
- Pacientes que no tengan toma de muestra para cultivo de líquido de diálisis peritoneal previo al inicio de antibioticoterapia.
- Alergia conocida a cefalosporinas.
- Mal funcionamiento del catéter de DP (definido como falla mecánica en la entrada o salida del líquido de diálisis, así como fuga del catéter).
- Sospecha de peritonitis intrahospitalaria (definida como la aparición de peritonitis después de 48 horas de ingreso hospitalario).
- Sospecha clínica de peritonitis fúngica (presencia de partículas en el tubo de DP y peritonitis dentro de los 2 meses de tratamiento previo con antibióticos).
- Peritonitis por micobacterias (curso clínico prolongado  $> 1$  semana antes del diagnóstico de peritonitis e infiltración pulmonar concomitante).
- Sospecha de peritonitis secundaria y uso concomitante de otros antibióticos sistémicos.

#### **Eliminación**

- Pacientes que no firmen consentimiento informado.
- Reportes de estudios bacteriológicos incompletos o ilegibles.
- Pacientes con incumplimiento del tratamiento durante la protocolización.

## Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Tomamos como referencia a Kitrungphaiboon (2019), en un estudio de no inferioridad con una probabilidad de curación del 70% y un factor de precisión del 20%, necesitamos estudiar a  $22 \pm 2$  pacientes por grupo.

American Journal of Kidney Diseases 74 (5):601-9 (2019).

## Descripción operacional de las variables

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador-Valor
<b>Eficacia</b>	Capacidad de un fármaco para lograr un objetivo o efecto deseado	Paciente con diagnóstico de peritonitis asociada a DP en quién se confirma respuesta primaria con tratamiento empírico o curación médica del episodio de peritonitis.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Respuesta Primaria = 1  Curación médica = 2
<b>Seguridad</b>	Tipo y probabilidad de efectos adversos de un fármaco.	Pacientes con diagnóstico de peritonitis asociada a DP que presenta efectos adversos asociados al tratamiento empírico en monoterapia o terapia combinada	Cualitativa Nominal Politémica	Reacción anafiláctica Neurotoxicidad Respiratorios Gastrointestinales Renales/urinarios Hematológicos Otras
<b>Respuesta temprana</b>	Disminución en el recuento de glóbulos blancos en el efluente <100/ $\mu$ L en el día 3 y mejoría de los síntomas asociados a peritonitis	Proporción de pacientes con disminución en el recuento de glóbulos blancos en el efluente <100/ $\mu$ L en el día 3 con mejoría de los síntomas asociados a peritonitis	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No

<b>Respuesta tardía</b>	Disminución gradual en el recuento de glóbulos blancos en el efluente, pero aún >100/ $\mu$ L en el día 5	Proporción de pacientes con disminución gradual en el recuento de glóbulos blancos en el efluente pero aún >100/ $\mu$ L en el día 5.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
<b>Respuesta primaria/criterio de valoración primario</b>	Resolución de la peritonitis al día 10 de iniciado el tratamiento antibiótico empírico en monoterapia o terapia combinada.	Proporción de pacientes con resolución de los signos y síntomas de peritonitis y un recuento de glóbulos blancos en el efluente de DP < 100/ $\mu$ L con <50 % de células polimorfonucleares en el día 10.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
<b>Curación médica</b>	Resolución completa de la peritonitis junto con ninguna de las siguientes complicaciones: peritonitis recidivante/recurrente, retiro del catéter, transferencia a hemodiálisis por $\geq$ 30 días o muerte asociada a peritonitis.	Proporción de pacientes con resolución de signos y síntomas de peritonitis, recuento de glóbulos blancos en el efluente de la DP < 100/ $\mu$ L con <50 % de células polimorfonucleares, y sin ocurrencia de peritonitis recidivante o recurrente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
<b>Fracaso del tratamiento</b>	Peritonitis que no cura con antibióticos, cambio a hemodiálisis ya sea temporal o permanentemente o muerte asociada a peritonitis	Proporción de pacientes con peritonitis que no cura con antibióticos, cambio a hemodiálisis ya sea temporal o permanentemente o muerte asociada a peritonitis	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
<b>Variable independiente</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Indicador</b>
<b>Peritonitis asociada a diálisis peritoneal</b>	Inflamación de la membrana peritoneal debido a un agente infeccioso en pacientes con diálisis peritoneal.	Diagnóstico confirmado en expediente clínico de presencia al menos dos de los siguientes: (1) Características clínicas consistentes con peritonitis, es decir, dolor abdominal y/o	Cualitativa nominal	1= Presente 0= Ausente

		<p>efluente de diálisis turbio</p> <p>(2) Recuento de glóbulos blancos en el efluente de diálisis <math>&gt;100/\mu\text{L}</math> o <math>&gt;0,1 \times 10^9 /\text{L}</math> (después de un tiempo de permanencia de al menos 2 h), con <math>&gt;50\%</math> de PMN</p> <p>(3) Cultivo de efluente de diálisis positivo</p>		
<b>Diálisis peritoneal continua ambulatoria</b>	Técnica de diálisis que utilizan el peritoneo como membrana de diálisis y su capacidad para permitir, tras un periodo de equilibrio, la transferencia de agua y solutos entre la sangre y la solución de diálisis de forma ambulatoria.	Observada en expediente clínico	Cualitativa Nominal	1 = Presente 0 = Ausente
<b>Diálisis peritoneal automatizada</b>	Técnica de diálisis que consiste en programación de la cicladora, en varios ciclos con tiempos de permanencia cortos, que permite conseguir ultrafiltración	Observada en expediente clínico	Cualitativa nominal	1 = Presente 0 = Ausente
<b>Peritonitis recurrente</b>	Episodio de peritonitis que ocurre dentro de las 4 semanas posteriores a la finalización de la terapia de un episodio anterior, pero con un organismo diferente.	Proporción de pacientes con peritonitis recurrente	Cuantitativa Continua De razón	Porcentaje (%)
<b>Peritonitis recidivante</b>	Episodio de peritonitis que ocurre dentro de las 4 semanas posteriores a la finalización de la terapia de un episodio anterior con el mismo organismo o un episodio estéril (cultivo negativo) (es decir, organismo específico seguido del mismo organismo, cultivo negativo seguido de un organismo específico u organismo específico	Proporción de pacientes con peritonitis recidivante	Cuantitativa Continua De razón	Porcentaje (%)

	seguido de cultivo negativo).			
<b>Peritonitis refractaria</b>	Imposibilidad de aclarar el efluente de la DP después de 5 días de antibióticos apropiados.	Proporción de pacientes con peritonitis refractaria	Cuantitativa Continua De razón	Porcentaje (%)
<b>Muerte asociada a peritonitis</b>	Muerte que ocurre dentro de los 30 días del inicio de la peritonitis o muerte durante la hospitalización debido a la peritonitis.	Proporción de pacientes con muerte asociada a peritonitis	Cuantitativa Continua De razón	Porcentaje (%)
<b>Hospitalización asociada a peritonitis</b>	Hospitalización precipitada por la aparición de peritonitis con el fin de administrar el tratamiento de la peritonitis.	Proporción de pacientes con hospitalización precipitada por peritonitis.	Cuantitativa Continua De razón	Porcentaje (%)
<b>Dosificación intermitente</b>	Forma de dosificación antibiótica en peritonitis asociada a DP	1 intercambio diario durante al menos 6 h.	Cualitativa Nominal	1 = Presente 0 = Ausente
<b>Hemoglobina</b>	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y trasportarlo a los tejidos	Cantidad de hemoglobina	Cuantitativa continua	g/dl
<b>Leucocitos</b>	Tipo de célula sanguínea que se produce en la médula ósea y que se encuentra en la sangre y los tejidos linfáticos. Los leucocitos son parte del sistema inmunitario del cuerpo.	Cantidad total de leucocitos que presenta el paciente	Cuantitativa continua	Cels/μl
<b>Plaquetas</b>	Fragmentos celulares circulantes en sangre que ayudan a la coagulación	Cantidad total de plaquetas que presenta en los laboratorios	Cuantitativa continua	Cels/μl
<b>Glucosa sérica</b>	Niveles de glucosa obtenidos a partir de una muestra de sangre	Cantidad de glucosa sérica en los laboratorios	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Urea</b>	Principal producto terminal del metabolismo final de las proteínas	Determinación de urea del paciente	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>BUN (nitrógeno ureico sanguíneo)</b>	Concentración de nitrógeno ureico derivado de la urea	Determinación del BUN en el paciente	Cuantitativa continua	mg/dl

<b>Creatinina</b>	Compuesto generado a partir de la creación de la creatina, producto de desecho normal de los músculos	Determinación de creatinina en el paciente	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Ácido úrico</b>	Ácido débil producido en el hígado, músculos, intestinos, riñones como producto final de las purinas derivado de la enzima xantina oxidasa	Determinación de ácido úrico en el paciente	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Calcio</b>	Ion bivalente, regulado por la hormona paratiroidea	Determinación de calcio en el paciente	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Fosfato</b>	Catión regulado por la hormona paratiroidea	Determinación de fosfato en el paciente	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Magnesio</b>	Ion usado como coenzima en diversos procesos	Determinación de magnesio en el paciente	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Sodio</b>	Ion de mayor concentración extracelular	Determinación de sodio en el paciente	Cuantitativa continua	mEq/L
<b>Potasio</b>	2º ion de mayor concentración extracelular	Determinación de potasio en el paciente	Cuantitativa continua	mEq/L
<b>Cloro</b>	Anión de mayor concentración extracelular	Determinación de cloro en el paciente	Cuantitativa continua	mEq/L
<b>Colesterol</b>	Lípido que se encuentra en la membrana plasmática eucariota, los tejidos corporales de todos los animales y en el plasma sanguíneo	Determinación de colesterol sérico	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Triglicéridos</b>	Derivado del glicerol y 3 ácidos grasos	Determinación de triglicéridos séricos	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Examen general de orina</b>	Examen de laboratorio que consta de 2 partes, tira reactiva y sedimento urinario	Características físicas, bioquímicas y biológicas de una muestra de orina	Cuantitativa continua	pH, densidad, sedimento urinario
<b>Sexo</b>	Característica fenotípica que define a una persona como hombre o mujer	Característica fenotípica que define a una persona como hombre o mujer	Nominal dicotómica	0= hombre 1= mujer
<b>Edad</b>	Tiempo cronológico de vida	Tiempo de vida en años	Numérica continua	Años
<b>Diabetes Mellitus</b>	Enfermedad metabólica caracterizada por poliuria, polidipsia y polifagia	Antecedente de padecer Diabetes mellitus	Nominal dicotómica	0= sin DM 1= con DM

## **Técnicas y procedimientos empleados**

Se llevó a cabo un estudio cuasiexperimental, unicéntrico, comparativo de no inferioridad, longitudinal, prospectivo, aleatorizado y abierto. Las intervenciones con el periodo de estudio e inscripción de pacientes para elegibilidad fueron realizadas en la unidad de DP del departamento de nefrología en el HR Puebla ISSSTE, del 1 de abril del 2023 al 31 de marzo del 2024. Como parte esencial del perfil ético del estudio, se obtuvo la aprobación por parte del comité de ética en investigación de este hospital y, los participantes firmaron un documento de consentimiento informado, pudiendo abandonar el estudio en el momento que así lo desearan antes de la conclusión del estudio.

La población de estudio fueron todos los casos incidentes de pacientes adultos  $\geq 18$  años, de ambos sexos, con diagnóstico exclusivo de un primer episodio de peritonitis asociada a DP y que estuviesen registrados en el programa de diálisis. Todos los participantes debieron haber recibido DP durante al menos 30 días posterior a la inserción del catéter de DP (no incluyendo, por tanto, pacientes con peritonitis relacionada a la inserción del catéter de DP); posterior a lo cual el tiempo en diálisis y el primer episodio de peritonitis asociado a DP fue para aquellos que lo presentaron antes del primer año, entre el segundo y quinto año y después del quinto año en DP. Se incluyeron pacientes en programa de DP manual y DPA.

El diagnóstico de peritonitis asociada a DP se realizó con la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios propuestos en la última guía ISPD 2022 de prevención y tratamiento de peritonitis: (1) Características clínicas consistentes con peritonitis, es decir, dolor abdominal y/o efluente de diálisis turbio. (2) Recuento de glóbulos blancos en el efluente de diálisis  $> 100/\mu\text{L}$  o  $> 0,1 \times 10^9/\text{L}$  (después de un tiempo de permanencia de al menos 2 h), con  $>50\%$  de polimorfonucleares. (3) Cultivo de efluente de diálisis positivo.

Así mismo, los participantes cumplieron con los criterios propuestos de inclusión (recuadro 1), exclusión-eliminación (recuadro 2). Siendo asignados de forma aleatoria simple para recibir la administración empírica vía IP de cefepima (grupo de monoterapia) o el esquema dual y/o combinado de vancomicina más ceftazidima vía IP (grupo de terapia combinada),

conformando los 2 grupos de tratamiento. En ambos grupos la dosis utilizada fue IP intermitente (1 intercambio diario durante al menos 6 h). Los pacientes en modalidad de DPA se cambiaron temporalmente a DPCA o continuaron en DPA y utilizaron 1 intercambio único para la administración de la antibioticoterapia durante el tratamiento de la peritonitis; decisión que fue tomada únicamente por el médico nefrólogo responsable del estudio de los pacientes. A los participantes en el grupo de monoterapia se administró 1 gramo diario de cefepima IP en 1 intercambio de solución dializante durante al menos 6 horas. Mientras que a los pacientes participantes en el grupo de terapia combinada se les administró vancomicina IP 15 mg/kg cada 5 días más ceftazidima IP 1000 mg diarios en 1 intercambio de solución dializante durante al menos 6 horas. En ambos grupos, los participantes cuyos volúmenes de orina residual fueron > 100 ml/día se aumentó la dosis en un 25% para los antibióticos de tipo cefalosporinas, tanto en la dosis de carga como de mantenimiento.

La inyección de los antibióticos vía IP se aplicó en las bolsas de solución de DP de todos los pacientes participantes. Este procedimiento fue llevado a cabo por los cuidadores(as) de cada paciente previamente capacitados y certificados por el programa de DP, o bien, fueron reevaluados y recapitados durante cada uno de los episodios de peritonitis. Se certificó la correcta técnica de DP y aplicación de antibióticos vía IP por parte del cuidador(a) responsable del paciente, para de esta forma cerciorar y dar confianza a la administración de antibióticos en domicilio. En caso de estar hospitalizados, la administración de los antibióticos vía IP fue llevado a cabo exclusivamente por el personal de enfermería especializados en DP.

La respuesta clínica y bioquímica al tratamiento empírico indicado se evaluó en 4 puntos de tiempo diferentes: en los días 3, 5, y 10 del tratamiento; así como en el día 30 después de la finalización del tratamiento. Desde el día 3 de tratamiento en adelante, el médico nefrólogo responsable del estudio de los pacientes pudo ajustar el esquema antibiótico acorde a la respuesta clínica y bioquímica, así como dependiendo los microorganismos identificados en los cultivos de líquido de DP y sus respectivos patrones de susceptibilidad antibiótica. El esquema antibiótico ajustado, continuó así, a partir de ese momento hasta el final del tratamiento.

El tratamiento empírico de estudio se continuó durante 14 a 21 días de acuerdo con las recomendaciones de las guías ISPD 2022 para las diferentes cepas de microorganismos. Cuando los pacientes mostraron evidencia de peritonitis refractaria, se valoró el retiro del catéter de DP. El retiro del catéter de DP también se consideró en casos de peritonitis recurrente, recidivante o repetida, todo según lo definido por las guías ISPD 2022. Así mismo, cuando los pacientes no tuvieron una respuesta clínica y/o bioquímica adecuada al tratamiento en el día 3 o 5, o mostraron signos de empeoramiento de la peritonitis asociada a DP, el médico nefrólogo responsable del estudio pudo escalar y ajustar el espectro de antibióticos según se haya considerado apropiado antes del día 5, teniendo siempre en cuenta la información de los estudios microbiológicos del efluente de DP, respecto a susceptibilidad, concentración media inhibitoria y resistencia de los diferentes microorganismos. De no existir indicaciones clínicas para la modificación del tratamiento empírico, los esquemas de monoterapia con cefepima y terapia dual de vancomicina más ceftazidima se respetaron de forma estricta durante todo el periodo de tratamiento.

La recopilación de los datos se llevó a cabo desde el momento de la inscripción (día 0). Recogiendo las características clínicas y demográficas de los pacientes. Así mismo, se obtuvieron muestras séricas para la medición de estudios de laboratorio incluyendo biometría hemática completa, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, albúmina) y electrolitos séricos. El perfil bioquímico fue utilizado un analizador automatizado modelo VITROS 4600 de la marca Ortho Clinical Diagnostics el cual realiza la determinación por calorimetría.

Previo a la administración empírica inicial de antibióticos IP se obtuvo el efluente de DP para el análisis del recuento celular, diferencial, tinción Gram y cultivo por parte de una enfermera(o) de DP capacitados. El laboratorio de microbiología del HR Puebla ISSSTE fue el responsable del procesamiento del efluente de DP, tanto para el citológico como para el cultivo. Se utilizan 5 medios de cultivo, Agar sangre, agar de Mac Conkey, BHI (Brain Heart Infusion), Tioglicolato y BIGGY (Bismuth Glucose Glycine Yeast). Se procesan 10 ml de líquido de diálisis y se procede a centrifugarlo a una velocidad de 1500g por un

tiempo de 20 minutos. Posteriormente, se utiliza el sedimento para realizar la inoculación en los medios de cultivo, con incubación a 35°-37°C por 72 hrs. Por otra parte, los medios enriquecidos se dejan en incubación por 7 días con revisión diaria de los mismos.

Como criterios de calidad y eficacia sugeridos por la guía ISPD 2022 se verificó lo siguiente:

- Las muestras se entregaron de forma inmediata al laboratorio, o en su defecto, siempre dentro de las 6 h posterior a la obtención de la muestra.
- Cuando no fue posible la entrega inmediata al laboratorio, se mantuvo el efluente de diálisis a 37 °C.
- Los medios de cultivo nunca se refrigeraron ni congelaron, ya que esto puede matar o retardar el crecimiento de algunos microorganismos.

Para los cultivos que continuaron siendo negativos después de 3 a 5 días de incubación, se tomaron las siguientes acciones:

- Envió del efluente de DP para repetir el recuento celular, el recuento diferencial y el cultivo de hongos y micobacterias.
- Se mantuvo un subcultivo en medios con condiciones de incubación aeróbicas, anaeróbicas y microaerófilas durante otros 3 a 4 días. Ya que esta medida puede ayudar a identificar bacterias y levaduras exigentes de crecimiento lento que son indetectables en algunos sistemas de cultivo automatizados.

Los participantes acudieron al área de DP del HR Puebla ISSSTE, para seguimiento y valoración los días 3, 5 y 10; y el día 14 o 21 de tratamiento según correspondiera la finalización del esquema indicado. También 30 días después de completar el esquema de antibiótico, para la evaluación clínica y realización de análisis de laboratorio necesarios. Para la incentivación y cumplimiento de los pacientes, se otorgó un por escrito una carta o formato de control y seguimiento por peritonitis favoreciendo la adherencia al tratamiento. Por último, otro aspecto importante fue la profilaxis para peritonitis fúngica con fluconazol en dosis de 200 mg vía oral cada 48 hrs durante el periodo de tratamiento con antibióticos intraperitoneales en todos los casos de peritonitis.

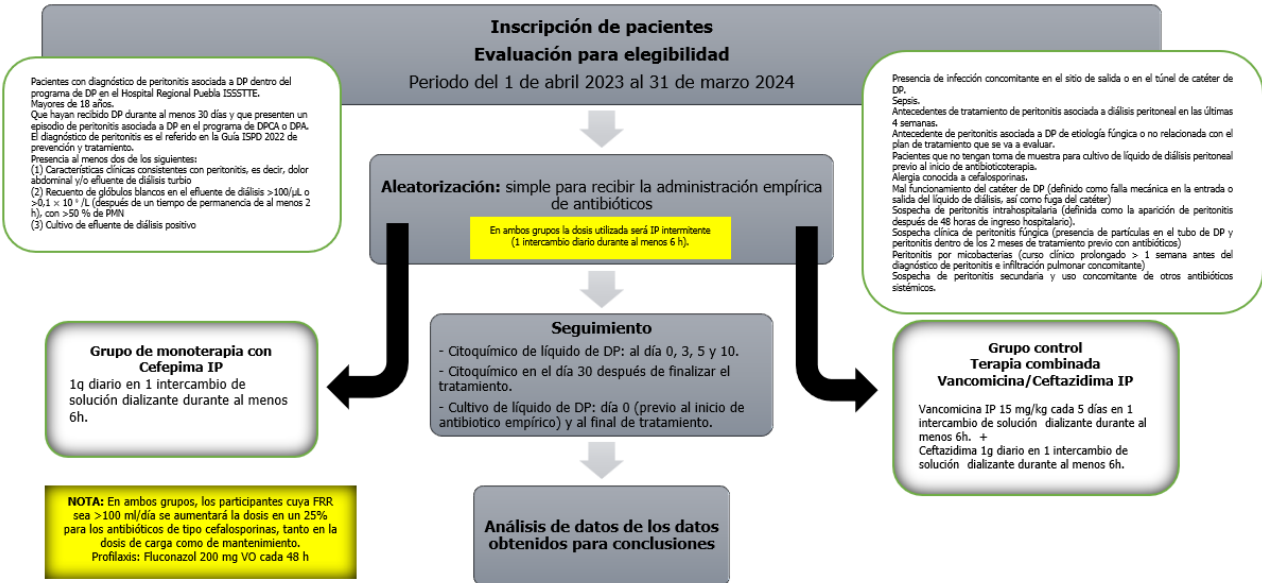


Diagrama de flujo de procedimientos desde inscripción y aleatorización de pacientes, para su tratamiento por grupos. Abreviatura: PD, diálisis peritoneal. VO, vía oral. FRR, función renal residual. IP, intraperitoneal.

## Procesamiento y análisis estadístico

En el análisis univariado, las variables nominales fueron expresadas en frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas fueron expresadas en medias de tendencia central y de dispersión. Para el análisis bivariado, se empleó Chi cuadrada para demostrar la no inferioridad. También al realizar distintas mediciones en el tiempo, empleamos Kruskal Wallis o bien ANOVA (según correspondiera la distribución o no paramétrica de las variables). Finalmente, para evaluar cuál tratamiento resultó más eficaz en el tiempo, realizamos un análisis multivariado a través de regresión de Cox y log rank.

La significancia estadística fue considerada con un valor de  $p < 0,05$ . Este estudio se basó en la hipótesis de que el tratamiento empírico con monoterapia con cefepima no sería inferior a la terapia combinada de vancomicina más ceftazidima con respecto a la tasa de respuesta primaria en el día 10. Todos los análisis estadísticos se realizaron en Software estadístico IBM SPSS Statics, versión 23.0 y Microsoft Excel 2016.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este proyecto se realizó bajo los principios éticos en materia de investigación.

Se vigiló en todo momento los principios de autonomía, beneficencia y no maleficencia, justicia y protección de datos personales. Se invitó a los participantes a través de consentimiento informado.

El proyecto fue evaluado y aprobado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional Puebla ISSSTE. El número de registro del proyecto fue: **138.2023**

## RESULTADOS

Durante todo el periodo de estudio (abril 2023 a marzo 2024), se registraron un total de 72 episodios de peritonitis asociada a DP en pacientes mayores de 18 años y de ambos sexos. De esta forma, la tasa general de peritonitis fue de 0,21 episodios por paciente/año. De este total, 11 pacientes no fueron incluidos, ya que 9 no cumplieron con el criterio de ser un primer episodio de peritonitis y 2 fueron excluidos por sepsis. 61 pacientes fueron elegibles para la aleatorización simple, asignando al grupo de monoterapia 28 participantes y al grupo de terapia combinada 33 participantes. Sin embargo, durante el seguimiento hubo eliminación de pacientes derivado principalmente de la necesidad de ajuste en el tratamiento empírico asignado, 6 en el grupo de monoterapia y 8 en terapia combinada. Por tanto, los grupos de estudio para el análisis final de eficacia y seguridad estuvieron constituidos por un total de 47 ( $n = 47$ ) pacientes; 22 ( $n = 22$ ) en monoterapia y 25 ( $n = 25$ ) en terapia combinada (figura 1).

Respecto a las características basales no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad, índice de masa corporal, modalidad y duración de la DP, función renal residual y comorbilidades (tabla 3). De los 47 pacientes analizados en este estudio 29 (61.7%) fueron del sexo masculino y 18 (38.3%) fueron del sexo femenino. La edad promedio fue de  $57.72 \pm 12.4$  años en el grupo de terapia combinada y de  $56.06 \pm 11.1$  años en monoterapia ( $p = 0.6$ ), con un rango general de 30 a 78 años. En cuanto al tipo de modalidad de DP la mayoría de los pacientes se encontraban en DP manual, 18 (72%) en el grupo de terapia combinada y 17 (77.2%) en monoterapia ( $p = 0.6$ ). El primer episodio de peritonitis asociada a DP ocurrió más frecuentemente entre 2 y 5 años de terapia dialítica, 13 (52%) pacientes en terapia combinada y 11 (50%) en monoterapia ( $p = 0.9$ ). La totalidad de los pacientes presentaron comorbilidades, diabetes mellitus 35 pacientes (74.5%), hipertensión arterial 42 pacientes (89.4%) y enfermedad cardiovascular representado por antecedentes de IAM, EVC y EAP 6 pacientes (12.8%). Las características clínicas de presentación tampoco tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Todos los pacientes presentaron efluente turbio como manifestación clínica inicial. La excepción se observó en los parámetros de laboratorio, el conteo de glóbulos

blancos del efluente de DP en el citológico inicial fue más alto en el grupo de terapia combinada, con un valor de  $p$  estadísticamente significativo ( $p = 0.05$ ) (tabla 1).

Los estudios de microbiología del cultivo de efluente de DP no mostraron diferencias sustanciales entre los dos grupos respecto a los patrones de microorganismos etiológicos de la peritonitis. Observando sólo un ligero predominio de bacterias Gram positivas en el grupo de monoterapia de un 45% versus 36% en terapia combinada. Mientras que las bacterias Gram negativas representaron el 48% en el grupo de terapia combinada y el 59% en monoterapia. En general, las bacterias Gram negativas fueron los principales patógenos con 25 agentes aislados, representando el 41% de los episodios, seguidas de las bacterias Gram positivas con 19 cepas de microorganismos, que representaron el 31% de los episodios de peritonitis. Entre los patógenos bacterianos aislados del efluente de DP, 7 (11,4%) episodios fueron causados por organismos que in vitro no eran susceptibles al tratamiento empírico (4 episodios en el grupo de monoterapia y 3 episodios en el grupo de terapia combinada). Estas bacterias aisladas resistentes a los fármacos fueron enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (*Escherichia coli* BLEE positivo, 4 episodios). El resto fueron *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina o cefoxitina positivos (3 episodios). 3 de estos siete episodios culminó en la extracción del catéter de DP y transferencia a HD temporal. Por otra parte, se identificaron 2 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, con susceptibilidad adecuada tanto a ceftazidima como cefepima. El agente patógeno más común fue *Escherichia coli* BLEE negativo con un total de 7 casos reportados, seguido de *Staphylococcus epidermidis* cefoxitina negativo o susceptible a meticilina (SESM) con 5 casos reportados. Otras cepas de microorganismos identificados fueron especies de *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus gallinarum*, *Streptococcus gallolyticus* y *Streptococcus anginosus* para los Gram positivos. Mientras que, para los Gram negativos, fueron especies de *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Klebsiella pneumoniae*, todas mostrando adecuada susceptibilidad a cefepima y ceftazidima. Dos especies de *Candida* fueron identificadas, siendo el agente etiológico de las peritonitis identificadas con el desarrollo de sepsis en la valoración inicial. La tasa de cultivos negativos fue más alta en el grupo de pacientes a los que se les dio terapia combinada versus monoterapia, 48% y 22,7% respectivamente ( $p = 0,05$ ; tabla 2).

En la evaluación de seguridad y eficacia, la respuesta primaria al tratamiento fue del 77,2% en monoterapia y del 76% en terapia combinada (diferencia, 1,2 %; OR 0.685 (IC del 95%; 0.179-3.096,  $p = 0,6$ ), lo que establece la no inferioridad para este resultado, catalogado como el criterio de valoración primario. Se logró una curación completa en el 77,2% en el grupo de monoterapia y del 72% en terapia combinada (diferencia, 5,2%; OR 0.679 (IC del 95%; 0.201-2.846,  $p = 0.6$ ), considerado como criterio de valoración secundario. Respecto a seguridad (efectos adversos), estos se presentaron en 6 pacientes en el grupo de monoterapia (13.6%) y 2 en terapia combinada (8%) (diferencia, 5.6%; OR 0.718, IC del 95%; 0.177-3.163,  $p = 0.7$ ). Los efectos adversos estuvieron representados por cefalea leve y transitoria, así como por diarrea 2 (2 en el grupo de terapia combinada y 1 en el grupo de monoterapia). No hubo efectos de hipersensibilidad, y ninguno de los efectos adversos condicionó la suspensión o modificación del tratamiento (tabla 3).

Como parte de los resultados o criterios de valoración secundarios también se evaluó y comparó la respuesta temprana (día 3) y la respuesta tardía (día 5) del tratamiento empírico entre los 2 grupos; Las respuestas tempranas fueron del 32% y 36% en los grupos de monoterapia y terapia combinada, respectivamente (diferencia, 4%; OR 0.545, IC del 95%; 0.159-2.696,  $p = 0.5$ ). Las respuestas tardías fueron del 63,6% y 64% en los grupos de monoterapia y terapia combinada, respectivamente (diferencia, 0.4%; OR 0.669, IC del 95%; 0.203-2.836,  $p = 0.6$ ). No se presentaron eventos de peritonitis recurrente. Hubo 3 eventos de peritonitis recidivante, y solo ocurrieron en el grupo de monoterapia representando un 13.6%, ninguno en terapia combinada (diferencia, 13.6%; OR 0.056, IC del 95%; 0.981-1.367,  $p = 0.05$ ). Los microorganismos aislados en estos eventos de peritonitis fueron 1 especie de *Escherichia coli* BLEE negativo y 2 de *Staphylococcus epidermidis* meticilina resistente (SARM); de estas especies, las últimas 2 correspondieron a casos que se eliminaron en el seguimiento derivado de la necesidad de ajuste en el tipo de antibiótico (tabla 4).

Las tasas de transferencia a HD fueron del 9% y 28% para el grupo de monoterapia y terapia combinada, respectivamente (diferencia, 19%; OR 0.100, IC del 95%; 0.174-

21.194,  $p = 0.1$ ). Las indicaciones para la extracción del catéter de diálisis y, por tanto, de transferencia a HD en estos casos fueron peritonitis recidivante 2 pacientes y peritonitis refractaria 7 pacientes (tabla 4).

Las tasas de muerte asociada a peritonitis fueron del 4.5% y 8% para el grupo de monoterapia y terapia combinada, respectivamente (diferencia, 3.5%; OR 0.629, IC del 95%; 0.154-21.638,  $p = 0.6$ ). Los microorganismos aislados en estos eventos fueron una especie de *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo de monoterapia y 2 cultivos negativos en el grupo de terapia combinada. Las tasas de muerte por otra causa fueron del 4% y 18% en el grupo de monoterapia y terapia combinada, respectivamente (diferencia, 14%; OR 0.116, IC del 95%; 0.019-1.824,  $p = 0.1$ ). La causa de muerte en estos casos fue considerada origen cardiovascular (tabla 4).

Se midieron diferentes parámetros, considerados índices de calidad en un programa de DP. Obtuvimos los siguientes valores generales. La tasa de peritonitis fue de 0,21 episodios por paciente/año. La tasa de curación médica del 74.5%. La tasa de peritonitis con cultivo negativo del 28%. Nuestra población total en programa de DP al momento del cálculo fue de 339 pacientes, por tanto, el porcentaje de pacientes libres de peritonitis/año fue del 85.6%. Finalmente, la tasa general de muerte asociada a peritonitis fue del 6.3% (tabla 5).

Unos aspectos no evaluados estadísticamente, sino solo observados y analizados con el personal de farmacia, cuidadores y enfermeros de DP del HR Puebla ISSSTE fueron los costos brutos del tratamiento, el tiempo de preparación del tratamiento antibiótico en las bolsas de solución dializante, y la percepción de las ventajas potenciales en la administración de la monoterapia. Para la terapia combinada de vancomicina más ceftazidima el costo total de tratamiento fue de \$12,025.41 mientras que para la monoterapia con cefepima fue de \$9,096.96 (diferencia, \$2,928.49). El tiempo de preparación promedio en monoterapia es de 5 minutos y 9 minutos en terapia combinada. Los cuidadores del paciente y del personal sanitario favorecieron y percibieron ventajas referidas para la monoterapia como son facilitar la ministración IP de antibióticos, disminuir

la carga de trabajo del personal y cuidador favoreciendo la adherencia terapéutica y reduciendo el riesgo de contaminación de las bolsas de solución dializante.

## **DISCUSIÓN**

Este año de estudio en el departamento de DP, la evaluación de los eventos de peritonitis asociada a DP ha sido frecuente, y como es referido en la literatura principal (Li et al., 2022), se replica en nuestro entorno como la complicación que más frecuentemente observamos en los pacientes de diálisis, y también la que más condiciona el fracaso de la técnica con la necesidad de transferir a los pacientes a HD. El tratamiento empírico adecuado es fundamental para prevenir complicaciones graves y mejorar los resultados clínicos. En este contexto, la evaluación de la monoterapia con cefepima frente a la terapia combinada de vancomicina más ceftazidima para el tratamiento de la peritonitis asociada a DP en el HR Puebla ISSSTE constituye una contribución significativa al cuerpo de evidencia disponible sobre el manejo de esta infección.

En nuestra experiencia, de un estudio unicéntrico, cuasiexperimental, comparativo de no inferioridad, prospectivo, aleatorizado y abierto los hallazgos sugieren que la monoterapia con cefepima vía IP no es inferior a la terapia combinada de vancomicina más ceftazidima para el tratamiento de la peritonitis asociada a DP respecto al criterio de valoración primario en el día 10 y reforzado con una tasa de curación similar en ambos grupos. En estudios previos, la cefepima ha demostrado una alta tasa de resolución de infecciones relacionadas con la DP, con una actividad adecuada contra patógenos comunes, como *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli* (Li et al., 2022). De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro hospital, la monoterapia con cefepima muestra una eficacia similar a la terapia combinada de vancomicina más ceftazidima, además de que las bacterias Gram negativas identificadas mostraron adecuada susceptibilidad a este antibiótico. Esto coincide con los hallazgos de otros estudios que sugieren que la cefepima podría ser una alternativa válida al tratamiento empírico combinado, especialmente en regiones con microorganismos susceptibles (Li et al. 2000) (Wong et al. 2001) (Kitrungphaiboon et al. 2019). Aunque la terapia combinada se ha recomendado

ampliamente debido a su amplio espectro, la monoterapia con cefepima demostró ser efectiva y tener un perfil de seguridad comparable.

Comparado con estudios previos, la tasa de curación observada en nuestra investigación del 74.5% es consistente con la reportada en la literatura. Por ejemplo, un estudio multicéntrico en Asia encontró que la monoterapia con cefalosporinas de cuarta generación tenía tasas de curación del 75% al 80% (Kitrungphaiboon et al. 2019). Así mismo, la tasa de curación médica ha sido proporcionada anteriormente para una variedad de diferentes regímenes o esquemas de antibióticos únicos y combinados, entre 68,0% a 82,3% (Leung et al. 2004) (Lui et al. 2005) (Li et al. 2000) (Wong et al. 2001), todo similar a nuestros hallazgos. Además, cefepima es el principal antibiótico sugerido como monoterapia en las guías internacionales de diálisis al tener un amplio espectro contra bacterias Gram negativas, Gram positivas (Li et al., 2022) y, estudios antiguos y recientes han demostrado que la monoterapia con Cefepima tiene menor impacto en el microbiota del peritoneo y podría reducir el riesgo de resistencia bacteriana a largo plazo (Neu et al., 1986) (Ting et al., 2022).

La seguridad de los regímenes antibióticos utilizados en la peritonitis asociada a DP es un aspecto crucial, dado que los efectos adversos pueden comprometer la adherencia al tratamiento y, en casos graves, requerir modificaciones terapéuticas. En nuestro estudio, los efectos adversos fueron relativamente poco frecuentes con una diferencia no significativa entre los dos grupos, lo que sugiere que ambos regímenes presentan un perfil de seguridad similar. Este hallazgo es consistente con estudios previos que han comparado esquemas de monoterapia con cefalosporinas de cuarta generación frente a terapias combinadas, en los cuales no se han identificado diferencias sustanciales en la frecuencia de eventos adversos (Boscia et al., 2020; Li et al., 2022). Los efectos adversos más comúnmente reportados en nuestro estudio fueron cefalea leve y transitoria, así como episodios de diarrea. La cefalea no ha sido descrita con frecuencia en estudios previos con el empleo de estos antibióticos, lo que puede sugerir una relación inespecífica o incluso una respuesta individual de los pacientes. La neurotoxicidad por cefepima ha sido una preocupación en pacientes con insuficiencia renal avanzada, con reportes de incidencia

de hasta el 15% en algunas series (Boscia et al., 2020). Sin embargo, en nuestro estudio no se documentaron eventos neurológicos graves, lo que podría atribuirse a una adecuada monitorización y ajuste de dosis según la función renal. La ausencia de diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre ambos grupos sugiere que la elección del régimen antibiótico puede basarse principalmente en consideraciones de eficacia y riesgo de resistencia antimicrobiana, más que en preocupaciones de seguridad.

La terapia combinada, aunque considerada el estándar de tratamiento, implica el uso de múltiples antibióticos, lo que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios, la complejidad del tratamiento y el costo (Leung et al., 2004). Por lo tanto, la monoterapia con cefepima no solo es una opción terapéutica eficaz, sino también potencialmente más simple y menos costosa, lo que podría ser beneficioso para sistemas de salud con recursos limitados (Kitrungphaiboon et. al. 2019). Los costos de tratamiento en nuestro estudio, como era de esperar, fueron más elevados en el grupo de terapia combinada, con una diferencia que podemos considerar potencialmente significativa a largo plazo teniendo en cuenta el desarrollo continuo de episodios de peritonitis y el tratamiento prolongado para los diferentes tipos de microorganismos que van de 14 a 21 días en general de acuerdo con las pautas de la ISPD.

Los microorganismos responsables de la peritonitis asociada a DP pueden variar considerablemente según la región y las características específicas de los pacientes. En nuestro hospital, como en muchos otros centros, agentes Gram negativos como *Escherichia Coli* BLEE negativo, otras enterobacterias y patógenos Gram positivos como *Staphylococcus epidermidis* cefoxitina/meticilina negativo son los principales agentes etiológicos de la peritonitis, lo que justifica el uso de cefepima como tratamiento empírico debido a su actividad contra estas especies (Li et al., 2022; Barradell & Bryson, 1994). Sin embargo, también se identificaron microorganismos Gram negativos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, *Staphylococcus epidermidis* cefoxitina positivo y patógenos fúngicos, como *Candida albicans* y *Candida tropicalis*, lo que resalta la necesidad de un enfoque terapéutico que contemple una amplia gama de patógenos (Ballinger et al. 2014) (Kitrungphaiboon et. al. 2019). Este patrón de diversidad microbiana

también ha sido observado en otros estudios, lo que sugiere que, aunque la cefepima es efectiva contra muchos patógenos comunes, el tratamiento empírico debe adaptarse a las características microbiológicas y perfiles de resistencia antimicrobiana, así como a las infecciones polimicrobianas como ha sido documentado por Leung et al. (2004) y ratificado más tarde por Li et al. (2022). Lo que implica la necesidad de un enfoque personalizado.

Los cultivos negativos en un alto porcentaje de casos observados en nuestro estudio (28%) refuerzan la idea de que no siempre es posible identificar el patógeno causal en la peritonitis asociada a DP, lo que puede ser debido a la presencia de microorganismos no cultivables o infecciones polimicrobianas (Liu et al., 2005). Esto subraya la importancia de un enfoque antibiótico amplio, como el que proporciona la cefepima, que tiene una acción efectiva contra una variedad de patógenos potenciales.

El manejo adecuado de la dosificación de cefepima en pacientes con función renal residual es un tema clave en la práctica clínica. Dado que la cefepima se elimina principalmente por vía renal, es crucial ajustar las dosis en pacientes con función renal residual para evitar tanto la subterapia como la toxicidad (Kitrunghaiboon et al., 2019). La recomendación de ajustar la dosis en función de la función renal es consistente con las pautas de la ISPD (2022), que destacan la importancia de la monitorización para optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento. En nuestros pacientes, aquellos con mayor función renal residual presentaron una mejor respuesta clínica, lo que coincide con estudios previos que sugieren que la función renal influye en la farmacocinética de la cefepima, siendo posible justificar el ajuste de las dosis en estos pacientes (Barradell & Bryson, 1994). La implementación de protocolos que ajusten la dosificación de cefepima de acuerdo con la función renal residual puede contribuir a mejorar los resultados en pacientes con DP y reducir las tasas de fracaso terapéutico.

## **Limitaciones**

A pesar de los hallazgos prometedores sobre la eficacia de la monoterapia con cefepima, nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. El tamaño de la muestra y unicentricidad: La muestra de 47 pacientes es relativamente pequeña y proviene de un solo centro hospitalario, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones con diferentes perfiles microbiológicos y resistencias antimicrobianas. Estudios multicéntricos con un mayor número de pacientes serían necesarios para confirmar estos resultados.

Nuevamente la tasa elevada de cultivos negativos es probable haya sido el resultado de una capacidad de cultivo limitada en nuestro laboratorio de microbiología y en la demora en el traslado de las muestras de efluente de diálisis al mismo. Por tanto, son factores que deben ser considerados al interpretar los resultados.

Aunque se mencionan posibles beneficios en términos de costos y simplificación del tratamiento con monoterapia, no se realizó un análisis estadístico detallado de costos comparativos. Incluir este análisis en futuros estudios podría proporcionar una perspectiva más completa sobre la viabilidad económica de la estrategia terapéutica.

La peritonitis recidivante en el grupo de monoterapia con cefepima plantea dudas sobre su idoneidad como tratamiento único en este contexto. Aunque la no inferioridad en términos de resolución inicial fue demostrada, la mayor frecuencia de recidivas sugiere que la terapia combinada podría ofrecer ventajas en la prevención de infecciones recidivantes. Este hallazgo podría justificar estudios adicionales para evaluar si ciertos subgrupos de pacientes podrían beneficiarse más de un régimen combinado o si ajustes en la dosificación y monitoreo de cefepima podrían mejorar sus resultados a largo plazo.

## **Fortalezas**

Una de las principales fortalezas del estudio es que aborda un problema clínico frecuente en pacientes con DP, lo que lo hace altamente relevante para la nefrología y la infectología. La posibilidad de emplear monoterapia con cefepima simplificaría la terapia antibiótica, reduciendo costos y potenciales interacciones farmacológicas sin comprometer la eficacia del tratamiento. La evaluación de eventos adversos no solo permitió demostrar la baja incidencia de reacciones adversas con ambos regímenes, sino también descartar efectos secundarios graves que pudieran comprometer la tolerabilidad del tratamiento. El estudio se realizó en el HR Puebla ISSSTE, un centro de referencia en México que atiende una población diversa de pacientes con ERC en DP (población total de 339 pacientes en programa de DP al momento del análisis en este estudio). Esto aumenta la validez externa de los hallazgos y sugiere que los resultados pueden ser aplicables a otros hospitales con características similares. También se evaluaron distintos índices de calidad en un programa de DP, recomendado en la guía ISPD 2022 con algunos resultados positivos, por ejemplo, la tasa general de peritonitis fue menor al objetivo de 0,4 episodios por paciente/año y similar a informes como los de 0,08 a 0,26 episodios por paciente-año entre los centros de los Estados Unidos de América y Japón (Piraino 2017). La tasa de curación médica general del 74.5% es similar la informada en varios estudios que comparan monoterapia y terapia combinada. Los pacientes libres de peritonitis/año son mayores al objetivo de >80% por año (el nuestro, 85.6%). También informamos una tasa de muerte asociada a peritonitis, similar e incluso inferior a la informada en un estudio del estado actual de pacientes en programa de DP del 8,6% (Mehrotra et al. 2016).

Finalmente, y en conclusión la monoterapia con cefepima IP muestra ser una alternativa eficaz y segura en el tratamiento empírico de la peritonitis asociada a DP, con una eficacia comparable a la terapia combinada de vancomicina y ceftazidima, especialmente en centros donde los patógenos predominantes son susceptibles a este antibiótico. Sin embargo, es fundamental ajustar el tratamiento a las características microbiológicas locales y la función renal residual de los pacientes, lo que puede optimizar los resultados clínicos y reducir los riesgos de fracaso terapéutico. Estudios adicionales con muestras

más grandes y protocolos ajustados a las características del paciente serán necesarios para fortalecer la base de evidencia y mejorar las estrategias terapéuticas en el tratamiento de la peritonitis asociada a DP.

## **CONCLUSIONES**

### **Conclusiones específicas**

La respuesta al tratamiento empírico fue similar en ambos grupos en términos de eficacia y seguridad al día 10 de iniciado el tratamiento. Los resultados de nuestro estudio indican que la monoterapia y la terapia combinada presentan un perfil de seguridad favorable, con tasas bajas de efectos adversos y sin necesidad de suspensión del tratamiento en ningún caso derivado de ello.

La respuesta temprana (día 3), respuesta tardía (día 5) y curación médica de también mostraron tasas de respuesta similares con ambos esquemas terapéuticos.

Los microorganismos implicados en la peritonitis asociada a DP fueron concordantes con la epidemiología general actual. Sin embargo, es fundamental una evaluación frecuente de la flora bacteriana en cada centro de diálisis ya que esta puede ser variable y cambiante.

La tasa de peritonitis asociada a DP con cultivos negativos fue mayor al objetivo de calidad propuesto por la guía ISPD 2022, lo cual resalta la importancia de mejorar el muestro y procesamiento del efluente de diálisis.

La tasa de muerte asociada a peritonitis es similar a la reportada en la literatura antigua y reciente. Las tasas extracción del catéter de DP y transferencia a HD fueron ligeramente más altas en el grupo de terapia combinada respecto a monoterapia, sin embargo, la diferencia fue estadísticamente no significativa.

## **Conclusión general**

La monoterapia empírica con cefepima intraperitoneal no es inferior a la terapia combinada de ceftazidima más vancomicina en términos de eficacia y seguridad en pacientes con peritonitis asociada a DP del HR Puebla ISSSTE. Y puede ser considerado como tratamiento de primera línea.

Los índices de calidad en el programa de DP en general son positivos. Sin embargo, se debe revisar y mejorar el procesamiento de los cultivos de efluente de DP.

## **Recomendaciones**

Dado lo anterior, futuras investigaciones con un diseño multicéntrico y una muestra más amplia podrían ayudar a validar la no inferioridad de la monoterapia con Cefepima y su impacto en la práctica clínica. Sin duda, hay oportunidades de mejora en nuestro hospital. Se debe revisar y mejorar el procesamiento del cultivo del líquido de diálisis, sobre todo con el empleo de frascos de hemocultivo ya que actualmente es considerada la técnica preferida para el cultivo del efluente de DP. De igual forma, se debe gestionar la compra hospitalaria de otro tipo de antibióticos para su empleo en el tratamiento de este tipo de infecciones, por ejemplo, cefalosporinas de 1ra generación. Así como el uso de antibióticos de tipo aminoglucósido que aunados al uso de N-acetilcisteína puede disminuir el riesgo de ototoxicidad.

TABLAS Y FIGURAS

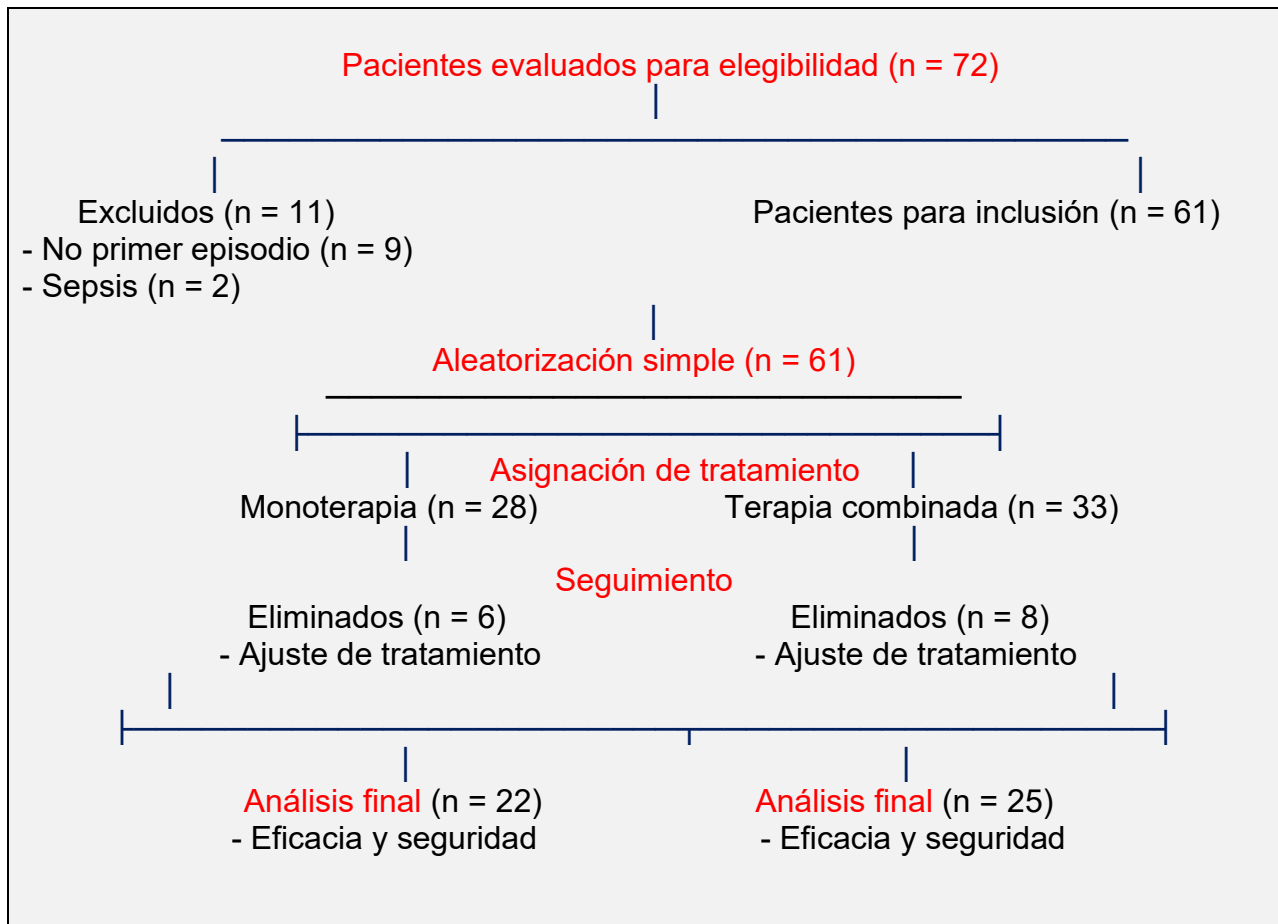


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes participantes en las diferentes fases del estudio.

<b>Tabla 1. Características basales, parámetros clínicos y de laboratorio</b>			
<b>Características</b>	<b>Terapia combinada (n=25)</b>	<b>Monoterapia (n=22)</b>	<b>*p</b>
Edad (años)	57.72 ±DE 12.4	56.05 ±11.1	0.6
Sexo masculino	16 (64%)	13 (59%)	0.7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.88 ±DE 3.5	25.43 ± DE 4.0	0.7
<b>Modalidad de DP</b>			
DP Manual	18 (72%)	17 (77.27%)	0.6
DPA	7 (28%)	5 (22.72%)	
<b>Duración en DP</b>			
<1 año	6	6	0.9
2-5 años	13	11	
>5 años	6	5	
<b>FRR</b>			
>100 ml/día	17	8	0.8
<100 ml/día	8	8	
<b>Comorbilidades</b>			
DM	19 (76%)	16 (72.7%)	0.8
HTAS	24 (96%)	18 (90%)	0.5
ECV	4 (16%)	2 (9%)	0.5
<b>Presentación clínica</b>			
Efluente turbio	25 (100%)	22 (100%)	1
Dolor abdominal	22 (88%)	16 (72.7%)	0.2
Fiebre	1 (4%)	0	0.3
Diarrea	4 (16%)	4 (16%)	0.8
<b>Estudio efluente de DP</b>			
Conteo Leu (x10 <sup>9</sup> L)	2.68 ±DE 2.89	1.28 ± DE 1.78	0.05
<b>Laboratorio de sangre</b>			
Leucocitos, 10 <sup>3</sup> /uL	10.3 ±4.6	9.8 ±4.3	0.5
PCR, mg/dl	3.92 ±DE 5.16	2.20 ±DE 2.14	0.1
Hemoglobina, g/dl	11.1 ±1.8	10.9 ±1.3	0.7
Albúmina sérica, g/dl	2.7 ±DE 0.7	3.0 ±DE 0.5	0.08
*La diferencia de frecuencias se analizó con Chi cuadrado y se consideró estadísticamente significativo un valor de p<0,05.			

<b>Tabla 2. Microorganismos aislados en el efluente de DP</b>			
<b>Microorganismo</b>	<b>Terapia combinada (n=25)</b>	<b>Monoterapia (n=22)</b>	<b>Total (n=61)</b>
<b>Bacterias Gram +</b>			
<i>Staphylococcus epidermidis</i> cefoxitina positivo	2 (4%)	1 (4.5%)	3 (5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> cefoxitina negativo	2 (8%)	3 (13.6%)	5 (8%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2 (9%)	2 (3.2%)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (4%)	0	1 (1.6%)
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	2 (8%)	2 (9%)	4 (6.5%)
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	2 (5%)	2 (3.2%)
<b>Otros</b>	2 (8%)	0	2 (3.2%)
<b>Total</b>	9 (36%)	10 (45.4%)	19 (31%)
<b>Bacterias Gram -</b>			
<i>Escherichia coli</i> BLEE negativo	3 (8%)	4 (9%)	7 (11.4%)
<i>Escherichia coli</i> BLEE positivo	3 (12%)	1 (4%)	4 (6.5%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (4%)	3 (9%)	4 (6.5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4%)	1 (4%)	2 (3.2%)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (4%)	0	2 (3.2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4%)	1 (4%)	2 (3.2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1 (4%)	1 (1.6%)
<b>Otros</b>	1	2 (4%)	3 (5%)
<b>Total</b>	12 (48%)	13 (59%)	25 (41%)
<b>Hongos</b>			
<i>Candida parapsilosis</i>	1		1
<i>Candida glabrata</i>	1		1
<b>Cultivo negativo</b>	12 (48%)	5 (22.7%)	17 (28%)

**Tabla 3. Comparación de los resultados del tratamiento y los efectos adversos entre los dos grupos**

Variable	Cefepima (n=22) Fcia (%)	Ceftazidima más Vancomicina (n=25) Fcia (%)	OR (IC <sub>95%</sub> )	*p
<b>Criterio de valoración principal:</b> resolución de la peritonitis el día 10	17 (77.2)	19 (76)	0.6 (0.1-3.0)	0.6
<b>Criterio de valoración secundario:</b> curación médica	17 (77.2)	18 (72)	0.6 (0.2-2.8)	0.6
<b>Seguridad (efectos adversos)</b>	6 (13.6)	2 (8)	0.7 (0.1-3.1)	0.7

\*La diferencia de frecuencias se analizó con Chi cuadrado y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Tabla 4. Comparación de resultados secundarios entre los dos grupos**

Variable	Monoterapia (n = 22)	Terapia combinada (n = 25)	OR (IC <sub>95%</sub> )	*p
<b>Respuesta temprana</b>	7 (32%)	9 (36%)	0.5 (0.1-2.7)	0.5
<b>Respuesta tardía</b>	14 (63.6%)	16 (64%)	0.6 (0.2-2.8)	0.6
<b>Transferencia a HD</b>	2 (9%)	7 (28%)	0.1 (0.7-21.1)	0.1
<b>Peritonitis recidivante</b>	3 (13.6%)	0	0.05 (0.9-1.3)	0.05
<b>Peritonitis de repetición</b>	2 (9%)	0	0.1 (0.9-1.2)	0.1
<b>Muerte asociada a peritonitis</b>	1 (4.5%)	2 (8%)	0.6 (0.1-21.6)	0.6

<b>Muerte por otra causa</b>	4 (18%)	1 (4%)	0.1 (0.01-1.8)	0.1
------------------------------	---------	--------	----------------	-----

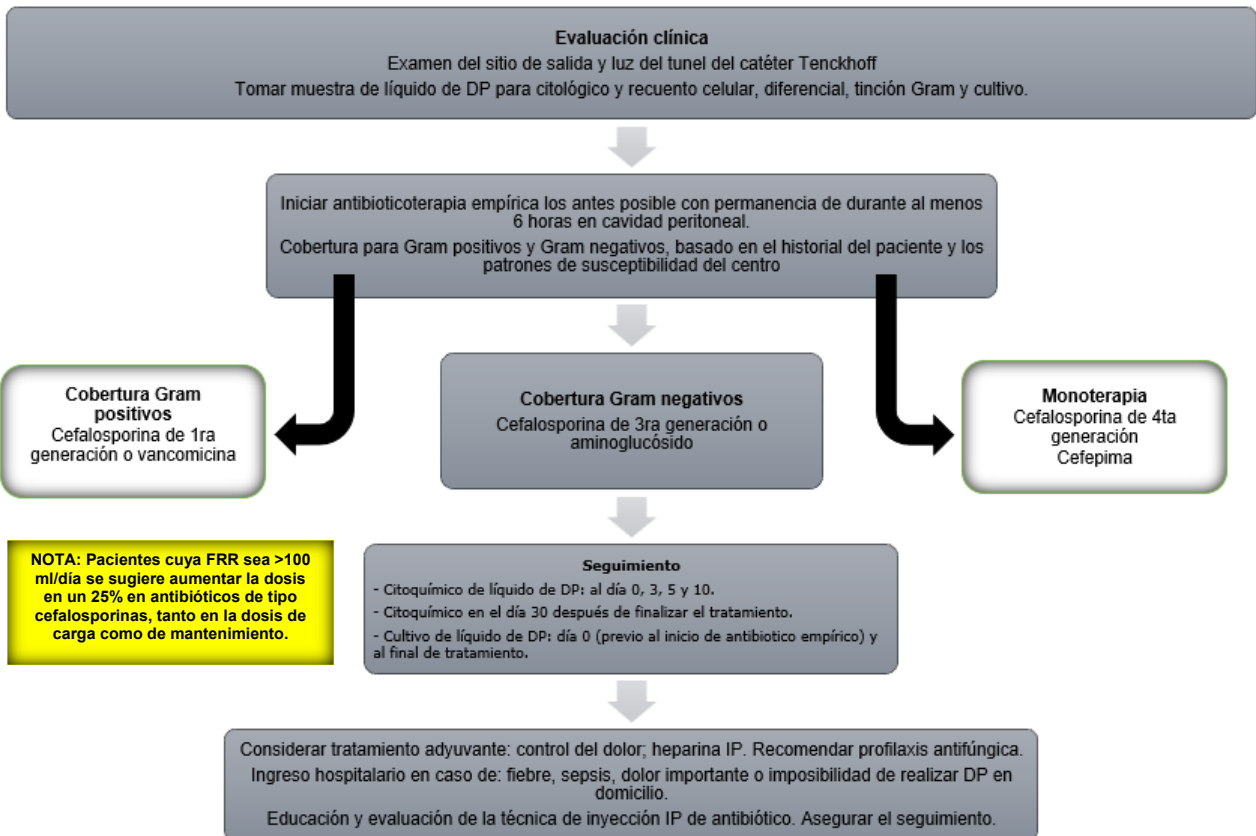
\*La diferencia de frecuencias se analizó con Chi cuadrado y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Tabla 5. Medición y notificación de peritonitis (índices de calidad “CQI”)**

<b>Índice de calidad</b>	<b>Resultado programa DP HR Puebla ISSSTE</b>	<b>Objetivo ISPD* 2022</b>
<b>Tasa de peritonitis</b>	0,21	<0,4 episodios por paciente/año
<b>Curación médica general</b>	74.5%	-----
<b>Peritonitis con cultivo negativo</b>	28%	<15% de todos los episodios de peritonitis
<b>Pacientes libres de peritonitis/año</b>	85.6%	>80% por año
<b>Muerte asociada a peritonitis</b>	6.3%	-----

ISPD\* International Society for Peritoneal Dialysis.

## Propuesta de mejora (algoritmo)



## BIBLIOGRAFÍA

- Ballinger, Angela E., Suetonia C. Palmer, Kathryn J. Wiggins, Jonathan C. Craig, David W. Johnson, Nicholas B. Cross, y Giovanni FM Strippoli. 2014. «Treatment for Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis» editado por Cochrane Kidney and Transplant Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.CD005284.pub3.
- Barbhaiya, R. H., C. A. Knupp, M. Pfeffer, D. Zaccardelli, G. M. Dukes, W. Mattern, K. A. Pittman, y L. J. Hak. 1992. «Pharmacokinetics of cefepime in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis.» *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36(7):1387-91.
- Barradell, Lee B., y Harriet M. Bryson. 1994. «Cefepime: A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use». *Drugs* 47(3):471-505. doi: 10.2165/00003495-199447030-00007.
- Barretti, Pasqual, João Vitor Pereira Doles, Douglas Gonçalves Pinotti, y Regina El Dib. 2014. «Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis». *BMC Infectious Diseases* 14:445. doi: 10.1186/1471-2334-14-445.
- Boscia, K., et al. (2020). Cefepime-induced neurotoxicity: A systematic review. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(5), e02146-19.
- Elwell, Rowland J., Reginald F. Frye, y George R. Bailie. 2005. «Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefepime in Automated Peritoneal Dialysis». *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 25(4):380-86. doi: 10.1177/089686080502500414.
- Figueiredo, Ana E., Judith Bernardini, Elaine Bowes, Miki Hiramatsu, Valerie Price, Chunyan Su, Rachael Walker, y Gillian Brunier. 2016. «A Syllabus for Teaching Peritoneal Dialysis to Patients and Caregivers». *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 36(6):592-605. doi: 10.3747/pdi.2015.00277.
- Htay, Htay, Yeoungjee Cho, Elaine M. Pascoe, Darsy Darssan, Annie-Claire Nadeau-Fredette, Carmel Hawley, Philip A. Clayton, Monique Borlace, Sunil V. Badve, Kamal Sud, Neil Boudville, Stephen P. McDonald, y David W. Johnson. 2018. «Center Effects and Peritoneal Dialysis

Peritonitis Outcomes: Analysis of a National Registry». *American Journal of Kidney Diseases* 71(6):814-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.017.

Kanjanabuch, Talerngsak, Wiwat Chancharoentana, Pisut Katavetin, Suchai Sritippayawan, Karkiat Praditpornsilpa, Surapol Ariyapitipan, Somchai Eiam-Ong, Prateep Dhanakijcharoen, y Dusit Lumlertgul. 2011. «The Incidence of Peritoneal Dialysis-Related Infection in Thailand: A Nationwide Survey». *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet* 94 Suppl 4:S7-12.

Kim, Youngsu, Young Rim Song, Jwa-Kyung Kim, Hyung Jik Kim, Sejoong Kim, y Sung Gyun Kim. 2014. «Use of a New Connector Decreases Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis». *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 34(1):128-30. doi: 10.3747/pdi.2012.00329.

Kitrungphaiboon, Thidarat, Pongpratch Puapatanakul, Piyatida Chuengsaman, Krittaya Tiskajornsiri, Guttiga Halue, Monchai Siribamrungwong, Saraporn Matayart, Kamonrat Chongthanakorn, Ussanee Poonvivatchaikarn, Chanchana Boonyakrai, Wanida Somboonsilp, Pisut Katavetin, Karkiat Praditpornsilpa, Somchai Eiam-Ong, David W. Johnson, y Talerngsak Kanjanabuch. 2019. «Intraperitoneal Cefepime Monotherapy Versus Combination Therapy of Cefazolin Plus Ceftazidime for Empirical Treatment of CAPD-Associated Peritonitis: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized, Controlled Trial». *American Journal of Kidney Diseases* 74(5):601-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.011.

Leung, Chi-Bon, Cheuk-Chun Szeto, Kai-Ming Chow, Bonnie Ching-Ha Kwan, Angela Yee-Moon Wang, Siu-Fai Lui, y Philip Kam-Tao Li. 2004. «Cefazolin plus Ceftazidime versus Imipenem / Cilastatin Monotherapy for Treatment of Capd Peritonitis — a Randomized Controlled Trial». *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 24(5):440-46. doi: 10.1177/089686080402400508.

Li, Philip, Margaret Ip, Man Law, Cheuk Szeto, Chi-Bon Leung, Teresa Wong, Kelvin Ho, Angela Wang, Siu Lui, Alex Yu, Donald Lyon, Augustine Cheng, y Kar Lai. 2000. «Use of Intraperitoneal Cefepime as Monotherapy in Treatment of CAPD Peritonitis». *Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 20:232-34. doi: 10.1177/089686080002000212.

Li, Philip Kam-Tao, Kai Ming Chow, Yeoungjee Cho, Stanley Fan, Ana E. Figueiredo, Tess Harris, Talerngsak Kanjanabuch, Yong-Lim Kim, Magdalena Madero, Jolanta Malyszko, Rajnish Mehrotra, Ikechi G. Okpechi, Jeff Perl, Beth Piraino, Naomi Runnegar, Isaac Teitelbaum, Jennifer Ka-Wah Wong, Xueqing Yu, y David W. Johnson. 2022. «ISPD Peritonitis Guideline Recommendations: 2022 Update on Prevention and Treatment». *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 42(2):110-53. doi: 10.1177/08968608221080586.

Li T, Wang Z, Guo J, de la Fuente-Nunez C, Wang J, Han B, Tao H, Liu J, Wang X. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Sci Total Environ.* 2023 Feb 20; 860:160461.

Liu, W., et al. (2005). Peritonitis in patients on peritoneal dialysis: A review of microbiology and therapy. *Clinical Nephrology*, 64(3), 176-182.

Lui, Sing Leung, Suk Wai Cheng, Flora Ng, Suk Yi Ng, Kit Mui Wan, Terence Yip, Kai Chung Tse, Man Fai Lam, Kar Neng Lai, y Wai Kei Lo. 2005. «Cefazolin plus Netilmicin versus Cefazolin plus Ceftazidime for Treating CAPD Peritonitis: Effect on Residual Renal Function». *Kidney International* 68(5):2375-80. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00700.x.

Manera, Karine E., David W. Johnson, Jonathan C. Craig, Jenny I. Shen, Lorena Ruiz, Angela Yee-Moon Wang, Terence Yip, Samuel K. S. Fung, Matthew Tong, Achilles Lee, Yeoungjee Cho, Andrea K. Viecelli, Benedicte Sautenet, Armando Teixeira-Pinto, Edwina Anne Brown, Gillian Brunier, Jie Dong, Tony Dunning, Rajnish Mehrotra, Saraladevi Naicker, Roberto Pecoits-Filho, Jeffrey Perl, Martin Wilkie, y Allison Tong. 2019. «Patient and Caregiver Priorities for Outcomes in Peritoneal Dialysis: Multinational Nominal Group Technique Study». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 14(1):74-83. doi: 10.2215/CJN.05380518.

Mehrotra, Rajnish, Olivier Devuyst, Simon J. Davies, y David W. Johnson. 2016. «The Current State of Peritoneal Dialysis». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 27(11):3238-52. doi: 10.1681/ASN.2016010112.

Méndez-Durán, Antonio. 2020a. «Evolución del tratamiento sustitutivo de la función renal en México en los últimos 10 años». *Nefrología* 41. doi: 10.1016/j.nefro.2020.02.004.

Muthucumarana, Kalindu, Prue Howson, Doug Crawford, Sally Burrows, Ramyasuda Swaminathan, y Ashley Irish. 2016. «The Relationship Between Presentation and the Time of Initial Administration of Antibiotics With Outcomes of Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients: The PROMPT Study». *Kidney International Reports* 1(2):65-72. doi: 10.1016/j.ekir.2016.05.003.

Neu, Harold C., Nai-Xun Chin, Kethy Jules, y Porupen Labthavikul. 1986. «The Activity of BMY 28142 a New Broad Spectrum  $\beta$ -Lactamase Stable Cephalosporin». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 17(4):441-52. doi: 10.1093/jac/17.4.441.

Nornoo, Adwoa O., y Rowland J. Elwell. 2006. «Stability of Vancomycin in Icodextrin Peritoneal Dialysis Solution». *Annals of Pharmacotherapy* 40(11):1950-54. doi: 10.1345/aph.1G321.

Perl, Jeffrey, Douglas S. Fuller, Brian A. Bieber, Neil Boudville, Talerngsak Kanjanabuch, Yasuhiko Ito, Sharon J. Nessim, Beth M. Piraino, Ronald L. Pisoni, Bruce M. Robinson, Douglas E. Schaubel, Martin J. Schreiber, Isaac Teitelbaum, Graham Woodrow, Junhui Zhao, y David W. Johnson. 2020. «Peritoneal Dialysis–Related Infection Rates and Outcomes: Results From the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS)». *American Journal of Kidney Diseases* 76(1):42-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.09.016.

Piraino, Beth. 2017. «Innovations in Treatment Delivery, Risk of Peritonitis, and Patient Retention on Peritoneal Dialysis». *Seminars in Dialysis* 30(2):158-63. doi: 10.1111/sdi.12571.

Roberts, D. M., G. Fernando, R. F. Singer, K. J. Kennedy, M. Lawrence, y G. Talaulikar. 2011. «Antibiotic Stability in Commercial Peritoneal Dialysis Solutions: Influence of Formulation, Storage and Duration». *Nephrology Dialysis Transplantation* 26(10):3344-49. doi: 10.1093/ndt/gfr005.

Sahlawi, Muthana Al, Adrian Liew, y Jeffrey Perl. 2019. «Cefepime as Empirical Peritoneal Dialysis–Associated Peritonitis Treatment: Something to Dwell On?» *American Journal of Kidney Diseases* 74(5):579-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.008.

So, Simon Wai Yin, Lu Chen, Alex Yuk Hei Woo, Derek Man Him Ng, Jennifer Ka Wah Wong, Kai Ming Chow, Naomi Runnegar, David W. Johnson, y Philip Kam-Tao Li. 2022. «Stability and

compatibility of antibiotics in peritoneal dialysis solutions». *Clinical Kidney Journal* 15(6):1071-78. doi: 10.1093/ckj/sfac012.

Torres, Dr Javier Dávila. s. f. «DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA».

Whitty, Rachel, Joanne M. Bargman, Alex Kiss, Linda Dresser, y Philip Lui. 2017. «Residual Kidney Function and Peritoneal Dialysis–Associated Peritonitis Treatment Outcomes». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 12(12):2016-22. doi: 10.2215/CJN.00630117.

Williamson, John, David Volles, P. Lynch, P. Rogers, y Dede Haverstick. 1999. «Stability of Cefepime in Peritoneal Dialysis Solution». *The Annals of pharmacotherapy* 33:906-9. doi: 10.1345/aph.18336.


Wong, Kim Ming, Yiu Han Chan, Chi Yuen Cheung, Wai Leung Chak, Koon Shing Choi, Shuk Hing Leung, Janet Leung, Ka Foon Chau, Dominic N. C. Tsang, y Chun Sang Li. 2001. «Cefepime versus Vancomycin plus Netilmicin Therapy for Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis–Associated Peritonitis». *American Journal of Kidney Diseases* 38(1):127-31. doi: 10.1053/ajkd.2001.25205.

Yousaf, Farzana, Syed T. R. Zaidi, Troy Wanandy, Matthew D. Jose, y Rahul P. Patel. 2016. «Stability of Cefepime in pH-Neutral Peritoneal Dialysis Solutions Packaged in Dual-Compartment Bags». *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 36(4):457-59. doi: 10.3747/pdi.2015.00169.

Zhang, Lei, Carmel M. Hawley, y David W. Johnson. 2015. «Focus on Peritoneal Dialysis Training: Working to Decrease Peritonitis Rates». *Nephrology Dialysis Transplantation* gfu403. doi: 10.1093/ndt/gfu403.

Anexos

1. Formato de hoja de recolección de datos.

	HOSPITAL REGIONAL PUEBLA	Hoja:	1 de 2
	COORDINACIÓN DE MEDICINA INTERNA	Código:	FR-HRP-DP-09
	DIÁLISIS PERITONEAL	Revisión:	2
	FORMATO DE CONTROL POR PERITONITIS	Fecha de elaboración:	05/06/2021
		Fecha de actualización:	12/06/2023

HOSPITAL REGIONAL PUEBLA	
PACIENTE _____	AFILIACIÓN _____
MODALIDAD: <input type="checkbox"/> DPCA <input type="checkbox"/> DPA <input type="checkbox"/> DPA c/cambio diario	FECHA INGRESO A ESTA MODALIDAD _____

<b>1. INICIO DE LA PERITONITIS</b>		
<b>FECHA DE INICIO</b> _____	<b>TIPO DE EPISODIO</b> <input type="checkbox"/> 1er Episodio <input type="checkbox"/> <Mes <input type="checkbox"/> >Mes <input type="checkbox"/> Episodio subsecuente ¿Cuánto tiempo después? _____	<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b> <input type="checkbox"/> Líquido turbio <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Fiebre

<b>2. CAUSA DE LA PERITONITIS</b>		<b>CAMBIOS EN LA TÉCNICA</b>
DESCONEXIÓN ACCIDENTAL <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	HOSPITALIZACIÓN    SI    NO <b>Motivo:</b> _____ Días previos al evento _____    ¿Le realizaron algún cambio?    SI    NO <b>¿Quién le realizó el cambio?</b> Médico    Enfra.    Familiar <b>Lugar donde le realizaron el cambio</b> Urgencias    Piso Consultorio Otra unidad ¿Cuál? _____	¿Quién? _____ ¿El cambio se realizó fuera del lugar acostumbrado?    SI    NO ¿Dónde? _____ ¿Cambios en el material utilizado?    SI    NO ¿Cuál? _____ ¿Cambios en el lavado y secado de manos?    SI    NO ¿Cambio de soluciones antisépticas?    SI    NO ¿Reutilización del tapon minicap?    SI    NO
<b>Lugar:</b> _____ <b>Fecha:</b> _____ <b>Parte del sistema</b> <input type="checkbox"/> Tapón <input type="checkbox"/> Línea transfer. <input type="checkbox"/> Catéter <input type="checkbox"/> Conector <input type="checkbox"/> Sist bolsa Gemela <input type="checkbox"/> Sist Home Choice	<b>Presencia de Factores predisponentes:</b> <input type="checkbox"/> Infección de sitio de salida <input type="checkbox"/> Infección del tunel <input type="checkbox"/> Portador nasal	

<b>3. REVISIÓN DE LA TÉCNICA</b>			
Fecha de la revisión _____	Personas a las que se reviza la técnica	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Familiar <input type="checkbox"/> Otro	Especifique _____
Observaciones _____			
Proxima revisión _____	Visita domiciliaria _____	Responsable de la visita _____	

<b>4. TRATAMIENTO</b>			
<input type="checkbox"/> I.S.S. <input type="checkbox"/> Infección del tunel <input type="checkbox"/> Peritonitis	Fecha inicio de tratamiento _____		
<b>Antibiótico</b>	<b>Dosis</b>	<b>Vía</b>	<b>Nº de días</b>

\*ESTE FORMATO SE REALIZARÁ CADA VEZ QUE UN PACIENTE PRESENTE PERITONITIS





3. Formato de indicaciones para seguimiento de pacientes con peritonitis.



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**INDICACIONES PARA MANEJO DE PERITONITIS ASOCIADA A DIÁLISIS PERITONEAL  
DIRIGIDO A PACIENTE**

1. Recibir nueva capacitación y revisión de la técnica de diálisis peritoneal con objetivo de evitar fracaso del tratamiento del episodio de peritonitis actual y recurrencia de un nuevo episodio de peritonitis.
2. Acudir al área de diálisis peritoneal del HR ISSSTE Puebla para la toma de muestras de estudio de citoquímico del líquido de diálisis peritoneal **los días 3, 5 y 10** después de haber iniciado el tratamiento antibiótico para peritonitis.
3. Acudir al área de diálisis peritoneal del HR ISSSTE Puebla para la toma de cultivo de líquido de diálisis peritoneal al finalizar el tratamiento antibiótico indicado.
4. Acudir al área de diálisis peritoneal del HR ISSSTE Puebla para la toma de último citoquímico de líquido de diálisis peritoneal en el día 30 después de finalizar el tratamiento.

**Objetivos:**

- Vigilar evolución hacia la mejoría y/o fracaso del tratamiento antibiótico.
- Realizar ajustes de tratamiento de forma oportuna.
- Identificar complicaciones asociadas a tratamiento y/o peritonitis asociada a diálisis peritoneal.
- Identificar recurrencia de peritonitis asociada a diálisis peritoneal de forma oportuna.

**Se anexan las siguientes fechas de eventos como apoyo para cumplir con las indicaciones médicas ya referidas.**

EVENTOS	FECHA	ACUDIÓ	
		Sí	No
Dx de peritonitis asociada a diálisis peritoneal e inicio de tratamiento <sup>a</sup>			
Toma de muestra citoquímico día 3			
Toma de muestra citoquímico día 5			
Toma de muestra citoquímico día 10			
Toma de muestra cultivo al final de tratamiento			
Toma de muestra citoquímico día 30 después de finalizar tratamiento			



Se realizó citoquímico y cultivo inicial del líquido de diálisis, ante el diagnóstico de peritonitis asociada a DP, previo al inicio de antibioterapia empírica.

**ATT. Coordinación del programa de diálisis peritoneal del HR Puebla ISSSTE**

Responsable enfermería: \_\_\_\_\_

Responsable médico: \_\_\_\_\_

**4. Formato de consentimiento informado.**

 <p><b>GOBIERNO DE MÉXICO</b></p>	 <p><b>ISSSTE</b> INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO</p>	 <p><b>2023</b> AÑO DE FRANCISCO VILLA</p>
<p><b>DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO</b>  <b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD</b>  <b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b>  <b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b></p>		
<p><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b></p>		
Nombre del estudio:	<p><b>“Eficacia y seguridad de la monoterapia con Cefepima versus terapia combinada de Vancomicina más Ceftazidima intraperitoneales para el tratamiento empírico de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal en pacientes del Hospital Regional Puebla del ISSSTE”.</b></p>	
Patrocinador externo (si aplica):	<p>No aplica</p>	
Lugar y fecha:	<p>HR Puebla ISSSTE. Puebla, Puebla, México.      Día /mes /Año 2023</p>	
Número de registro:	<p> </p>	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>El uso de Cefepima como monoterapia empírica en peritonitis asociada a diálisis peritoneal, es una estrategia que ha demostrado ser eficaz. Y ha sido sugerida como una alternativa aceptable para los regímenes antibióticos empíricos, en forma de sugerencia de moderada calidad (2B) en la Guía ISPD 2022 de actualización sobre prevención y tratamiento. En nuestro entorno la prescripción de un tratamiento antibiótico empírico sucede prácticamente en todos los casos de peritonitis asociada a diálisis peritoneal, tanto en DPCA como en DPA. La terapia más común es a base de Vancomicina/Ceftazidima, dando así cobertura a microorganismos grampositivos y gramnegativos. En el momento actual no se tiene un control estrecho de los resultados tanto bacteriológicos y de curación posteriores. Motivo por el cual, el beneficio absoluto de este esquema combinado de antibióticos no está establecido y es lo que puede permitir evaluar los resultados de otros regímenes de antibióticos. Además, En el HR Puebla no existe una alta prevalencia de peritonitis asociada a DP condicionada por microorganismos Gram positivos resistentes a metilicina. Lo cual justifica no prescribir Vancomicina en todos los casos de peritonitis como terapia empírica inicial.</p> <p>Existe evidencia que refiere a la monoterapia con Cefepime puede ser tan útil como la combinación de Vancomicina más Ceftazidima para el Tx de la peritonitis asociada a DP. En comparación con el tratamiento combinado, la monoterapia con Cefepime intraperitoneal (IP) para la peritonitis asociada a la diálisis peritoneal en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) puede proporcionar beneficios potenciales para reducir los costos, la carga de trabajo del personal, acortar la preparación de antibióticos que consume mucho tiempo y reducir el riesgo de contaminación de la bolsa de diálisis. En nuestra población puede simplificar la administración IP de antibióticos, favorecer la adherencia terapéutica y más relevante, podría ser proporcionar información y una discusión de los posibles ahorros en costos. Además, Cefepima es un antibiótico considerado de amplio espectro para dar cobertura a microorganismos grampositivos y gramnegativos, así como a especies de <i>Pseudomonas</i>. Es por ello, que es factible el realizar una evaluación de los posibles buenos resultados bacteriológicos y clínicos obtenidos con este tipo de monoterapia.</p>	
Procedimientos:	<p>Administración intraperitoneal de antibiótico ante un diagnóstico de peritonitis asociada a DP, previo a la toma de muestra de efluente de diálisis peritoneal para citoquímico y cultivo. Toma de muestra de estudios básicos de laboratorio y muestra de examen general de orina si aplica.</p>	
Posibles riesgos y molestias:	<p>Como cualquier tratamiento en peritonitis asociada diálisis peritoneal existe el riesgo de falla o fracaso terapéutico que implique el cambio de prescripción antibiótica acorde a estudios de microbiología para dirigir de forma específica el tratamiento.</p>	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>Resolución de episodio de peritonitis. Seguimiento estrecho de las condiciones clínicas durante el tratamiento de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal. Reevaluación y actualización de la técnica de diálisis peritoneal, con énfasis en la inspección directa de la práctica de la técnica de DP y la correcta administración de antibióticos vía intraperitoneal con el objetivo principal de prevenir y evitar un nuevo episodio de peritonitis.</p>	
Participación o retiro:	<p>En todo momento el paciente puede abandonar la investigación si ningún inconveniente. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, ni tampoco recibirá un pago a cambio de su participación.</p>	
Privacidad y confidencialidad:	<p>El uso de la información será anónimo y confidencial. Puede consultar nuestro aviso de privacidad en el área de investigación del Hospital Regional Puebla del ISSSTE.</p>	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<p> <input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra.  <input type="checkbox"/> Sí autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.  <input type="checkbox"/> Sí autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.                 </p>	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (no aplica):	<p>Informar sobre resultados obtenidos para futuras medidas preventivas o terapéuticas.</p>	
Beneficios al término del estudio:	<p> </p>	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	<p>directora de tesis: Dra. María Sofía Hernández de la Cruz. Matrícula: 279221. Adscripción: HR Puebla ISSSTE. Teléfono: 2226260389. Correo electrónico: sofiaher74@hotmail.com</p>	
Investigador adjunto y presentador de este protocolo de investigación:	<p>Dr. Abrego Lara J. Jesús Horacio. Matrícula: 503997. Adscripción: HR Puebla ISSSTE. Teléfono: 44 31 37 48 95. Correo electrónico: <a href="mailto:chuy_aliz@hotmail.com">chuy_aliz@hotmail.com</a></p>	
<p>_____ Nombre y firma del paciente</p>		<p>_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado</p>
<p>_____ Testigo 1. Nombre, dirección, relación y firma.</p>		<p>_____ Testigo 2: Nombre, dirección relación y firma</p>