

11230

1
ej-

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores y Posgrado
Centro Hospitalario "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

**"PEFLOXACINA EN PACIENTES
CON PERITONITIS BACTERIANA
EN DIALISIS PERITONEAL"**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

N E F R O L O G O

P R E S E N T A:

JOSE LUIS MEDINA GOMEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
HIPOTESIS	5
JUSTIFICACION	5
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	8
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	14
GRAFICAS	15
BIBLIOGRAFIA	28

INTRODUCCION.

La peritonitis infecciosa ha sido llamada "El Tendón de Aquiles" de la diálisis peritoneal, pues sigue siendo la complicación más importante de este procedimiento (2,3), fuente de -- fracaso y abandono del método, hospitalizaciones iterativas y -- un elevado índice de morbimortalidad (4).

Nolph ha señalado que las principales rutas de infección -- son la línea de transferencia y el catéter de diálisis, sobre -- todo al momento de cambio de la bolsa de diálisis o de la línea misma. Otras vías de infección peritoneal tienen como puerta de entrada infección en el túnel, en el sitio de salida del caté-- ter o en ambas (5). Es menos frecuente una infección originada a nivel de una perforación intestinal o por migración bacteria-- na transmural como en la diverticulitis; también puede ocurrir-- infección peritoneal vía hematógena en pacientes con septicemia o tuberculosis; sin embargo, la piel sigue siendo la principal-- vía de contaminación (6).

La incidencia de peritonitis por paciente/año es de aproxi-- madamente 0.96 episodios en el Hospital "20 de Noviembre", lo -- cual se asemeja a series publicadas en otros lugares (7,8).

Los gérmenes gram (+) ocupan en nuestro medio hasta el 70% de los episodios de peritonitis, siendo *Staphylococcus Epidermi-- dis* la variedad más común. El resto corresponde a gram (-), con *E. Coli* como el agente más frecuente. Las peritonitis por -----

hongos y virus son menos comunes, y se observan generalmente en pacientes inmunológicamente comprometidos con tratamientos múltiples o prolongados (11).

El diagnóstico de peritonitis infecciosa se basa en alteraciones clínicas y de laboratorio. Estos reflejan el proceso inflamatorio de la membrana peritoneal que genera hipersensibilidad abdominal, aumento de la cuenta leucocitaria y líquido de diálisis turbio (1).

Los criterios de peritonitis infecciosa son:

- Dolor abdominal difuso; sintomatología gastrointestinal alta por náusea o vómito; síndrome febril; signos de irritación peritoneal.
- Recuento de glóbulos blancos igual o mayor de 100 células/mm^3 , con un porcentaje igual o mayor al 50% de polimorfonucleares.
- Aislamiento del germen causal por cultivo de líquido de diálisis.

El tratamiento de la peritonitis infecciosa debe instituirse al momento de integrar los criterios diagnósticos. Nolph ha sugerido iniciar en forma empírica con una cefalosporina intraperitoneal por 10-14 días, asociada con un aminoglucósido cuando el frotis reporta gram (-) -1-. En el Servicio de Nefrología del Centro Hospitalario "20 de Noviembre", el protocolo para el manejo de la peritonitis en pacientes en programa de diálisis peritoneal crónica ambulatoria (C.A.P.D.) se inicia también en-

forma empírica con antibióticos que en su espectro abarquen --- bacterias gram (+) y gram (-); con este esquema, se observó que la combinación Ampicilina-Gentamicina corrige hasta en un 90% - los casos tratados, siendo la mayor incidencia por gérmenes --- gram (+) -7-. En pacientes hospitalizados, la incidencia por -- gram (-) es hasta un 60%, comparada con un 20% en pacientes-ambulatorios, lo que ha condicionado una respuesta menor con es te esquema; esto ha obligado a la búsqueda de nuevos horizontes terapéuticos (12,13,14).

Recientemente se ha reportado la penetración intraperito--neal de las Quinolonas por diversas vías de administración, --- ofreciendo una nueva alternativa para el tratamiento de la peri^u tonitis infecciosa en pacientes en diálisis peritoneal (14,16,-18,19,20,22).

Las quinolonas son un grupo de agentes bioquímicamente re- lacionados al ácido nalidíxico. La acción antibacteriana está, - en parte, ligada a una interferencia con los mecanismos de sín- tesis del DNA cromosómico bacteriano, cuyo mecanismo íntimo no- es aún perfectamente conocido; la caracterización de las enzi-- mas necesarias para la edificación del DNA permitió determinar- mejor el sitio de acción de las quinolonas, que se sitúan sobre, o próximas a la horquilla de replicación del DNA y prosigue so- bre los dos ramales que salen de allí, por intermedio de una in teracción con la DNA Girasa.

Poseen amplio espectro contra bacterias gram (+) y gram (-),

entre las que destacan Staphylococcus Aureus, Enterobacterias, Pseudomonas (incluyendo a aquellas resistentes a betalactámicos y aminoglucósidos). Por otro lado, se ha reportado resistencia moderada contra Streptococcus y Bacteroides (12,16,17). La mayoría de las quinolonas muestran vía de eliminación renal, pero la Pefloxacina es metabolizada principalmente a nivel hepático, no requiriendo ser ajustada la dosis en el paciente con insuficiencia renal (13).

Se acumulan y lesionan el cartilago articular en desarrollo, por lo que no deben ser usadas en menores de 18 años o mujeres gestantes y lactantes. En un 3% se ha observado náusea, malestar abdominal o vértigo (12). Se han reportado alteraciones al SNC por crisis convulsivas a dosis elevadas en pacientes con lesión neurológica previa (15). Con el uso de Pefloxacina se ha observado elevación de enzimas hepáticas, por lo que no se recomienda utilizarla en pacientes con disfunción hepática (12,19).

Con base en la información preliminar y el interés de buscar nuevas alternativas de tratamiento, se decidió realizar el siguiente trabajo de investigación en el Centro Hospitalario -- "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E., en México, D.F.

HIPOTESIS.

Si las peritonitis infecciosas en pacientes en diálisis -- peritoneal en cualquier tipo de programa, son provocadas en su mayoría por bacterias tanto gram (+) como gram (-), no pueden ser cubiertos con tratamiento antibiótico de espectro reducido, debiendo administrarse antibióticos de amplio espectro como las quinolonas.

JUSTIFICACION.

En el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del ISSSTE, en México, D.F., la peritonitis infecciosa secundaria a procedimientos dialíticos intrabdominales es una causa frecuente de -- internamiento, con un elevado índice de morbimortalidad, hospitalizaciones iterativas y elevado costo de manejo.

OBJETIVOS.

-Determinar la eficacia de un nuevo agente terapéutico (Pe floxacina) en el paciente con peritonitis infecciosa en cualquier tipo de programa de diálisis peritoneal.

-Reducir la morbilidad y costos que condiciona esta -- complicación.

-Disminuir al máximo las complicaciones observadas con esquemas convencionales.

-Definir las posibles rutas de administración de las quinolonas (parenteral, oral, intraperitoneal), mediante la concentración sérica e intraperitoneal del medicamento.

MATERIAL Y METODOS.

Del mes de Septiembre de 1990 a Julio de 1991, se estudiaron un total de 25 pacientes con insuficiencia renal crónica -- terminal, manejados en algún programa de diálisis peritoneal -- (Diálisis Peritoneal Crónica Ambulatoria -CAPD-, Diálisis Peritoneal Intermitente -DPI-, Diálisis con catéter rígido) en el - Servicio de Nefrología del Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E., México, D.F., complicados con peritonitis infecciosa.

El diagnóstico de peritonitis se basó en los siguientes -- criterios, independientemente del resultado bacteriológico:

-Cuadro clínico: dolor abdominal, náusea/vómito, fiebre, - signos de irritación peritoneal, líquido de diálisis turbio.

-Físico-químico de líquido de diálisis con recuento leucocitario igual o mayor a 100 células/mm³, con predominio de polimorfonucleares igual o mayor al 50%.

Conformado el diagnóstico, se procedió a la administración del medicamento en dos formas, de acuerdo al tipo de diálisis - peritoneal:

-GRUPO 1: Pacientes en CAPD, con estancia de líquido de diálisis en cavidad de 6 hrs, los que recibieron Pefloxacina inyectable a razón de 400 mgr INTRAPERITONEAL cada 12 hrs por 10 días.

-GRUPO 2: Pacientes con diálisis aguda (30 minutos de estancia en cavidad), ya sea en DPI o catéter rígido, recibieron Pefloxacina inyectable 400 mgr vía INTRAVENOSA cada 12 hrs por 3 días (impregnación) y posteriormente 400 mgr ORAL, cada 12 hrs hasta completar 10 días.

La eficacia del tratamiento se valoró de acuerdo a resolución del cuadro clínico, corrección del físico-químico del líquido de diálisis y estudio bacteriológico negativo al concluir el manejo.

Los criterios de eliminación incluyeron:

- Hongos en el cultivo de líquido peritoneal.
- Efectos colaterales inherentes al medicamento.
- Haber recibido previamente antibióticos.

Se excluyeron a aquellos pacientes con:

- Mujeres gestantes o en lactancia.
- Menores de 18 años.
- Antecedente de crisis convulsivas.
- Datos de disfunción hepática.

Se midieron los niveles séricos e intraperitoneales del medicamento en ambos grupos, con el fin de conocer la biodifusión por ambas vías de administración, y de esta forma determinar si se obtuvieron Concentraciones Mínimas Inhibitorias terapéuticas (CMI).

RESULTADOS.

Del número original de pacientes incluidos en el estudio (25), uno fué eliminado del protocolo por aislarse en el cultivo *Cándida Albicans*, requiriendo modificación del tratamiento y retiro del catéter de diálisis. Quedaron por lo tanto, un total de 24 pacientes que completaron el estudio.

De este grupo, 15 pacientes correspondieron al sexo masculino y 9 al sexo femenino. La antigüedad en algún programa de diálisis fluctuó entre uno y sesenta meses. El rango de edad fué entre 40 y 60 años (GRAFICA I).

Las causas de insuficiencia renal fueron:

- Nefropatía diabética: 7 casos.
- Glomerulonefritis crónica: 9 casos.
- Nefropatía tubulointerstitial crónica: 7 casos.
- Nefroangiosclerosis: Un caso (GRAFICA II).

Se obtuvo desarrollo con cultivo positivo para uno o varios agentes en 16 de los 24 pacientes (66.6%), con un total de 20 gérmenes aislados. En 8 pacientes no hubo desarrollo bacteriano (33.4%) (GRAFICA III).

De los 16 casos con cultivo positivo, un 43.7% (7 casos) fueron por gram (+) y un 56.3% (9 casos) por gram (-) -GRAFICA IV-.

Del total de 20 gérmenes aislados, 9 fueron gram (+), predominando *Staph. sp.* (-) con 6 cepas; los otros gérmenes aislados fueron *Staph. Aureus*, *Streptococcus* y *Micrococcus*.

Se aislaron 3 tipos de Pseudomonas con 6 cepas en total -- (2 por Pseudomona Aeruginosa, 3 por Pseudomona Fluorescens y -- una por Pseudomona Cepacia). Hubo 3 casos por E. Coli y un caso por Acinetobácter y Serratia Liquefaciens respectivamente (GRAFICA V).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

El GRUPO 1 (Pofloxacina Intraperitoneal) se conformó de 12 pacientes; todos mostraron respuesta satisfactoria al tratamiento (100%).

El GRUPO 2 (Pefloxacina I.V.-Oral) se integró también por 12 pacientes, observándose respuesta favorable en 9 casos, equivalente al 75%. La respuesta global al tratamiento (ambos grupos) fué del 87.5% (GRAFICA VI).

Independientemente de la vía de administración empleada, - la respuesta por especies de bacterias fué la siguiente:

-La respuesta global contra gérmenes gram (+) fué del 85.7% (6 pacientes).

-La efectividad global contra gram (-) fué del 77.7% (7 pacientes).

-Los 8 pacientes sin desarrollo bacteriano en el cultivo - mostraron respuesta global efectiva del 100% (GRAFICA VII).

Tres pacientes no respondieron al tratamiento, todos pertenecientes al GRUPO 2: Dos casos con peritonitis por Pseudomona e infección del túnel y sitio de salida del catéter, y un caso por Staph. Aureus con colonización del catéter.

La GRAFICA VIII muestra las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de Pefloxacina recomendadas contra diversos tipos de bacterias.

Las GRAFICAS IX y X muestran las concentraciones séricas e intraperitoneales globales para ambos grupos; estas se encontraron, desde las primeras hrs de tratamiento, por encima de la CMI (4 mcgr/ml) y se mantuvieron así incluso 3 días posteriores al término del manejo antibiótico.

Las GRAFICAS XI y XII muestran las concentraciones séricas e intraperitoneales obtenidas en los tres pacientes que no respondieron al tratamiento; en todos, los niveles fueron mayores a la CMI terapéutica.

Se observaron náuseas en tres pacientes (Un paciente GRUPO 1, dos pacientes GRUPO 2), sin requerir disminución o retiro del medicamento.

No se observaron alteraciones en la biometría hemática, química sanguínea o pruebas de función hepática al inicio o al término del estudio.

DISCUSION.

El porcentaje de gram (+) y gram (-) en los que se encontró desarrolló bacteriano fué del 66.6% (16 de los 24 casos). Esta situación es comparable con los resultados obtenidos en un estudio previo en este Servicio (7) y los hallazgos de Prowant- (8); sin embargo, Bint ha señalado que en más del 90% de las peritonitis causadas por bacterias se debe aislar un agente causal (2). Estos datos nos obligan a revisar las técnicas de filtración, selección del medio de cultivo y siembra de la muestra.

Por otro lado, el porcentaje de gram (+) y gram (-) varió de acuerdo al tipo de programa de diálisis peritoneal y por ende a la forma de desarrollo de peritonitis. Aquellos pacientes del GRUPO 1 (CAPD -peritonitis extrahospitalaria-) tuvieron una incidencia del 22.2% (2 casos) por gérmenes gram (-), en tanto que para los pacientes del GRUPO 2 (DPI, Diálisis con catéter rígido -peritonitis intrahospitalaria) la incidencia por gram (-) fué del 77.8% (7 casos). El global de casos por gérmenes -- gram (-) de los cultivos con desarrollo bacteriano positivo fué del 56.3% (9 casos), contra un 43.7% por gram (+) -7 casos-. Esos resultados difieren de otras publicaciones en donde, el índice por gram (+) es predominante debido a la captación principalmente de pacientes ambulatorios (7,20,21,22,23).

La efectividad global del tratamiento es comparable con -- los resultados obtenidos por otros autores (GRAFICA XIII). ----

Ludlam, utilizando Ciprofloxacina Intraperitoneal en pacientes con peritonitis infecciosa en diálisis ambulatoria, obtuvo respuesta terapéutica efectiva en el 83% de sus casos (20). Michel logró efectividad en 82.6% de 23 casos de peritonitis en CAPD, asociando Pefloxacina I.V.-Oral con Fosfomicina Intraperitoneal (21). Denis encontró resolución en el 66.6% de 15 episodios de peritonitis en pacientes ambulatorios usando Pefloxacina I.V.--Oral como monoterapia (23). Pérez Fontán, utilizando Ciprofloxacina oral en 30 casos de peritonitis por gram (+), encontró respuesta satisfactoria en 25 de ellos, con resistencia adquirida en 5 casos por Staph. Aureus (22).

Al igual que otras revisiones, nosotros encontramos un caso por Staphylococcus Aureus con resistencia al tratamiento, en el cual además teníamos la corteza clínica de colonización del catéter, requiriendo su retiro. Por otro lado, se observó que la presencia de contaminación del túnel y sitio de salida del catéter en casos de peritonitis por Pseudomona Aeruginosa, obligo al retiro del catéter de Tenckhoff en 2 de nuestros pacientes. Este problema implica, también para algunos autores, pérdida irremediable del catéter, independientemente del manejo antibiótico (9); sin embargo, recientemente se ha sugerido que la debridación quirúrgica del túnel, aunada a doble esquema antimicrobiano, puede ser efectiva para disminuir la pérdida del catéter (10).

Las concentraciones obtenidas a nivel Sérico e Intrapérito-
neal, mostraron la adecuada difusión del medicamento a través -
de la membrana peritoneal, no siendo influida ésta por el esta-
do inflamatorio del peritoneo, observación que ha sido confirmada
por otros autores (18,23).

Los pacientes del GRUPO 2 recibieron la forma habitualmen-
te sugerida de administración del fármaco (I.V.-Oral), en tanto
que en el GRUPO 1 se instauró una vía de administración relati-
vamente nueva (24). Independientemente de la ruta de aplicación,
se demostró que ambas formas tienen la misma penetración intra-
peritoneal, punto corroborado por las concentraciones del medi-
camento obtenidas en este estudio. Esto permite, en pacientes -
ambulatorios, la ventaja de administrar el fármaco por el pro-
pio paciente, sin requerir manejo hospitalario, con disminución
en costos y sobresaturación.

A diferencia de lo reportado por otros autores (15,19,20,-
21), nosotros encontramos únicamente náuseas como efecto colate-
ral en 3 pacientes (12.5%), sin requerir disminución o retiro -
del medicamento.

Sólo hubo un cuadro de peritonitis por hongos que fué eli-
minado del protocolo; esto concuerda con Nolph y Prowant, que -
han reportado estos casos como superinfecciones aisladas, gene-
ralmente en pacientes multitratados (8).

CONCLUSIONES.

El uso de Pefloxacin como monoterapia de inicio en el paciente con peritonitis infecciosa secundaria a diálisis, en cualquier tipo de programa, fué efectiva en el 87.5% de los casos, resultado comparable con otros autores.

Existió efectividad contra la mayoría de los gérmenes Gram (+) y Gram (-) aislados.

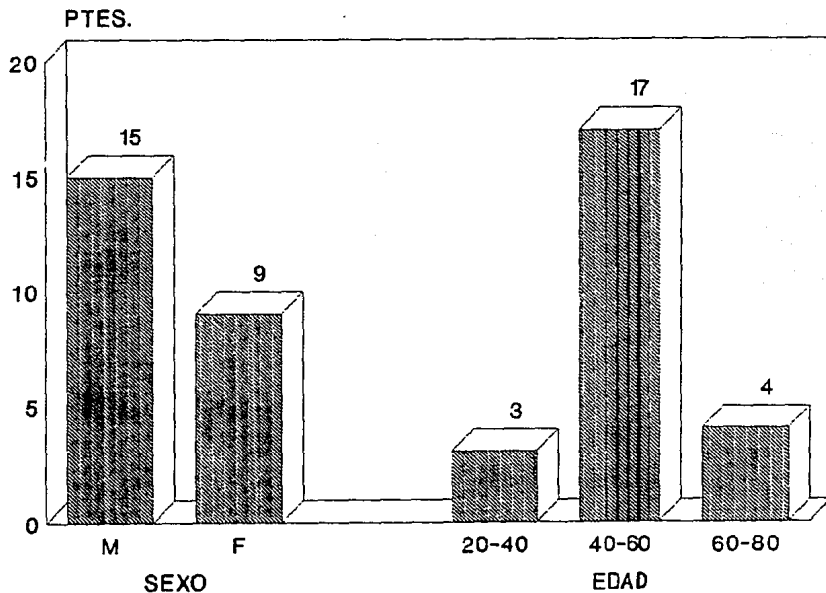
La comparación de las concentraciones séricas e intraperitoneales del medicamento, después de su administración I.V.- Oral e Intraperitoneal, mostró excelente difusión bidireccional a través de la membrana peritoneal, lo que permite utilizar ambas vías de administración.

Se observó adecuada tolerancia clínica y biológica al medicamento, siendo innecesaria la disminución en su dosis.

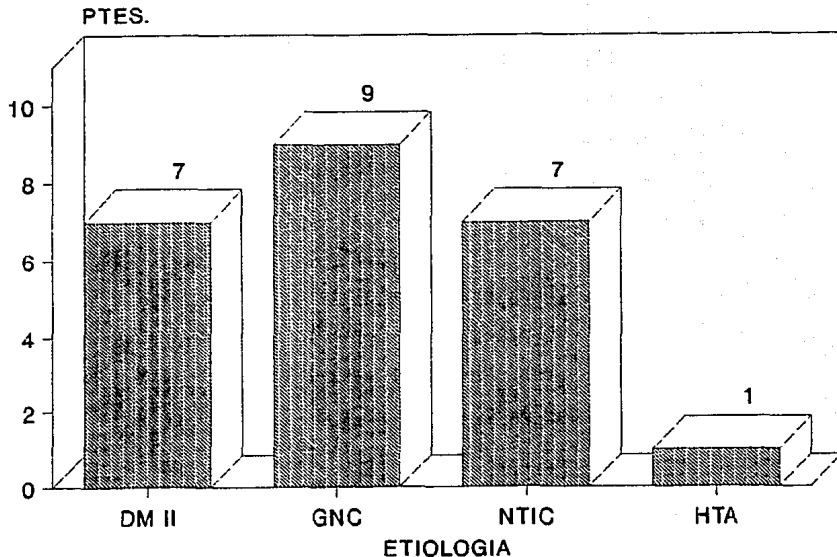
No se observó toxicidad u otra complicación común de otros antimicrobianos como los aminoglucósidos.

Los casos por Pseudomonas, complicados con infección del túnel y sitio de salida del catéter, no mostraron respuesta al tratamiento; esto es comparable a observaciones hechas en otros lugares, en donde se ha considerado, por definición, retiro del catéter.

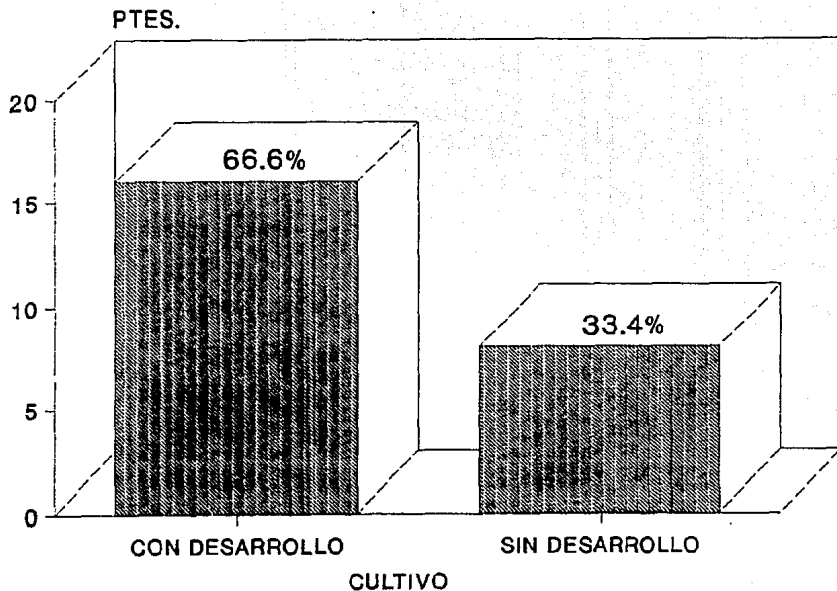
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



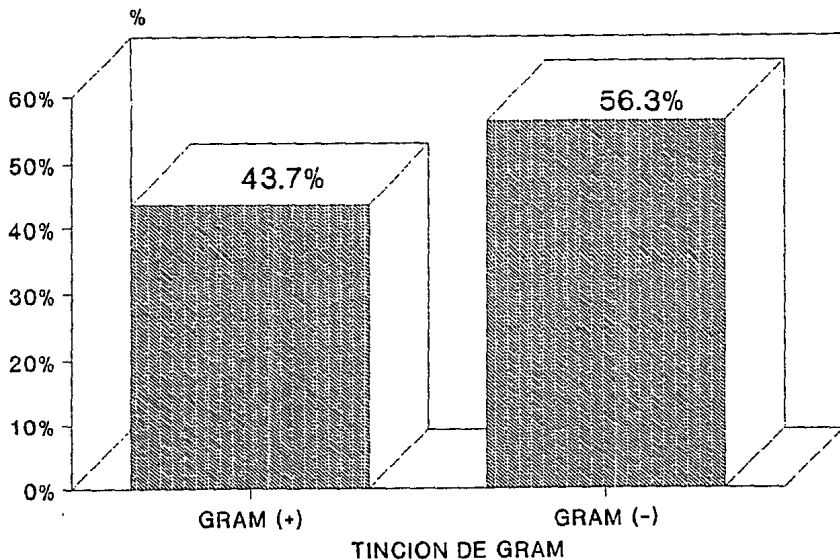
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL

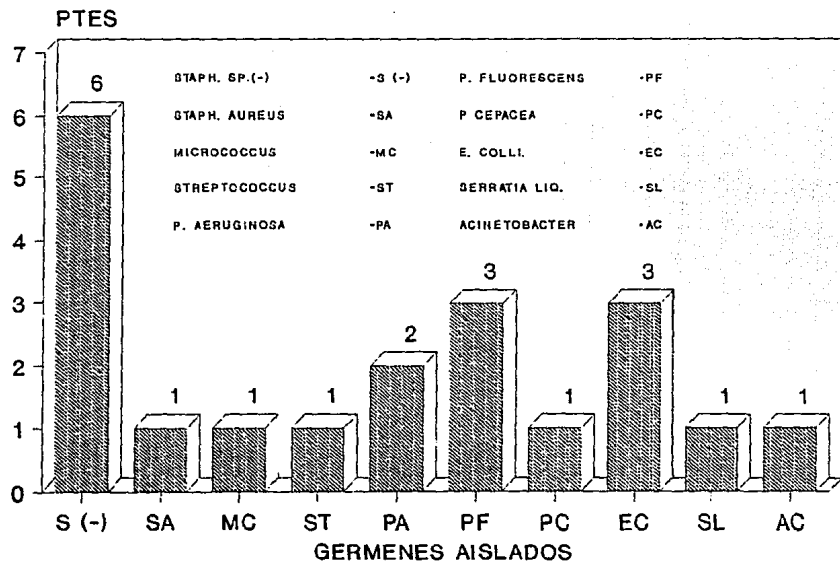


PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL

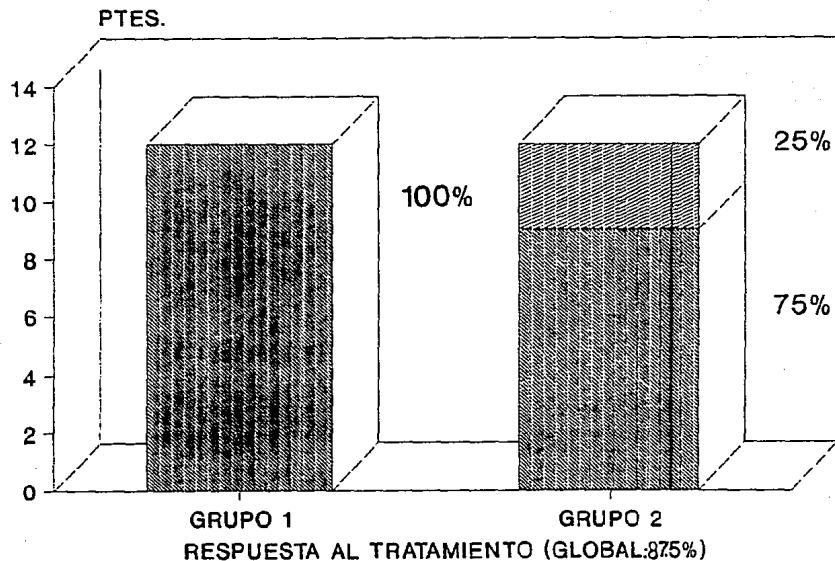


A

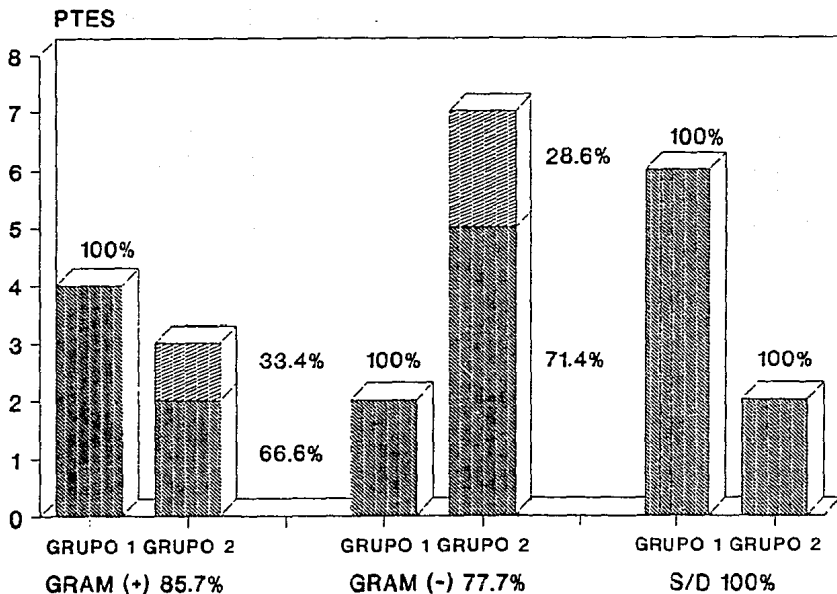
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



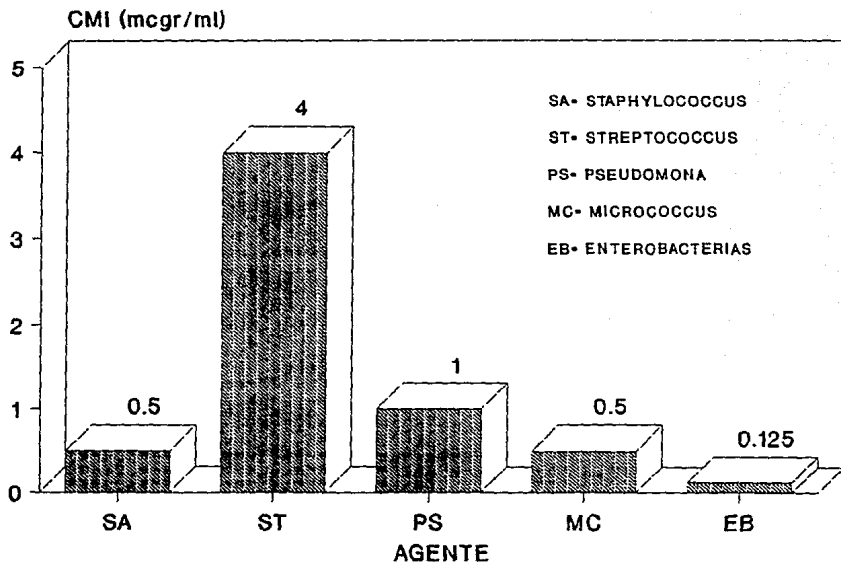
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



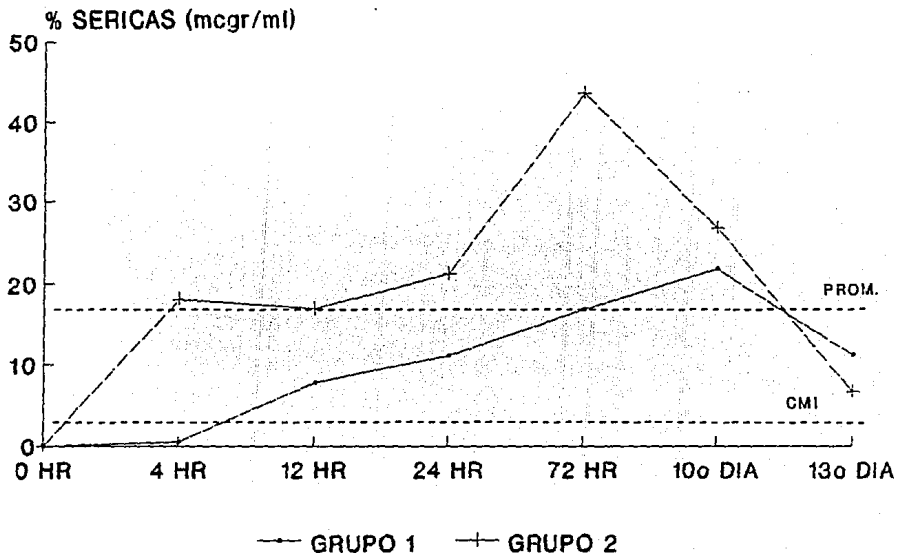
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



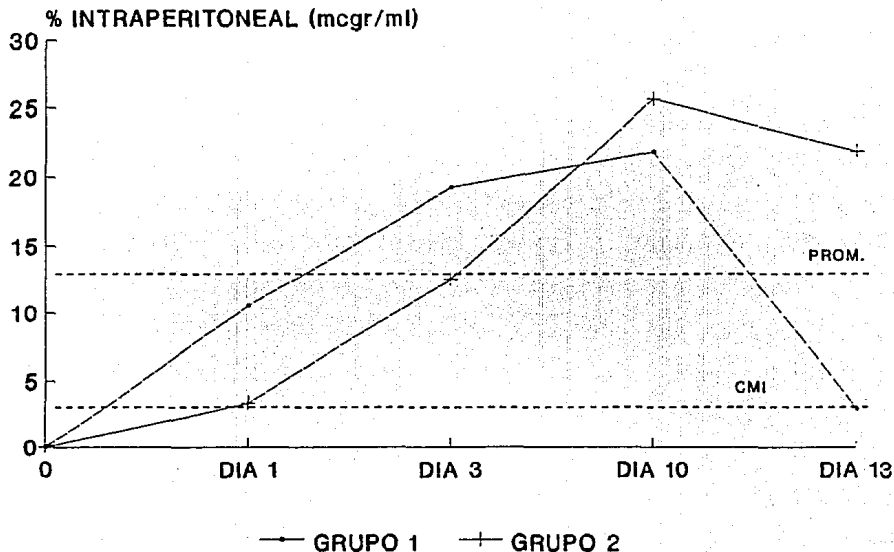
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



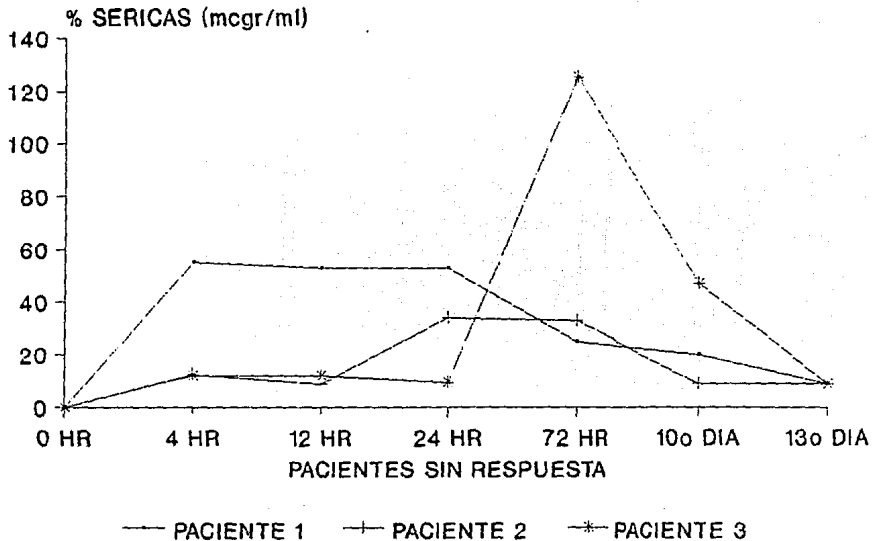
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



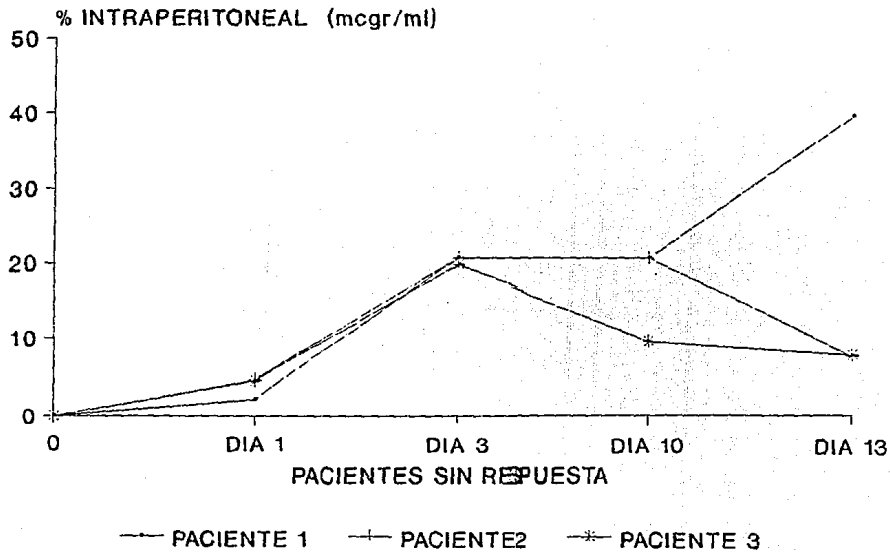
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



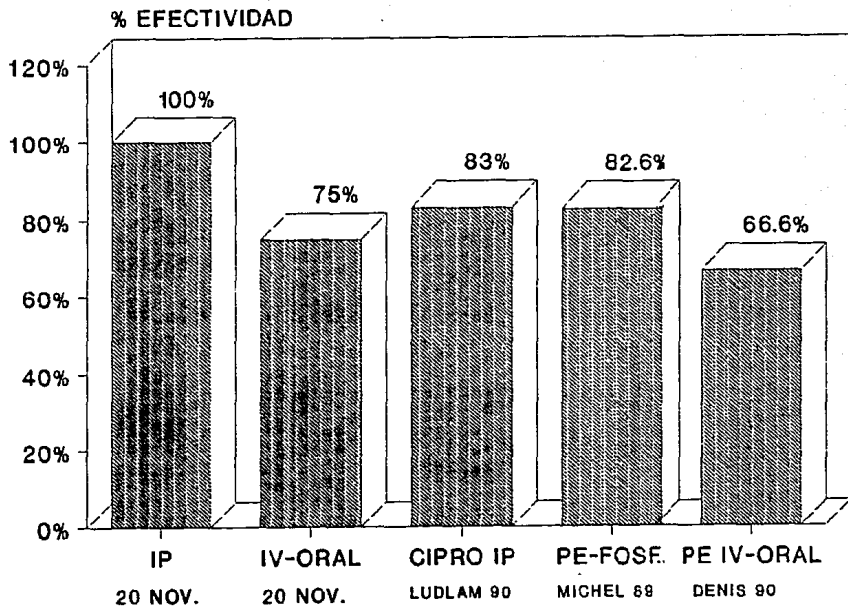
PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL



PEFLOXACINA EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA EN DIALISIS PERITONEAL

h
A

76

BIBLIOGRAFIA

1. Nolph Karl D.
"Diálisis peritoneal, aspectos históricos".
"The Kidney", Brenner, 1986, Ed. Saunders.
2. Bint A.J., Finch R.G.
"Diagnosis and management of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis".
Lancet 1:845, 1987, Abr. 11.
3. Stephen P. Millikin, Gary R. Matzke.
"Antimicrobial treatment of peritonitis associated with -- continuous ambulatory peritoneal dialysis".
Peritoneal Dialysis International 1991; vol. 11: 252-260.
4. H. Ludlam, M. Dryden.
"Prevention of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis".
Lancet 1989; 1161, vol. 335.
5. Nolph Karl D.
"Peritoneal anatomy and transport physiology".
"Replacement of renal function by dialysis", John F. Maher 1989, Kluwer Academic Publishers.
6. Ronald R. Read, Parker Eberwein.
"Peritonitis in peritoneal dialysis: Bacterial colonization by biofilm spread along the catheter surface".
Kidney Int., 35 (1989): 614-621.
7. Colchero Carlos.
"Control de la peritonitis infecciosa en diálisis peritoneal continua ambulatoria con antimicrobianos de espectro reducido".
Tesis de Pos-grado, Servicio de Nefrología, Hospital Regional "20 de Noviembre", 1989.

8. Prowant B., Nolph K., Ryan L., Twardowski Z.
"Peritonitis in CAPD: Analysis of eight years experience".
Nephron 43, 105-109; 1986.
9. Bernardini J., Piraino B.
"Analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis ---
related Pseudomonas Aeruginosa infections".
Am. J. Med. 1987; 83: 829-832.
10. Tim E. Taber, Theodore F. Hegeman.
"Treatment of Pseudomonas infections in peritoneal dialy--
sis patients".
Peritoneal Dialysis International 1991; vol. 11: 213-216.
11. Abraham G., Vas S.I., Oreopoulos D.
"Treatment of fungical peritonitis in patients undergoing-
continuous ambulatory peritoneal dialysis".
Am. J. Med. 1990; 88: 699-700.
12. Randall C.W., Alan M.D.
"The Quinolones". Symposium on antimicrobial agents-III.
Mayo Clin. Proc., November 1987, vol. 62: 1007-1012.
13. Eliopoulos G.M.
"New Quinolones: Pharmacology, Pharmacokinetics and dosing
in patients with renal insufficiency".
Reviews of infectious diseases, vol. 10 (1), 1988: s102.
14. Rodriguez Eduardo.
"Quinolonas en infecciones severas: El manejo de las peri-
tonitis durante la diálisis peritoneal".
Avances Infectológicos: Quinolonas, 1990; 1 (3): 3-4.
15. Romano C., Cristina T., Daniela C.
"Epileptic attacks associated with Pefloxacin treatment in
a patient on CAPD".
Clin. Nephrol., 1989, Jul; 32 (1): 48-49.

16. Webberly J.M., Donovan I., Wise R., Ashby J.
"Intraperitoneal Penetration of Pefloxacin".
Medical Journals 1988; vol. 7: 207-208.
17. Lucain Ch., Regamey P., Bellido F.
"Resistance emerging after Pefloxacin therapy of experimen-
tal Enterobacter Cloacae peritonitis".
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, June 1989: 937-943.
18. Benzakour M., Lagarde C., Benevent D.
"Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialy-
sis" (Treatment with Pefloxacin: first results and pharma-
cokinetics).
Nephron 50: 175-176 (1988).
19. Rose T.F., Bremner D.A., Collins J.
"Plasma and dialysate levels of Pefloxacin and its metabo-
lites in CAPD patients with peritonitis".
Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1990), 25: 657-664.
20. Ludlam H.A., Barton I., White L., McMullin C.
"Intraperitoneal Ciprofloxacin for the treatment of perito-
nitis in patients receiving continuous ambulatory perito-
neal dialysis (CAPD)".
journal of Antimicrobial Chemotherapy (1990), 25: 843-851.
21. Michel C., Viron B., Delisle F.
"Traitement Des Péritonites En Dialyse Péritonéale Conti-
nue Ambulatoire Par L'association Fosfomycine-Péfloxacine"
Path. Biol., 1989, 37, No. 4: 269-271.
22. Pérez Fontán M., Rosales M.
Ciprofloxacin in the treatment of Gram-Positive Bacterial-
Peritonitis in patients undergoing CAPD".
Peritoneal Dialysis International 1991; vol. 11: 233-236.

23. Denis F., Mounier M., Lagarde Ch., Benevent D.
"Traitement Des Péritonites Des Insuffisants Rénaux En Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire Par La Péfloxacine".
Résultats et pharmacocinétique.
Path. Biol., 1987, 35, No. 5: 652-655.
24. Ragnaud J.M., Roche-Bezian M.C., Dupon M., Wone C.
"Management of peritonitis related to CAPD, using two daily intraperitoneal injections of 400 mgr Pefloxacin".
Chemioterapia 1987, Jun.; 6(2 suppl): 481-483.