

11237

2ej.
183



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**DETERMINACION DEL NIVEL OPTIMO DE LA TOBRAMICINA
EN EL LIQUIDO PERITONEAL DE PACIENTES PEDIATRICOS
CON PERITONITIS Y EN PROGRAMA DE DIALISIS PERITONEAL**

Tesis de Postgrado
Para obtener el título de especialista en
PEDIATRIA MEDICA
Presenta

DR. ENRIQUE VARGAS ROJAS

Hospital General Centro Médico
"La Raza"



1985

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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

	<u>Página</u>
1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
2.- OBJETIVO	5
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
4.- HIPOTESIS	7
5.- MATERIAL Y METODOS	8
6.- RESULTADOS	11
7.- GRAFICAS	14
8.- DISCUSION	22
9.- CONCLUSIONES	24
10.- BIBLIOGRAFIA	26

II.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El advenimiento de la diálisis peritoneal, así como el mayor conocimiento de sus mecanismos de acción incrementó una mayor esperanza de vida en pacientes con insuficiencia renal crónica en fase terminal, este procedimiento se inició en 1922 con Putnam, quien define el peritoneo como membrana de diálisis y posteriormente Gantzer en 1923 reporta su utilidad para eliminar sustancias tóxicas en el hombre, este método se realizó con tubos rígidos intraperitonealmente (1,2).

El uso clínico se hizo más extenso posterior a los reportes de Maxwell quien utiliza solución de diálisis con líneas desechables y en un sistema cerrado para disminuir la contaminación bacteriana de la cavidad peritoneal (3). La complicación más frecuentemente observada con el catéter rígido fue la obstrucción del mismo, lo que condujo a la fabricación de un catéter de silástico con la finalidad de disminuir la formación de adherencias, obstrucción del catéter y que pudiera utilizarse en forma crónica y fue Tenckhoff quien en 1967 empleó por primera vez este tipo de catéter (4).

Se describen dos métodos en cuanto a la secuencia del procedimiento dialítico: el CAPD ó diálisis peritoneal crónica ambulatoria y el IPD ó diálisis peritoneal intermitente, este último se realiza en forma intrahospitalaria durante 3 a 4 días a la semana (2,5,12-16).

Las ventajas que se obtienen con este tipo de catéter son:

menos deterioro del estado general del paciente, ya que se —
le permite la ingesta de una dieta normal con restricciones —
de sodio en casos muy especiales como sería edema refractario —
al tratamiento ó hipertensión arterial severa, la mayor tras- —
cendencia es que el paciente pueda realizar sus actividades —
cotidianas normalmente. Entre las desventajas se mencionan: —
la pérdida de proteínas a través del líquido peritoneal que —
va de 50 a 300 mgs/dl como lo menciona Popovich, otra es la —
dependencia de personal capacitado, situación que se puede —
solventar si se instruye a la madre ó al mismo paciente para —
realizar los intercambios en su domicilio (5-8).

Existen complicaciones que se presentan con este tipo de caté-
ter y de las que se reportan con mayor frecuencia son: infec-
ción de la piel en el sitio de salida del catéter, obstruc-
ción del mismo y la más severa es la presencia de peritonitis
(4,6-11).

En relación a la etiología de la peritonitis la mayoría de los
autores coinciden en sus estadísticas y solo refieren creci-
miento bacteriano en el cultivo del líquido peritoneal de —
30 a 50 % de los casos, de éstos se aislan gérmenes gram posi-
tivos en un 70 %, gram negativos en un 20 % y el resto causa-
do por hongos, con muy baja frecuencia microorganismos anaeró-
bios relacionándose estos últimos con la alta tensión parcial
de oxígeno en el líquido peritoneal.

La peritonitis también se atribuye a la presencia de endoto-
xinas demostradas por Karanicolás en pacientes con cultivos —

negativos de líquido peritoneal (7,10).

Es importante mencionar que el hallazgo de gérmenes gram positivos se observa en las etapas iniciales del procedimiento -- dialítico, situación que se invierte con predominio de los -- gram negativos en las etapas posteriores (4,6-10).

Se reportan diversos esquemas terapéuticos para el tratamiento de la peritonitis y en todos ellos se incluyen: lavado de la -- cavidad peritoneal con recambios de entrada por salida, administración de antimicrobianos por vía oral, parenteral e intraperitoneal y retiro del catéter ante la falta de respuesta con tratamiento adecuado (6,7,9,11).

También se emplean antimicrobianos por vía oral con fines profilácticos con resultados desalentadores (17). Otros medicamentos utilizados son: la cefazolina, tobramicina y vancomicina -- administradas por vía parenteral e intraperitoneal, a los cuales se les estudió su farmacocinética y se encontraron con concentraciones séricas y en líquido peritoneal similares, con una vida media diferente por lo que se prefiere la administración intraperitoneal (6,7,11,18).

El esquema terapéutico que se acepta como la elección, sobre -- todo por el tipo de microorganismos causantes de la peritonitis, es la administración de doble antimicrobiano en la cavidad peritoneal, éstos incluyen a las cefalosporinas cuya dosis es de 1 gr, independientemente del peso del paciente y la tobramicina a 1 mg/kg/dosis cada 24 horas (19-21).

La eliminación de la tobramicina en este tipo de pacientes --

en los cuales existe deterioro de la función renal, se realiza mediante la misma diálisis peritoneal.

La tobramicina es un antibiótico que pertenece a los aminoglicósidos, con acción bactericida, no absorbible por tubo digestivo, y de fácil administración por vía parenteral. El espectro antimicrobiano es idéntico al de la gentamicina, sin embargo resulta más efectiva contra *Pseudomonas Aeruginosa*, conserva acción bactericida contra *Stafilococo Aureus* y *Epidermis* — además de actuar sobre *E. Coli* y *Proteus*.

La dosis por vía parenteral es de 5-7 mg/kg de peso/día y — por vía intraperitoneal de 1 mg/kg/día y alcanza con estas concentraciones inhibitorias mínimas de 1,8 mcg/ml en líquido peritoneal suficientes para inhibir el crecimiento de los gérmenes antes mencionados.

Los efectos tóxicos de la tobramicina se manifiestan sobre — ríñon y oído, sin embargo la remoción mediante el proceso de — diálisis disminuye estos efectos (20-23).

OBJETIVO.

DETERMINAR EL NIVEL OPTIMO DE LA TOBRAMICINA EN LIQUIDO PERITONEAL, CUYA ADMINISTRACION SERA POR VIA INTRAPERITONEAL EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE CLAMAN CON PERITONITIS Y QUE SE ENCUENTRAN EN PROGRAMA DE DIALISIS PERITONEAL INTERMITENTE.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La complicación más severa durante la diálisis peritoneal es la peritonitis para la cual existen diferentes esquemas terapéuticos en relación a los antimicrobianos administrados tanto por vía parenteral como intraperitoneal, de acuerdo a la farmacocinética de estos medicamentos, las concentraciones séricas y en líquido peritoneal que se alcanzan son similares por lo que se prefiere la vía intraperitoneal.

En el Servicio de Nefrología Pediátrica se utiliza la vía intraperitoneal.

En este tipo de pacientes la eliminación del aminoglucósido es exclusivamente por vía peritoneal, de aquí surge nuestra inquietud de conocer las concentraciones de este medicamento en el líquido peritoneal, ya que estos pacientes son sometidos a recorridos de entrada por salida para lavar la cavidad lo que modificaría sus niveles óptimos, cuyos resultados serían de utilidad para ratificar o modificar el esquema utilizado en nuestro servicio.

HIPOTESIS ALTERNA.

Con la administración intraperitoneal de tobramicina cada 24 - horas se obtiene una vida media adecuada en líquido peritoneal para el tratamiento de la peritonitis en pacientes pediátri- - cos con diálisis peritoneal intermitente.

HIPOTESIS NULA.

La tobramicina administrada por vía intraperitoneal cada 24 - horas no proporciona una vida media adecuada para el trata- - miento de la peritonitis en pacientes pediátricos con diáli- - sis peritoneal intermitente.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en el Servicio de Nefrología -
Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, del --
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Universo de Trabajo.- Se incluyeron 10 pacientes en edad pediá-
trica con el diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica en fa-
se terminal, que se encontraban en programa de diálisis perito-
neal intermitente y que desarrollaron peritonitis. Los crite- -
rios que sugirieron ésta patología fueron dos de los siguientes:

- 1.- Dolor abdominal con ó sin signos de irritación peritoneal.
- 2.- Fiebre.
- 3.- Líquido peritoneal turbio.
- 4.- Más de 500 leucocitos/mm3 y con predominio de polimorfonu-
cleares en el citoquímico del líquido peritoneal.
- 5.- Cultivo de líquido peritoneal positivo.

Criterios de Inclusión.- Se incluyeron en este trabajo 10 pa-
cientes con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica en -
fase terminal, que se encontraban en programa de diálisis peri-
toneal intermitente, con catéter blando tipo tenckhoff y que -
desarrollaron peritonitis.

Criterios de No Inclusión.- No se incluyeron aquellos pacien-
tes con insuficiencia renal crónica que desarrollaron peritoni-
tis durante el procedimiento de diálisis peritoneal aguda con-
catéter rígido, por la frecuencia de los recambios, lo que - -

modificaría los niveles del aminoglucósido.

Criterios de Exclusión.- No formaron parte del estudio aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis peritoneal intermitente, que desarrollaron peritonitis y — que previamente habían recibido Tobramicina y en los que hubo — obstrucción del catéter con la consecuente dificultad para la — obtención de las muestras de líquido peritoneal.

Los 10 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se — integraron al protocolo de tratamiento, que consistió inicial — mente a lavado de la cavidad peritoneal con recambios de entre — da por salida con solución de diálisis al 1.5 % y posteriormen — te se administró a la bolsa de diálisis que contenía 500 ml — 1 gr de Cefalosporinas (Cefalotina) y 1 mg/kg de peso de Tobra — micina, los cuales permanecieron durante 8 hrs en la cavidad — peritoneal y al final de éstas se realizaron recambios cada 4 — horas durante las 16 horas siguientes, antes de administrar — nuevamente los antimicrobianos.

Una vez administrados éstos se tomaron 5 ml de líquido perito — neal, los cuales se sometieron a centrifuga durante 10 minutos — y otros 5 ml de líquido se colocaron sin centrifugar en tubos — de ensayo vacíos.

Las muestras fueron extraídas en forma secuencial, a la hora, — 8, 14 y 20 horas siguientes a la administración de los anti — microbianos, las cuales se procesaron en el Servicio de Medicina — Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico — La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mediante la —

técnica de Radioinmunoanálisis con el contador de pozo para radiaciones gamma, para determinar las concentraciones de Tobramicina en el líquido peritoneal.

El análisis estadístico se realizó mediante la curva de correlación lineal regresiva.

RESULTADOS

De los 10 pacientes que formaron parte de este trabajo, 6 pertenecieron al sexo femenino y 4 al sexo masculino, con una relación de 1.5:1, con edades comprendidas entre 10 y 15 años, con una media de 12.9 años (gráfica 1). Al analizar la patología de fondo que originó la insuficiencia renal crónica, se encontró un franco predominio de la Glomerulopatía inespecífica en 6 de los pacientes (60 %), Hipoplasia Renal Bilateral en 3 casos (30 %) y solamente en 1 (10 %) a la Enfermedad de Berger; el diagnóstico de éstas se realizó de los años comprendidos entre Diciembre de 1981 y Agosto de 1985, con una media de 19.2 meses (Tabla 1).

En relación a la instalación del catéter blando de Tenckhoff, éstos tenían una permanencia media de 11.2 meses.

Las complicaciones que se presentaron en nuestros pacientes fueron; Hipertensión Arterial como componente de la insuficiencia renal crónica, todos los pacientes desarrollaron anemia en grados diferentes así como desnutrición. Cinco de los pacientes desarrollaron por lo menos 1 episodio de peritonitis previo al inicio del estudio, un paciente se complicó con Bronconeumonía y otro desarrolló tuberculosis renal (Tabla 2). Los datos clínicos con los cuáles se integró el diagnóstico de peritonitis en estos pacientes, se observó que en el 100 % de los casos el síntoma ó signo inicial fué el dolor abdominal con ó sin signos de irritación peritoneal, con un tiempo de -

evolución de 33,6 horas en promedio, 9 de los pacientes (90 %) cursaron con fiebre de grados variables, en los 10 pacientes - (100 %) el líquido peritoneal se reportó turbio en su primera muestra, 5 (50 %) denotaron ataque al estado general, 2 (20 %) presentaron vómito y en 1 caso (10 %) evacuaciones diarreicas - (Tabla 3).

Los resultados de laboratorio en relación al citoquímico del líquido peritoneal, se reportó con aspecto turbio en el 100 % de las muestras con franco predominio de polimorfonucleares en relación a los mononucleares y con excepción de 2 muestras en todas las demás se cuantificaron más de 500 células/mm³ de líquido peritoneal. De las 10 muestras de líquido peritoneal que se cultivaron, solo hubo desarrollo bacteriano en 3 (30 %), 1 con *Estafilococo Aureus*, 1 con *Estafilococo Epidermidis* y 1 con *Klebsiellas Ozaenas*, el 70 % restante se reportó el cultivo negativo (Tabla 4).

El tratamiento instituido a cada uno de los pacientes fue mediante la realización de lavado de la cavidad peritoneal, administración de doble antimicrobiano, Tobramicina y Cefalotina, con un promedio de 6 días de duración (Tabla 5).

Los niveles de Tobramicina en líquido peritoneal y tiempo se comportan como se muestra en la gráfica 2. A la hora de aplicación los niveles alcanzados son altos, disminuyendo progresivamente a las 8 hrs y estando por debajo de los niveles inhibitorios óptimos a las 14 hrs.

El valor estadístico se realizó mediante la correlación con —

"r" de Pearson entre la media del nivel óptimo de Tobramicina en líquido peritoneal en mcgr/ml (1, 8, 14 y 20 hrs) y el tiempo, mostró una "a" de 18.17, "b" de - 6.78, "r" de 0.98 y "p" menor de 0.01.

Gráfica No. 1

EDAD Y SEXO DE 10 PACIENTES PEDIATRICOS
CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN
FASE TERMINAL Y CON PERITONITIS

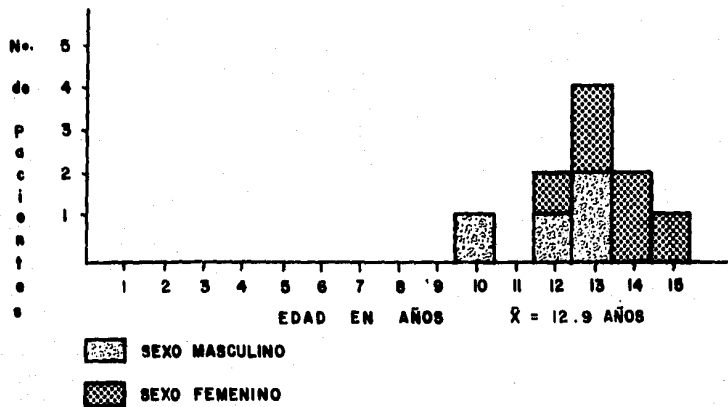


Gráfico No. 2

CORRELACION ENTRE LOS NIVELES DE TOBRAMICINA
EN LIQUIDO PERITONEAL (X POR TIEMPO) Y TIEMPO-
EN 10 PACIENTES PEDIATRICOS CON PERITONITIS

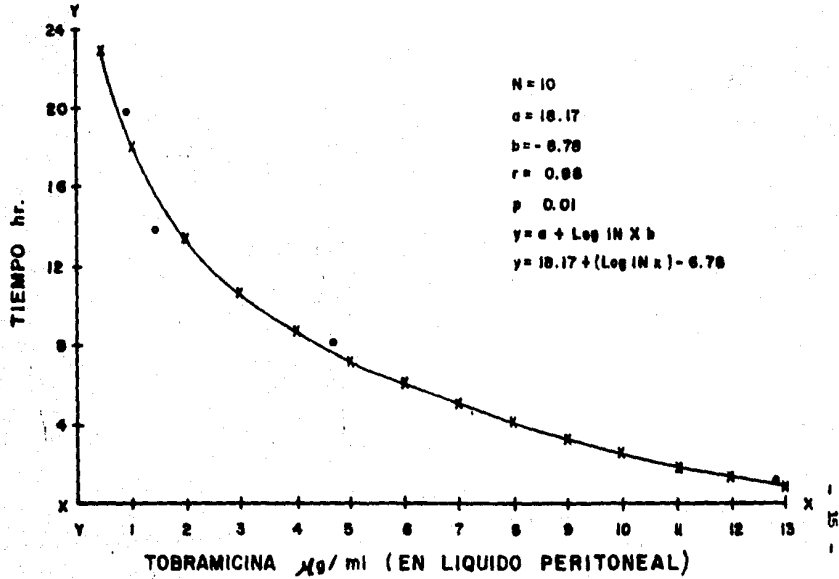


Tabla No. 1

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
EN 10 PACIENTES CON DIALISIS PERITONEAL
INTERMITENTE

N	REPORTE HISTOLOGICO	FECHA DE INICIO
1	GLOMERULOPATIA INESPECIFICA	1982
2	GLOMERULOPATIA INESPECIFICA	NOV. 1984.
3	ENFERMEDAD DE BERGER	DIC. 1981
4	HIPOPLASIA RENAL BILATERAL	1984
5	HIPOPLASIA RENAL BILATERAL	1982
6	GLOMERULOPATIA INESPECIFICA	ABRIL 1985
7	GLOMERULOPATIA INESPECIFICA	NOV. 1984
8	GLOMERULOPATIA INESPECIFICA	MARZO 1984
9	HIPOPLASIA RENAL BILATERAL	NOV. 1983
10	GLOMERULOPATIA INESPECIFICA	OCT. 1984
N = NUMERO DE PACIENTES		\bar{X} = 19.2 MESES

Tabla N. 2

COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES A
PARTIR DE LA FECHA DE INSTALACION
DEL CATETER Y PREVIO AL ESTUDIO

N	FECHA DE INSTALACION DEL CATETER	COMPLICACIONES
1	AGOSTO 1984	PERITONITIS
2	NOVIEMBRE 1984	PERITONITIS
3	DICIEMBRE 1983	PERITONITIS, TB RENAL, BRONCONEUMONIA
4	ENERO 1985	PERITONITIS
5	JUNIO 1985	
6	ABRIL 1985	
7	ENERO 1985	
8	MARZO 1985	
9	NOVIEMBRE 1983	PERITONITIS
10	ENERO 1985	

N = NUMERO DE PACIENTES

\bar{X} = 11.2 MESES

Tabla No. 3

DATOS CLINICOS Y TIEMPO DE EVOLUCION
QUE PRESENTARON LOS PACIENTES A SU
INGRESO AL SERVICIO.

N	DOLOR ABDOMI- NAL	FIEBRE	VOMITOS	LIQUIDO TURBIO	ATAQUE EDO. GENERAL	DIARREA
1	+ 3 DIAS	+		+	+	
2	+ 1 DIA	+		+	+	
3	+ 4 DIAS	+	+	+	+	
4	+ 1 DIA	+		+	+	
5	+ 12 HRS.	+	+	+	+	+
6	+ 12 HRS.	+		+	+	
7	+ 12 HRS.			+		
8	+ 2 DIAS	+		+	+	
9	+ 12 HRS.	+		+		
10	+ 1 DIA	+		+		

N = NUMERO DE PACIENTES TIEMPO EVOLUCION \bar{X} = 33.6 HORAS

Tabla No. 4

REPORTES DEL CITOQUIMICO DEL LIQUIDO
PERITONEAL DE LOS PACIENTES A SU INGRESO

N	ASPECTO	CELS.	Pmn	Mn
1	TURBIO	1400	95	5
2	TURBIO	1200	85	15
3	TURBIO	215	88	12
4	TURBIO	2000	80	20
5	TURBIO XANTO- CROMICO.	25400	89	11
6	XANTOCROMICO	30	57	43
7	TURBIO	6900	68	32
8	TURBIO	27000	86	14
9	TURBIO	4000	95	5
10	TURBIO	9750	100	

N = NUMERO DE PACIENTES

CELS = CELULAS / mm³

Pmn = POLIMORFONUCLEARES %

Mn = MONONUCLEARES %

ESTA TRISA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla No. 5

DURACION DEL TRATAMIENTO
EMPLEADO EN LOS PACIENTES

N	TOBRAMICINA	CEFALOSPORINAS	LAVADO CAVIDAD PERITONEAL
1	+ 6 DIAS	+ 6 DIAS	+
2	+ 5 DIAS	+ 5 DIAS	+
3	+ 3 DIAS	+ 3 DIAS	+
4	+ 9 DIAS	+ 9 DIAS	+
5	+ 8 DIAS	+ 8 DIAS	+
6	+ 6 DIAS	+ 6 DIAS	+
7	+ 6 DIAS	+ 6 DIAS	+
8	+ 6 DIAS	+ 6 DIAS	+
9	+ 5 DIAS	+ 5 DIAS	+
10	+ 6 DIAS	+ 6 DIAS	+
N = NUMERO DE PACIENTES		\bar{X} = 6 DIAS	

Tabla No. 6

**EVOLUCION Y CAUSAS DE DEFUNCION EN-
10 PACIENTES CON PERITONITIS**

N	EVOLUCION	COMENTARIOS
1	FALLECIO	EDEMA AGUDO PULMONAR - SEPTICEMIA
2	FAVORABLE	
3	MALA	SE RETIRO CATETER
4	MALA	SE RETIRO CATETER
5	FALLECIO	ABSCESES INTRAPERITONEALES SEPTICEMIA, CHOQUE SEPTICO.
6	FAVORABLE	
7	FAVORABLE	
8	FAVORABLE	
9	FAVORABLE	
10	FAVORABLE	

N = NUMERO DE PACIENTES

DISCUSION

En la actualidad la rehabilitación del paciente con insuficiencia renal crónica en fase terminal, se lleva a cabo mediante el trasplante renal y a través de diálisis peritoneal con catéter blando tipo Tenckhoff, en sus variantes continua (CAPD) e intermitente (PDI).

El trasplante renal es el idoneo, desafortunadamente no todos los pacientes son candidatos al beneficio de este recurso, por lo que la alternativa lo constituye el procedimiento dialítico. Es indudable la utilidad que se obtiene a través de este catéter ya que es posible reintegrar al paciente a la sociedad. -- Existen también riesgos ó complicaciones que potencialmente -- pueden llevar al paciente a la muerte, como es el caso de la -- peritonitis, complicación que ha estado presente desde el inicio de estos programas dialíticos, desde entonces existe preocupación y se llevan a cabo diversos métodos terapéuticos, en los cuales indispensablemente los antimicrobianos ocupan un -- lugar principal, así como el lavado mecánico de la cavidad. -- Mediante estudios de farmacocinética se encontraron niveles similares cuando se administró el antimicrobiano por vía parenteral ó peritoneal.

La administración del antimicrobiano por vía peritoneal es una vía relativamente nueva, en donde el menor número de manipulación de la bolsa de diálisis es importante para disminuir la --

contaminación.

En relación al número de administraciones del antimicrobiano en algunos estudios lo recomiendan en cada cambio, lo que invariablemente aumenta los riesgos de contaminación.

El esquema terapéutico que se lleva a cabo en nuestro servicio es mediante la administración de cefalotina y tobramicina, con lo cual se cubren tanto gérmenes gram positivo como gram negativos con los cuales hemos observado buena respuesta terapéutica sin dejar de mencionar el lavado mecánico de la cavidad peritoneal con recambios de entrada por salida de la solución de diálisis.

Tomando en cuenta la vía de eliminación de la tobramicina que en este tipo de paciente se realiza mediante la misma diálisis, fué necesario conocer los niveles óptimos y que fueran superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias en relación al tiempo de su administración, para lo cual se utilizó una curva de correlación lineal regresiva con valor altamente significativo con una "p" menor de 0,01. Para dichos datos estadísticos se utilizó la "r" de Pearson.

Finalmente podemos concluir que el nivel óptimo de tobramicina en líquido peritoneal fué a las 12 horas posterior a la administración, por lo que es necesaria la aplicación cada 12 horas.

CONCLUSIONES

- 1.- La administración de Tobramicina por vía peritoneal a la dosis de 1 mg/kg de peso en el paciente pediátrico con peritonitis y en programa de diálisis peritoneal intermitente, se debe realizar cada 12 horas.

- 2.- El dolor abdominal con ó sin signos de irritación peritoneal, la fiebre y la presencia de líquido peritoneal turbio, deben ser considerados como datos patognomónicos de peritonitis en el paciente con diálisis peritoneal intermitente.

- 3.- Los niveles de Tobramicina en líquido peritoneal, disminuyen a cifras inferiores a la concentración inhibitoria mínima después de las 12 horas de su administración, y estadísticamente es altamente significativa los valores de "p" y "r".

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Putman TJ.: The living peritoneum as a dialysing membrane. Am J Physiol. 1922. 63; 548-562.
- 2.- Salusky BI, Lucullo L, Nelson P, Fine NR.: Dialysis peritoneal continua en niños ambulatorios. Clin Pediatr North Am 1982. 4; 977-984.
- 3.- Maxwell MH, Rockney RB, Kleeman GR.: Peritoneal dialysis - I Technique and applications. JAMA 1959. 170; 917-924.
- 4.- Tenckhoff H, Schachter H.: A bacteriologically safe peritoneal access device. Trans Am Soc Artif Intern. Organs: - 1969; 14; 181-186.
- 5.- Popovich PR, Moncrief WJ, Nolph DK, Ghoda JA, Twardowski JZ, Pyle KW.: Continuous ambulatory peritoneal dialysis - Ann Intern Med 1978; 88; 449-456.
- 6.- Fine NR, Salusky BI, Hall T, Lucullo L, Jordan CS, Ettinger BR.: Peritonitis in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pediatrics 1983; 71: - - 806-809.
- 7.- Rubin J, Rogers AW, Taylor MH, Everett DE, Prosser FB, Fruto VL, Nolph DK.: Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med. 1980; 92; 7-13.
- 8.- Rubin J, Mc Farland S, Hollens WE, Bowers DJ.: Peritoneal dialysis during peritonitis. Kidney Int 1981. 19; - - 460-464.

- 9.- Gandhi CV, Kesadana RM, Daugirdas TJ, Viol WG, Robinson -
AJ, Gais PW, Hano EJ.: Aseptic peritonitis in patients - -
on maintenance peritoneal dialysis. Nephron 1979, 24: - --
257-259.
- 10.- Karanikolas S, Oreopoulos GD, Izatt SH, Shimizu A, Manning
FR, Sepp H, De Veber AG, Darby T.: Epidemic of aseptic - -
peritonitis caused by endotoxin during chronic peritoneal -
dialysis. N Engl J Med 1977, 296: 1336-1337.
- 11.- Vas IS.: Microbiologic aspects of chronic ambulatory peri-
toneal dialysis. Kidney Int 1983; 23: 83-92.
- 12.- Oreopoulos DG, Robson M, Izatt S.: A simple and safe tech-
nique for continuous ambulatory peritoneal dialysis - - -
(CAPD): Trans Am Soc Artif. Intern Organs. 1978; 24: - -
484-487.
- 13.- Vargas RR, Romano MZ, Qjeda DG, Ledesma RM, López UA.: - -
Diálisis peritoneal con catéter de Tenckhoff; una adecuada
alternativa terapéutica. Bol Med Hosp Inf Mx. 1984, 41: -
545-550.
- 14.- Hanson EW.: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in--
children. N Engl J Med 1983; 308, 968.
- 15.- Grunberg J, Verocay C, Frocht G.: La tecnología apropiada--
una prioridad para la aplicación de diálisis peritoneal ---
continua ambulatoria en el tercer mundo. Bol Med Hosp Inf-
Mx 1984; 41; 421-425.

- 16.- Gordillo FG, Mota HF, Velázquez JL.: Procedimientos dialíticos. Nefrol Pediatr Asoc Med Hosp Inf Méx. 1980; - - - 466-467.
- 17.- Low ED, Vas IS, Oreopoulos GD, Manuel AM, Saipho MM, Finer C, Dombros N.: Prophylactic cephalexin ineffective in chronic ambulatory peritoneal dialysis. Lancet 1980; 2: - 753-754.
- 18.- Nielsen EH, Sorensen I, Hansen EH.: Peritoneal transport of Vancomycin during peritoneal dialysis. Nephron 1979. -- 24; 274-277.
- 19.- Burke CM, Arenoff GR, Luft FC.: Pharmacokinetics of - - - common antibiotics used in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 1983; 3; 114-117.
- 20.- Burke CM, Arenoff GR, Brier M, Sloan RS, Luft FC.: Tobramycin Kinetics during continuous ambulatory peritoneal - - dialysis. Clin Pharmacol Ther 1983, 34: 110-116.
- 21.- Johnson CA, Zimmermann SW, Rogge W.: The pharmacokinetics of antibiotics used to treat peritoneal dialysis-associated peritonitis. Am J Kidney Dis 1984; 4; 3-17.
- 22.- Sando AM.: Los aminoglucósidos; las bases farmacológicas de la terapéutica. ed med Pan Am ed 1982; 1140-1157.
- 23.- Kumate RJ.: Antibióticos y quimioterápicos. ed Méndez - - C. 1981; 117-131.