

Evaluación de la eficacia de amicacina y tobramicina en diálisis peritoneal

R. Cadórniga, M. C. Saiz Valdillo, C. M. Evora *

F. Coronel, R. Rodríguez, D. Prats **

Resumen

Nuestros estudios previos sobre la farmacocinética de otros antibióticos en pacientes tratados con diálisis peritoneal intermitente (DPI) nos han movido a valorar la eficacia de los aminoglucósidos, tobramicina y amicacina, en insuficientes renales sometidos a este método de depuración extrarrenal, con la evaluación de niveles de antibiótico en sangre y en el líquido de diálisis, a fin de establecer pautas terapéuticas frente a las posibles infecciones a que están expuestos ese tipo de pacientes tratados habitualmente con DP.

Se plantean cuatro situaciones de ensayo distintas para cada individuo, con la cuantificación del antibiótico en el líquido de diálisis y en sangre, para establecer su eficacia frente a diferentes microorganismos. Respecto a la amicacina, su eficacia se pone de relieve frente a los microorganismos que más frecuentemente producen infecciones en estos pacientes como es el *Stafilococo aureus*, *Klebsiella* y *E. coli*. Si la administración es conjunta por vía i. v. y peritoneal, se alcanzan niveles superiores, con lo que su actividad antibacteriana alcanza a algunas especies de *Serratia* y *Proteus mirabilis*. La tobramicina no presenta niveles eficaces frente a *Klebsiella*, en las dos primeras situaciones de ensayo, pero sí es activa en el caso de administración simultánea (4.º ensayo).

Los intervalos de dosificación se establecen en función de $\tau = 1/\beta$ ($\beta =$ constante de disposición lenta) que, aunque es un método sencillo, se ajusta con gran fiabilidad a las condiciones a que se encuentran sometidos estos enfermos.

The evaluation of the efficiency of tobramicine and amicacine in peritoneal dialysis

Our previous studies on the pharmacokinetic of other antibiotics with patients treated with intermittent peritoneal dialysis (DPI) have induced us to evaluate the efficiency of the aminoglucosidos, tobramicine and amicacine, in renal insufficiency under this extra-renal purification method, with the evaluation of the antibiotic level in the blood and in the dialysis fluid in order to establish therapeutic patterns against the possible infections to which this type of patient, habitually treated with DP is exposed.

* Cátedra de Farmacia Galénica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid.

** Servicio de Regulación Humoral y Diálisis, Hospital Clínico de San Carlos, Universidad Complutense, Madrid.

Four different test situations for each individual are set out, with the measure of the antibiotic in the dialysis fluid and in the blood, in order to establish the efficiency against different microorganisms. With regards to amicacine, its efficiency stands out against those microorganisms which most frequently cause infection in those patients, such as *Staphilococcus aureus*, *Klebsiella* and *E. coli*. If the administration is by i. v. and peritoneal together, superior levels are obtained, so that its antibacterial activity reaches some types of *Serratia* and *Proteus mirabilis*. Tobramicine does not show efficient levels against *Klebsiella*, in the first two test situations, but it is active in the case of simultaneous administration (4th test).

The dosage intervals are established in function of $\tau = 1/\beta$ ($\beta =$ slow disposition constant) which although it is a simple method it adjust very well to the conditions of these patients.

Evaluation de l'efficacité de la tobramicine et de l'amicacine dans la dialyse péritonéale

Nos études préalables sur la pharmacocinétique d'autres antibiotiques chez les patients traités par dialyse péritonéale intermittente (DPI) nous a poussé à évaluer l'efficacité des aminoglucosés, tobramicine et amicacine, chez les insuffisants rénaux soumis à cette méthode de dépuración extrarénale, avec l'évaluation des niveaux d'antibiotique dans le sang et en liquide de dialyse afin d'établir des règles thérapeutiques face aux infections possibles auxquelles sont soumis ce genre de patients traités habituellement avec DP.

On présente quatre situations d'essai différentes pour chaque individu, avec la quantification de l'antibiotique dans le liquide de dialyse et dans le sang, pour établir son efficacité face à différents microorganismes. En ce qui concerne l'amicacine, son efficacité se met en évidence face aux microorganismes qui le plus fréquemment produisent des infections chez ces patients, tel que le *Staphylocoque aureus*, *Klebsiella* et *E. coli*. Si l'administration se fait à la fois par i. v. et péritonéale, on atteint des niveaux supérieurs ce qui permet à l'activité antibactérienne d'atteindre quelques espèces de *Serratia* et *Proteus mirabilis*. La tobramicine n'offre pas de niveaux efficaces face à *Klebsiella*, dans les deux premières situations d'essai, mais si, est active, dans le cas d'administration simultanée (4ème essai).

Les intervalles de dosification s'établissent en fonction de $\tau = 1/\beta$ ($\beta =$ constante de disposition lente) qui, bien qu'étant une méthode simple, s'ajuste avec une grande fiabilité aux conditions auxquelles se trouvent soumis ces malades.

Introducción

Es de sobra conocido que amicacina y tobramicina son antibióticos pertenecientes al grupo de los aminoglucósidos, de amplio espectro antibacteriano. Su uso en problemas infecciosos en insuficientes renales crónicos ha sido ya estudiado por diversos autores (1). De igual forma, se ha investigado por diferentes grupos las pautas posológicas y la eficacia de dichos antibióticos, en pacientes renales crónicos en tratamiento con hemodiálisis (1, 2, 3).

Nuestros estudios previos sobre la farmacocinética de otros antibióticos (4, 5) en pacientes tratados con diálisis peritoneal (DP), nos han movido a valorar la eficacia de estos aminoglucósidos en insuficientes renales sometidos a este método de depuración extrarrenal, con la evaluación de niveles de antibiótico en plasma y en líquido de diálisis, a fin de establecer pautas terapéuticas frente a las posibles infecciones a que están expuestos ese tipo de pacientes tratados habitualmente con DP.

Materiales y método

Se han estudiado amicacina y tobramicina en individuos con insuficiencia renal terminal (IRT) sometidos periódicamente a tratamiento con DP en nuestro Servicio. Con el fin de cubrir todas las posibles situaciones en las que se pueden encontrar todos estos pacientes, hemos planteado con cada individuo cuatro tipos de ensayo:

1. Administración intravenosa en bolus de 50 mg de antibiótico a enfermos con IRT en período de interdiálisis y evaluación del antibiótico en plasma.
2. Administración intravenosa en bolus de 50 mg de antibiótico a los mismos pacientes, sometidos en esta ocasión a DP. Determinación del antibiótico en plasma y en líquido de diálisis.
3. Incorporación de 50 mg de antibiótico en cada cambio de líquido de diálisis cuantificando el antibiótico remanente en dicho líquido.
4. Administración intravenosa en bolus de 50 mg de antibiótico e incorporación simultánea de 50 mg del mismo antibiótico en cada cambio del líquido de diálisis. Evaluación del antibiótico en plasma y cuantificación del remanente en cada cambio.

La valoración de estos antibióticos en los distintos fluidos (plasma y líquido de diálisis) se realizó por técnica microbiológica de difusión en gelosa sólida, utilizando *Bacillus Subtilis* ATCC 6633.

Los pacientes objeto de estudio, portadores de IRT de diversas etiologías, recibían tratamiento con tres sesiones semanales de DP de 13 cambios cada una. Las características específicas de cada paciente se muestran en el cuadro I.

CUADRO I
Características físicas y datos clínicos de los pacientes estudiados

Individuo	Tobramicina			Amicacina		
	1	2	3	1	2	3
Edad	59	63	59	36	58	59
Sexo	H	H	V	V	V	V
Peso	52	47	66	56	58	49
I. Urea (mg %)	264	364	184	342	175	382
A. Creat. (ml/min)	7,4	5,4	8,8	3	5,6	4,0

Resultados

Niveles plasmáticos de amicacina

Los niveles plasmáticos de antibiótico alcanzados en la primera experiencia efectuada en el período interdiálisis se recogen en la tabla I.

TABLA I
Niveles plasmáticos de amicacina alcanzados en el primer ensayo
Concentraciones (mcg/ml)

Tiempo (horas)	I	II	III
0,166	38,6549	40,4373	63,5770
0,333	7,8376	8,6739	9,1791
0,500	3,8238	3,9589	7,2055
0,660	3,6501	3,6929	4,2361
1	3,2419	—	3,4417
1,5	2,9607	2,9543	—
2	2,5604	2,4207	3,0230
3	2,4010	2,3251	3,0230
5	2,3399	2,1886	2,7372
7	2,0602	1,8532	2,6596
10	1,8243	1,8071	2,4629
24	1,0573	1,0076	1,6792

Los valores de concentraciones plasmáticas obtenidos en el segundo ensayo, cuando los pacientes estaban sometidos a DP, se reflejan en la tabla II. Tanto en uno como en otro caso, se puede observar, quizá más acusadamente en la segunda experiencia, una primera fase con niveles muy elevados pero que descienden rápidamente en los primeros 40 minutos. Cuando la administración del antibiótico se realiza de ma-

TABLA II

Niveles plasmáticos de amicacina alcanzados en el segundo ensayo

Concentraciones (mcg/ml)

Tiempo (horas)	I	II	III
0,166	83,1540	48,2020	40,0763
0,333	63,4503	21,9887	24,3737
0,500	29,1611	15,8928	11,8141
0,666	14,6287	11,5558	7,4114
1	11,8277	8,8288	4,3892
1,5	—	7,6789	3,1430
2	6,7399	7,3992	2,9847
3	5,2629	7,1651	2,4715
5	4,9545	6,5328	2,3800
7	4,7335	5,9827	2,2919
10	3,8074	5,1946	1,9297
12 (post)	—	4,8710	—

nera simultánea por vía intravenosa y peritoneal (tabla III), se observa, en los primeros minutos, unos niveles altos, pero no significativamente superiores a los evaluados en los ensayos anteriores.

TABLA III

Niveles plasmáticos de amicacina alcanzados en el cuarto ensayo

Concentraciones (mcg/ml)

Tiempo (horas)	I	II	III
0,33	47,9954	22,5457	—
0,50	13,4648	5,1095	12,9684
0,66	4,1918	3,0638	—
1	4,0262	3,5082	5,3597
1,5	3,1696	3,8894	4,7173
2	3,0158	2,4608	—
3	3,4930	4,4766	4,4638
5	3,9264	4,4366	—
6	—	—	4,4560
7	5,2602	4,8970	5,8100
10	4,8350	6,7448	4,9180

En este caso, lo que se puede apreciar es una constancia de niveles plasmáticos a partir aproximadamente de los 40 minutos de la administración; se mantienen entonces niveles del orden de 5 mcg/ml.

Niveles plasmáticos de tobramicina

Los valores de concentraciones plasmáticas de tobramicina (tablas IV, V y VI) fueron presentados en el II Congreso de la SEDYT (4). Hay que indicar que, en aquella ocasión, al cuarto ensayo se le denominó tercer ensayo. En este estudio, utilizaremos dichos niveles plasmáticos con el fin de establecer algunas comparaciones

TABLA IV

Niveles plasmáticos de tobramicina alcanzados en el primer ensayo

Concentraciones (mcg/ml)

Tiempo (horas)	I	II	III
0,166	3,8684	4,6878	2,9276
0,333	3,0224	3,0717	2,1330
0,500	2,8923	2,6400	1,9350
0,666	2,8559	2,6600	1,8884
1	2,5696	2,4919	1,6316
1,5	2,4533	2,2202	1,5540
2	—	1,9219	1,3106
3	2,1588	1,8617	—
4	2,2232	1,6173	1,1792
6	1,9481	1,6191	1,0064
8	1,8478	1,5257	—
24	1,3106	1,1767	0,7329

TABLA V

Niveles plasmáticos de tobramicina alcanzados en el segundo ensayo

Concentraciones (mcg/ml)

Tiempo (horas)	I	II	III
0,166	9,7731	—	10,1264
0,333	5,1546	5,6810	4,3712
0,500	3,4163	3,8065	2,6559
0,666	2,8118	3,1657	2,4092
1	2,4627	3,7395	2,0316
1,5	2,3603	2,6423	2,0316
2	2,2990	2,6559	1,8884
3	2,1849	2,5296	1,8884
5	1,9735	2,3513	1,6718
7	1,7824	1,9827	1,5540
10	1,5300	1,8430	1,3759

TABLA VI

Niveles plasmáticos de tobramicina alcanzados en el cuarto ensayo

Concentraciones (mcg/ml)

Tiempo (horas)	I	II	III
0,166	4,7485	—	—
0,333	3,6874	6,1910	5,0461
0,500	3,3086	5,0461	5,3497
0,666	3,6874	6,7581	5,0461
1	3,9637	6,7581	5,0461
1,5	3,9637	5,8397	4,7597
2	3,6874	6,7581	5,0461
3	3,9836	8,2915	5,0461
5	3,9631	9,0510	5,0461
7	3,6874	9,0510	6,7581
10	3,2072	9,0510	6,7581
12,083	3,3086	—	—

con las concentraciones obtenidas para la amicacina en las mismas condiciones de ensayo.

Se observan diferencias acusadas en los niveles plasmáticos obtenidos con estos dos aminoglucósidos en la fase de disposición rápida, es decir, en el intervalo de tiempo que comprende desde el momento de la administración hasta 40 min.-1 h. después de la inyección, durante el cual los niveles de amicacina son superiores a los de tobramicina, pero una vez superada esta fase no existen grandes diferencias entre las concentraciones plasmáticas de los dos aminoglucósidos estudiados.

Niveles en el líquido de diálisis

En el segundo ensayo en el que la administración intravenosa de 50 mg de amicacina y tobramicina se hace durante la sesión de DP, se valoró la cantidad de antibiótico excretado por este proceso de depuración. Si expresamos la eficacia de la diálisis peritoneal en porcentaje de antibiótico depurado, tomando como referencia la cantidad excretada entre los cambios 11 y 12 que corresponde a un intervalo de tiempo, en cuyo margen disponemos de puntos experimentales para los dos antibióticos estudiados, tenemos:

	N.º cambio	(h)	% excretado
Tobramicina	11-12	11,25-11,41	43,35
Amicacina	11-12	11,08-10,33	52,63

Observamos que la DP resulta ligeramente más eficaz para la amicacina que para la tobramicina.

TABLA VII

Concentraciones de amicacina en el líquido de diálisis (Segundo ensayo)

Concentraciones (mcg/ml)

N.º cambio	I	II	III
1	2,5801	2,0470	2,0366
2	1,2293	0,7925	1,9638
3	1,4208	0,7086	1,1056
4	1,3165	0,8202	1,0756
5	1,2682	0,7625	0,8923
6	1,0650	0,7487	0,8993
7	1,0768	0,6256	1,1185
8	1,0478	0,7394	1,1456
9	0,7696	0,6657	0,9677
10	0,8287	0,7595	0,7207
11	0,7577	0,6036	0,6934
		0,7492	

Las concentraciones de amicacina y tobramicina en el líquido de diálisis para esta segunda situación se encuentran recogidas en las tablas VII y VIII, respectivamente.

TABLA VIII

Concentraciones de tobramicina en el líquido de diálisis (Segundo ensayo)

Concentraciones (mcg/ml)

N.º cambio	I	II	III
1	1,9648	1,7546	1,0074
2	1,4826	1,9555	0,9686
3	0,7767	0,9768	1,0655
4	0,6935	0,7790	0,9863
5	0,7022	0,8398	0,9907
6	0,7266	0,7304	0,9398
7	0,7366	0,7097	0,8704
8	0,6475	0,7082	0,8563
9	0,6810	0,7240	0,8506
10	0,5486	0,8681	0,8770
11	0,5705	0,7564	0,7525
12	0,4968	0,6198	—

Cuando incorporamos antibiótico al líquido de diálisis en la tercera y cuarta experiencias, la dosis administrada es de 50 mg del aminoglucósido en cada cambio de 2 litros, lo que supone una concentración inicial en el líquido de 25 mcg/ml. Al final de cada intercambio, evaluamos la cantidad remanente de antibiótico, es decir, se valora el antibiótico que permanece en el líquido de diálisis.

Los resultados obtenidos se encuentran reflejados en las tablas IX, X, XI y XII (tercer y cuarto ensayos, respectivamente).

TABLA IX

Concentraciones remanentes de amicacina en el líquido de diálisis (Tercer ensayo)

Concentraciones remanentes (mcg/ml)

N.º cambio	I	II	III
1	9,8806	11,0104	5,6790
2	9,4325	13,1662	6,9934
3	9,4036	11,1869	7,7607
4	6,5510	9,9272	5,6640
5	10,0447	9,4663	9,0140
6	9,5490	12,1276	8,6120
7	10,3800	13,2545	6,3020
8	8,9396	12,9560	8,0347
9	8,1188	10,8560	8,0347
10	9,6212	10,0828	8,9161
11	8,2778	10,0407	8,9161

TABLA X

Concentraciones remanentes de amicacina en el líquido de diálisis (Cuarto ensayo)

Concentraciones remanentes (mcg/ml)

N.º cambio	I	II	III
1	16,0528	17,9073	14,4895
2	14,6129	12,7625	14,9803
3	16,7672	15,8009	17,3984
4	15,2445	14,5849	13,5557
5	15,2133	13,7695	16,1394
6	15,0761	14,4300	12,5546
7	14,6282	13,8266	13,5228
8	14,7141	12,0991	14,0148
9	13,9089	14,9794	14,0148
10	14,9607	15,8009	17,7001
11	13,1414	16,0560	—

TABLA XI

Concentraciones remanentes de tobramicina en el líquido de diálisis (Tercer ensayo)

Concentraciones remanentes (mcg/ml)

N.º cambio	I	II	III
1	11,6480	8,5765	9,2918
2	8,6179	11,7066	7,8901
3	10,6069	7,3409	8,6147
4	7,5588	11,4336	5,6891
5	8,9401	10,4952	5,3815
6	11,9696	8,8375	10,9425
7	14,6864	12,8270	9,7590
8	9,6825	8,2585	9,4450
9	10,4030	13,3764	5,0738
10	7,3408	9,1677	9,3084
11	7,9633	7,6745	—
12	8,4761	—	—

TABLA XII

Concentraciones remanentes de tobramicina en el líquido de diálisis (Cuarto ensayo)

Concentraciones remanentes (mcg/ml)

N.º cambio	I	II	III
1	13,8713	16,8380	12,1796
2	19,8812	15,9309	12,1796
3	15,9309	12,6713	10,0257
4	15,1959	18,3933	8,3334
5	19,1315	13,7125	12,4092
6	13,8712	13,8712	16,0217
7	18,2964	15,9309	14,8168
8	17,7968	18,6331	11,2675
9	15,9309	13,1240	12,1834
10	15,9309	14,6611	11,2675
11	15,9309	18,8812	12,1796
12	16,9930	13,1866	—

Comentarios

Amicacina

A la vista de las concentraciones plasmáticas obtenidas en el primer y segundo ensayos, se puede decir que la amicacina es eficaz frente a los microorganismos que más frecuentemente producen infecciones en estos pacientes, como el *Stafilococo aureus*, *Klebsiella* y *E. coli*, así como frente a algunas especies de *Serratias* y *Proteus mirabilis*, cuando su administración se realiza simultáneamente por la vía intravenosa y peritoneal, al alcanzar niveles ligeramente superiores y constantes. Frente a otros microorganismos, como los recogidos en la tabla XII, los niveles alcanzados en el líquido de diálisis a lo largo de todo el segundo ensayo sólo superan la concentración mínima inhibitoria (MIC) para el *Stafilococo aureus*, que es el mayor responsable de las infecciones peritoneales en nuestra casuística.

Las concentraciones obtenidas en la tercera situación experimental son eficaces prácticamente frente a todos los gérmenes mencionados. Debido a la doble vía de administración utilizada en el cuarto ensayo, el gradiente de concentración es menos favorable que el alcanzado cuando la dosis se aplica únicamente por la vía peritoneal, siendo menor la cantidad de medicamento que pasa de la cavidad peritoneal al plasma. En consecuencia, los valores remanentes en el líquido de diálisis serían superiores en esta prueba, con lo que a nivel local la concentración del aminoglucósido estaría por encima de las MIC para todos los microorganismos mencionados.

Tobramicina

Con respecto a la tobramicina, podemos decir que los niveles plasmáticos alcanzados en el primer y segundo ensayos son superiores a las MIC para el *Stafilococo*, *E. coli* y *Enterobacter coacae*; en cambio, no lo son para la *Klebsiella*, frente a la cual la amicacina presentaba unas concentraciones eficaces.

En el cuarto ensayo, debido a la administración simultánea en el líquido de diálisis, los niveles plasmáticos son superiores y aumenta su eficacia, incluyendo en este caso al *P. mirabilis* y a *Klebsiella*.

En el líquido de diálisis, las concentraciones de tobramicina evaluadas cuando el peritoneo se comporta como vía de excreción son eficaces frente a *Stafilococo*, *E. coli* y *Enterobacter*.

Cuando la tobramicina se incorpora al líquido de diálisis, las concentraciones remanentes en el tercer ensayo son superiores a las MIC

para todos los microorganismos indicados en la tabla XIII, a excepción de la Pseudomona. En el cuarto ensayo, como la transferencia de antibiótico al plasma está disminuida, los niveles remanentes son superiores y se amplía su espectro de actividad antibacteriana incluyendo en esta situación a la Pseudomona.

TABLA XIII

Concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de amicacina y tobramicina

Microorganismo	% incidencia	MIC (mcg/ml)	
		Amicacina (6)	Tobramicina (7)
Stafilococo aureus	3,06	0,8	0,75
Klebsiella	0,43	1,6	3,61
E. coli	0,29	1,6	0,53
Proteus mirabilis	0,14	3,1	1,51
Enterobacter cloacae	0,14	6,3	0,58
Pseudomonas aeruginosa	0,14	1,6 - 50	11,57
Serratia	0,14	3,1 - 50	6,50

Como ya hemos comentado, uno de los objetivos de este trabajo es el establecimiento de pautas posológicas correctas, con el fin de asegurar una terapéutica antiinfecciosa eficaz.

Centrándonos en los microorganismos que mayor incidencia presentan en nuestro Servicio: Stafilococo, Klebsiella y E. coli, y observando que con las dosis que hemos administrado nos encontramos con niveles eficaces, hemos determinado el intervalo de dosificación (τ) que tenemos que utilizar para lograr mantener dichos niveles en las distintas situaciones clínicas en las que se encuentra el insuficiente renal sometido a diálisis peritoneal.

Para calcular el intervalo de dosificación (τ), hemos aplicado la expresión $\tau = \frac{1}{\beta}$ (8), que

aunque quizá sea el método más sencillo, es el que más fiabilidad creemos nos ofrece para nuestras condiciones experimentales. Ya que nos encontramos con dos tipos de condicionantes, impuestos por los propios pacientes tratados:

a) La lenta desaparición de medicamentos del organismo.

b) La gran variabilidad de niveles y parámetros farmacocinéticos de unos individuos a otros.

Los resultados obtenidos de intervalo de dosificación utilizando las mismas dosis, se encuentran recogidos en el siguiente cuadro del primer y segundo ensayos de ambos antibióticos:

Amicacina

Ind.	Primer ensayo	Segundo ensayo
	τ (h)	τ (h)
I	24,93	16,63
II	25,25	22,83
III	34,96	19,37
	$\tau = 29,24$	$\tau = 19,61$

Tobramicina

Ind.	Primer ensayo	Segundo ensayo
	τ (h)	τ (h)
I	43,47	19,64
II	49,26	21,97
III	41,84	22,83
	$\tau = 44,85$	$\tau = 21,48$

En la cuarta experiencia, como los niveles plasmáticos son eficaces, pero no excesivamente elevados, recomendamos utilizar las mismas dosis, es decir, administrar una primera dosis intravenosa y a continuación mantener los niveles incorporando antibiótico al líquido de diálisis. En el caso que el paciente dejara de dializarse y se encontrara en periodo de interdialisis, aplicaríamos el intervalo de dosificación correspondiente al primer ensayo.

Bibliografía

1. Regeur, L.; Colding, H.; Jensen, H., y Kampmann, J. P.: Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Antimicrob. Agt. Chemother.*, 11 (2), 214-218, 1977.
2. Oksenhendler, G.; Leroy, A.; Fillastre, J. P., y Humbert, G.: Pharmacokinétique de l'amicacine chez les sujets à fonction renale normale, chez les insuffisants renaux chroniques et au cours de l'hémodialysis. *La Nouvelle Presse Méd.*, 8/42, 3426-3429, 1979.
3. Madhawan, T.; Yaremchuk, K.; Levin, N.; Pohlod, D.; Burch, K.; Fisher, E.; Cox, F., y Quinn, E. L.: Effect of Renal Failure and Dialysis on the Serum Concentration of the Aminoglycoside Amikacin. *Antimicrob. Agt. Chemother.*, 10 (3), 464-466, 1976.
4. Cadórniga, R.; Saiz, M. C.; Evora, C. M.; Molina, I. T.; Pastoriza, P.; Muñoz, C.; Coronel, F.; Prats, D., y D'Ocón, T.: Estudio preliminar farmacocinético de antibióticos en diálisis peritoneal. *SEDYT*, II/4, 147-160, 1980.
5. Rodríguez, R.; García de Lomana, T.; Coronel, F.; Prats, D.; Cadórniga, R.; Saiz, M. C.; Evora, C. M., y Pastoriza, P.: Evaluación de la eficacia de cefazolina y cefamandol en diálisis peritoneal. *SEDYT* III/4, 181-188, 1981.
6. Price, K. E.; Casson, K.; De Regis, R. G.; Kresel, R. A.; Pursiano, T. A., y Leitner, F.: Amikacin: Antimicrobial Properties and Resistance Mechanisms affecting its Activity. *J. of Medicine*, 14-24, 1977.
7. Talon, D., y col.: Determination in vitro de la sensibilité des bacteries à la Tobramycine. *Pathol. Biol.*, 24, 25, 1976.
8. Wagner: *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. 1st edition (1975). Drug Intelligence Publications Inc. Hamilton.