

Efecto de la administración concomitante de indometacina o ibuprofeno en la farmacocinética de amikacina en neonatos prematuros

C. Cuesta Grueso, A. Gimeno Navarro¹, M. R. Marqués Miñana, J. E. Peris Ribera², F. Morcillo Sopena³, J. L. Poveda Andrés

Servicios de Farmacia y ¹Neonatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ²Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia. ³Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Resumen

Objetivo: Evaluar si la administración concomitante de ibuprofeno o indometacina puede alterar los parámetros farmacocinéticos de amikacina y, por lo tanto, los niveles plasmáticos de la misma.

Método: Estudio de cohortes retrospectivo mediante revisión de historias clínicas correspondientes a niños prematuros con ductus arterioso persistente tratados con amikacina e ibuprofeno, o bien amikacina e indometacina. Se distribuyen en tres grupos: grupo 1: el tratamiento con amikacina fue previo a la administración de indometacina o ibuprofeno; grupo 2: tratados simultáneamente con amikacina e indometacina; grupo 3: tratados simultáneamente amikacina e ibuprofeno. Los parámetros farmacocinéticos, volumen de distribución y aclaramiento de amikacina se determinaron mediante el programa PKS (método de regresión no lineal). La semivida se determinó a partir de los parámetros anteriores.

Resultados: Se incluyen 28 pacientes. No se hallan diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos correspondientes a cada grupo del estudio.

Conclusiones: Serían necesarios estudios con mayor número de pacientes y con las dosis recomendadas actualmente, en los que se evalúe la influencia de indometacina e ibuprofeno en la farmacocinética de amikacina en niños prematuros con ductus arterioso persistente.

Palabras clave: Ductus arteriosus persistente. Niño prematuro. Ibuprofeno. Indometacina. Amikacina. Farmacocinética.

Summary

Objective: To evaluate whether the concomitant administration of ibuprofen or indomethacin plus amikacin may alter the latter drug's pharmacokinetic parameters, and hence amikacin plasma levels.

Method: Retrospective cohort study performed by reviewing the medical records of premature children with persistent ductus arteriosus receiving amikacin and ibuprofen, or amikacin and indomethacin. They were divided up into three groups: group 1: treatment with amikacin went before indomethacin or ibuprofen; group 2: simultaneously treated with amikacin and indomethacin; group 3: simultaneously treated with amikacin and ibuprofen. Pharmacokinetic parameters, distribution volume, and amikacin clearance were measured using the PKS program (a non-linear regression method). Half life was determined from previous parameters.

Results: Twenty-eight patients were included. No statistically significant differences were found among pharmacokinetic parameters corresponding to each study group.

Conclusions: Further studies are needed with a greater number of patients and currently recommended doses to assess the influence of indomethacin and ibuprofen in the pharmacokinetics of amikacin in premature children with persistent ductus arteriosus.

Key words: Persistent ductus arteriosus. Premature child. Ibuprofen. Indomethacin. Amikacin. Pharmacokinetics.

Cuesta Grueso C, Gimeno Navarro A, Marqués Miñana MR, Peris Ribera JE, Morcillo Sopena F, Poveda Andrés JL. Efecto de la administración concomitante de indometacina o ibuprofeno en la farmacocinética de amikacina en neonatos prematuros. *Farm Hosp* 2006; 30: 149-153

Recibido: 13-12-2005

Aceptado: 29-04-2006

Correspondencia: Cristina Cuesta Grueso. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. Fax: 96 197 33 02. e-mail: grueso_cri@gva.es

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio hospitalario, la incidencia de ductus arteriosus persistente (DAP) es del 29% en los niños prematuros de muy bajo peso (peso al nacimiento menor de 1,5 kg) y asciende al 50% en los menores de 1 kg. Esta incidencia aumenta al disminuir la edad gestacional. El DAP origina una inestabilidad hemodinámica, aumentando el riesgo de complicaciones clínicas, como la hemorragia intraventricular, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar e insuficiencia renal. El tratamiento farmacológico de esta patología se

basa en el importante papel que juega el descenso de prostaglandinas en la fisiología del cierre del ductus, constituyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa, indometacina e ibuprofeno, el tratamiento de elección. Ambos fármacos han demostrado eficacia similar en el cierre del ductus, sin diferencias significativas en la proporción de reaperturas y de muertes¹. Indometacina se ha asociado a disminuciones en el flujo cerebral, disfunción renal transitoria (diuresis < 1 mL/kg/h), enterocolitis necrotizante, perforación intestinal y hemorragia gastrointestinal^{1,2}. En el caso de ibuprofeno, la única ventaja demostrada frente a indometacina es la menor incidencia de disfunción renal transitoria. Sin embargo, su utilización se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica¹.

Por otro lado, el prematuro lleva asociado un mayor riesgo de infección, siendo frecuente la administración de antibióticos, generalmente la asociación ampicilina-aminoglucósido (amikacina). Los aminoglucósidos son fármacos potencialmente nefrotóxicos, lo que puede agravar la disfunción renal por inmadurez propia de los niños prematuros. Además, la administración concomitante de indometacina o ibuprofeno puede alterar los parámetros farmacocinéticos de amikacina y, por lo tanto, los niveles plasmáticos de la misma. La importancia de la obtención de concentraciones plasmáticas de amikacina dentro del intervalo terapéutico recomendado (1-8 µg/mL para el valle; 20-30 µg/mL para el pico), radica en la necesidad de obtener un nivel pico que garantice la eficacia antibiótica y un nivel valle que prevenga la acumulación renal y el riesgo de toxicidad.

En el año 1985, Zarfin y cols.³ describieron una posible interacción farmacocinética entre indometacina y amikacina en niños prematuros con DAP, con un incremento en las concentraciones plasmáticas de amikacina al iniciar el tratamiento con indometacina. En 2004, y posteriormente en 2005, Allegaert y cols.^{4,5} observaron que el ibuprofeno modifica los parámetros farmacocinéticos de amikacina en niños prematuros con DAP.

El objetivo de este estudio es determinar el efecto de indometacina y de ibuprofeno sobre los parámetros farmacocinéticos de amikacina en niños prematuros con DAP.

MÉTODO

Pacientes

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo, mediante revisión de las historias clínicas correspondientes a niños prematuros nacidos en el periodo comprendido entre enero de 2003 y julio de 2004, que han recibido tratamiento concomitante con amikacina e indometacina o amikacina e ibuprofeno. Se ha incluido en el estudio un total de 28 pacientes. Teniendo en cuenta las dos primeras monitorizaciones de amikacina que se realizan en cada niño tras el inicio del tratamiento, se han distribuido en tres grupos (tabla I). Las características antropométricas de cada grupo se muestran en la tabla II. Los grupos se pueden considerar homogéneos en cuanto a las características antropométricas por no existir diferencias estadísticamente significativas, según el test de Kruskal-Wallis, entre la edad gestacional ($p = 0,67$), edad postnatal ($p = 0,56$), edad postconcepcional ($p = 0,80$), peso ($p = 0,55$) y talla ($p = 0,23$).

Tabla I. Grupos de pacientes

Grupo	Tratamiento	n	Monitorización de amikacina
1	Amikacina	8	Ambas monitorizaciones previas a la administración de indometacina o ibuprofeno
2	Amikacina-indometacina	10	Primera monitorización previa y segunda monitorización posterior a la administración de indometacina
3	Amikacina-ibuprofeno	10	Primera monitorización previa y segunda monitorización posterior a la administración de ibuprofeno

Tabla II. Características antropométricas de cada grupo de pacientes

	EG (sem)	EPN (días)	EPC (sem)	Peso (kg)	Talla (cm)
Grupo 1	27,5 (24,0-32,0)	1 (0-3)	27,7 (24,0-32,1)	0,81 (0,49-1,52)	34,0 (28,0-42,0)
Grupo 2	27,0 (24,0-32,0)	1 (0-2)	27,1 (24,0-32,1)	1,03 (0,63-1,64)	37,0 (30,5-41,0)
Grupo 3	28,0 (24,0-35,0)	0 (0-2)	28,1 (24,0-35,3)	1,19 (0,65-2,50)	39,5 (31,0-47,0)

EG: edad gestacional; EPN: edad postnatal; EPC: edad postconcepcional. Datos en medianas (rangos).

En el grupo 1, formado por 8 niños (6 niños y 2 niñas), las dos monitorizaciones de amikacina fueron previas a la administración de indometacina o ibuprofeno. En la primera monitorización no hay evidencia de que el ductus sea hemodinámicamente significativo, mientras que en la segunda monitorización, el ductus no está funcionalmente cerrado, ya que en una media de 2,13 días tras la misma, los niños reciben indometacina o ibuprofeno.

En el grupo 2, formado por 10 niños (2 niños y 8 niñas), la primera monitorización de amikacina se efectuó entre los días 1 y 3 de edad postnatal, con anterioridad de una media de 1,2 días a la administración de la primera dosis de indometacina. La segunda monitorización se realizó entre los días 3 y 5 de edad postnatal, coincidiendo en todos los casos con el mismo día en el que se administró la última dosis de indometacina, excepto en dos niños: en uno de ellos se realizó un día después de finalizar el tratamiento con indometacina, y en el otro dos días después. Ambos casos se han considerado como válidos, pues la disminución de la diuresis causada por

indometacina se prolonga hasta tres días tras finalizar el tratamiento con la misma^{6,7}.

En el grupo 3, formado por 10 niños (8 niños y 2 niñas), la primera monitorización de amikacina se efectuó entre los días 1 y 2 de edad postnatal, con anterioridad de una media de 1 día a la administración de la primera dosis de ibuprofeno. La segunda monitorización se realizó entre los días 2 y 5 de edad postnatal, coincidiendo en todos los casos con el periodo de administración de ibuprofeno.

Las dosis de amikacina fueron las indicadas en la tabla III. Las dosis de indometacina e ibuprofeno se indican en la tabla IV.

Tabla III. Dosis de amikacina en función del peso y de la edad postnatal

Peso	< 1,200 kg		≤ 2,000 kg		> 2,000 kg
Edad postnatal	0-7 días		0-7 días		> 7 días
Amikacina *	7,5 mg/kg/ 18-24 h **	7,5 mg/kg/ 12-24 h	7,5 mg/kg/ 8-18 h	7,5 mg/kg/ 12 h	7,5 mg/kg/8 h

*Administrada mediante perfusión intravenosa de 30 min.

**Puede estar indicado el mantenimiento de la dosis de la 1ª semana hasta los 30 días de vida.

Tabla IV. Dosis de indometacina e ibuprofeno empleadas en el tratamiento del ductus arterioso persistente (cada prematuro recibe un total de 3 dosis)

	1ª dosis	2ª dosis	3ª dosis
Indometacina *	0,2 mg/kg	0,2 mg/kg	0,2 mg/kg
Ibuprofeno **	10 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg

*Administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, con un intervalo de tiempo de 12 horas entre dosis.

**Administrado en perfusión intravenosa de 20 minutos, con un intervalo de tiempo de 24 horas entre dosis.

Farmacocinética

Las extracciones sanguíneas para realizar cada monitorización de amikacina se realizaron justo antes de la

administración de la dosis (determinación valle) y 30 minutos tras la infusión de la misma (determinación pico). Las concentraciones plasmáticas de amikacina se determinaron por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx, Abbott Diagnostics). Los parámetros farmacocinéticos, volumen de distribución (Vd) y aclaramiento (Cl) de amikacina se determinaron en cada monitorización mediante el programa PKS, utilizando el método de regresión no lineal y asumiendo un modelo monocompartimental⁸. La semivida ($t_{1/2}$) se obtuvo para cada niño, a partir de los parámetros anteriores, mediante la siguiente ecuación: $t_{1/2} = 0,693 \times Vd/Cl$.

Estadística

Para el análisis descriptivo de los parámetros farmacocinéticos se han calculado las medianas, ya que, a pesar de que algunos de ellos siguen una distribución normal según la prueba de Shapiro-Wilk, otros no la siguen. Así mismo, para la comparación de los parámetros farmacocinéticos, se ha empleado el test de Kruskal-Wallis para comparaciones entre grupos, y el test de Friedman para las comparaciones intragrupos entre la primera y la segunda monitorización. En todos los casos se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los valores de las medianas y rangos de los Vd, Cl y $t_{1/2}$ de amikacina obtenidos para cada grupo, en la primera y en la segunda monitorización, se muestran en la tabla V.

En cuanto al Vd, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la primera monitorización ($p = 0,44$) ni en la segunda ($p = 0,46$). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los Vd obtenidos para la primera y segunda monitorización dentro de cada grupo: grupo 1, $p = 1,00$; grupo 2, $p = 0,06$; grupo 3, $p = 0,21$.

En cuanto al Cl, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la primera monitori-

Tabla V. Parámetros farmacocinéticos de amikacina

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Monit. 1	Monit. 2	Monit. 1	Monit. 2	Monit. 1	Monit. 2
Vd (L/kg)	0,464 (0,326-0,552)	0,485 (0,357-0,936)	0,540 (0,387-0,728)	0,512 (0,324-0,889)	0,510 (0,314-0,906)	0,545 (0,354-1,000)
Cl (L/Kg/h)	0,030 (0,014-0,057)	0,032 (0,024-0,047)	0,031 (0,012-0,068)	0,035 (0,023-0,069)	0,039 (0,014-0,060)	0,034 (0,019-0,073)
$t_{1/2}$ (h)	9,63 (5,22-28,34)	10,29 (6,52-26,58)	11,53 (7,26-33,06)	11,47 (4,44-21,47)	9,03 (6,31-28,36)	11,74 (7,27-17,14)

Datos en medianas (rangos).

zación ($p = 0,35$), ni en la segunda ($p = 0,89$). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas, dentro de cada grupo, en los valores de CI de amikacina correspondientes a la primera y segunda monitorización: grupo 1, $p = 0,16$; grupo 2, $p = 1,00$; grupo 3, $p = 0,21$.

Por último, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para la $t_{1/2}$ entre grupos en la primera monitorización ($p = 0,23$), ni en la segunda ($p = 0,66$), así como tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de $t_{1/2}$ correspondientes a la primera y segunda monitorización dentro de cada grupo: grupo 1, $p = 1,00$; grupo 2, $p = 1,00$; grupo 3, $p = 0,21$.

DISCUSIÓN

Los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa disminuyen la velocidad del flujo sanguíneo renal por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. De las dos isoformas conocidas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2, la COX-1 parece ser la más implicada en la fisiología renal⁹. Aunque las dos isoformas son inhibidas por indometacina e ibuprofeno, indometacina tiene mayor selectividad por la COX-1 que ibuprofeno¹⁰, por lo que puede existir una diferencia entre ambos fármacos a nivel renal.

De cualquier forma, ambos fármacos son capaces de reducir la función renal¹, por lo que pueden disminuir el aclaramiento de fármacos cuya eliminación discurre predominantemente por vía renal, como es el caso de los antibióticos aminoglucósidos, favoreciendo su acumulación y la aparición de toxicidad. Esta posible interacción se halla poco documentada en la literatura científica, habiéndose detectado tres artículos que hacen referencia a ella³⁻⁵.

En nuestro estudio, ni indometacina ni ibuprofeno, a las dosis recomendadas, parecen modificar los parámetros farmacocinéticos de amikacina. En el grupo 2, la $t_{1/2}$ de amikacina prácticamente no se ve modificada. Sin embargo, Zarfin y cols. han descrito un aumento de las concentraciones plasmáticas de amikacina cuando se inicia el tratamiento con indometacina³. Este aumento puede ser debido a una disminución del CI de la amikacina, con el consiguiente incremento en la $t_{1/2}$ de la misma. No obstante, hay que señalar que las tres dosis de indometacina, de 0,2 mg/kg cada una, se administraron con un intervalo de 8 horas, a diferencia de nuestro estudio, en el que el intervalo fue de 12 horas. Esto puede favorecer la acumulación de indometacina, dando lugar a una disminución del CI renal de amikacina. Además, es importante tener en cuenta que en nuestro estudio, ya se parte de una semi-vida superior en la primera monitorización de amikacina en el grupo 2 (aunque es estadísticamente no significativa) respecto de los otros dos grupos.

En el grupo 3, la $t_{1/2}$ de amikacina aumenta en la segunda monitorización, coincidente con la administración de ibuprofeno. Estos resultados parecen estar en consonancia

con los obtenidos por Allegaert y cols.^{4,5}, que describen un CI renal menor y una $t_{1/2}$ mayor de amikacina en el grupo tratado con ibuprofeno frente al grupo tratado con placebo. Sin embargo, en nuestro estudio la diferencia no es estadísticamente significativa.

Las principales limitaciones de nuestro estudio se discuten a continuación. En primer lugar, el reducido tamaño de la muestra ha podido influir en no encontrar diferencias estadísticamente significativas. Este tamaño muestral está limitado por el escaso número de niños que reúnen las condiciones de prematuridad, DAP sintomático y ser tratados concomitantemente con amikacina e indometacina o amikacina e ibuprofeno. Sin embargo, Allegaert y cols. incluyeron en su estudio un total de 204 niños, procedentes de otro estudio en el que los niños prematuros menores de 31 semanas de gestación que precisaban soporte ventilatorio, se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos para recibir ibuprofeno o placebo, para evaluar la eficacia de ibuprofeno en la profilaxis del DAP (estudio MIPS)¹¹. Allegaert y cols., de forma retrospectiva y analizando los datos de los niños que recibieron concomitantemente amikacina, calcularon los parámetros farmacocinéticos de la misma. Sin embargo, en nuestro hospital no se administra ibuprofeno de forma profiláctica, sino en el tratamiento del DAP, por lo que la capacidad de reclutamiento es menor. Además, los niños proceden de siete hospitales diferentes, y el tiempo de inclusión de pacientes es de dos años y medio, frente al año y medio de nuestro estudio. Todo ello supone un tamaño muestral mayor, y por tanto, una mayor probabilidad de poner de manifiesto diferencias estadísticamente significativas.

En segundo lugar, dado el limitado número de muestras de nivel sérico utilizadas, se podía haber recurrido a la estimación MAP bayesiana de los parámetros farmacocinéticos. De hecho, en nuestro hospital existe un modelo de población de amikacina en neonatos. A pesar de ello, se ha considerado oportuna la estimación no lineal de los parámetros farmacocinéticos, ya que la población de nuestro hospital está constituida por neonatos de cualquier edad gestacional y postnatal, prematuros o no y, sobre todo, con DAP sintomático o no. La presencia de DAP condiciona un aumento en el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, como los aminoglucósidos¹², por lo que no se ha estimado oportuno considerar una población tan heterogénea.

Por último, en nuestro ámbito hospitalario no procede un estudio en el que el grupo control lo constituyan niños prematuros con DAP tratados únicamente con amikacina, ya que, como ya se ha mencionado, no se utiliza ibuprofeno de manera profiláctica. No sería ético administrar placebo, cuando es conocida la eficacia tanto de indometacina como de ibuprofeno en el cierre del ductus. Por ello, el grupo de referencia en nuestro estudio es el grupo 1, en el que el tratamiento con indometacina o ibuprofeno se inicia posteriormente a las

dos monitorizaciones de amikacina. Los parámetros farmacocinéticos de este grupo, son similares a los reseñados en la bibliografía^{5,13-16}, por lo que puede considerarse un grupo válido de referencia.

Serían pues necesarios, para ambos fármacos, indometacina e ibuprofeno, estudios con mayor número de pacientes, y con las dosis recomendadas actualmente, en los que se evalúe el efecto de los mismos en la farmacocinética de amikacina en niños prematuros con DAP.

En cuanto a las repercusiones que esta interacción farmacocinética podría tener sobre el ajuste de dosis/intervalo de amikacina, nuestro estudio no permite una recomendación debido a las limitaciones del mismo. Zarfin y cols. advierten de la necesidad de disminuir la dosis de amikacina cuando se inicia la administración de indome-

tacina, a pesar de que sólo 10 niños reciben amikacina e indometacina, y el intervalo de administración de indometacina es inferior al recomendado³. Allegaert y cols. recomiendan aumentar el intervalo de administración de amikacina cuando se inicia tratamiento con ibuprofeno^{4,5}. Pero, teniendo en cuenta que en ambos grupos obtienen una concentración media valle elevada, con un rango muy similar y cuyo límite superior excede el intervalo terapéutico, los mismos autores señalan la necesidad de incrementar el intervalo independientemente del tratamiento con ibuprofeno. Además, las dosis de amikacina son superiores a las empleadas en nuestro hospital, de forma que, para un niño de EPN de 0-7 días, y de peso $\leq 1,200$ kg, la dosis de amikacina sería de 20 mg/kg/24-36 horas, mientras que en nuestro centro es de 7,5 mg/kg/18-24 horas.

Bibliografía

1. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003481.
2. Shash SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD004213.
3. Zarfin Y, Koren G, Maresky D, Perlman M, MacLeod S. Possible indomethacin-aminoglycoside interaction in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 106: 511-3.
4. Allegaert K, Cossey V, Langhendries JP, Naulaers G, Vanhole C, Devlieger H, et al. Effects of co-administration of ibuprofen-lysine on the pharmacokinetics of amikacin in preterm infants during the first days of life. *Biol Neonate* 2004; 86: 207-11.
5. Allegaert K, Cossey V, Debber A, Langhendries JP, Van Overmeire B, de Hoon J, et al. The impact of ibuprofen on renal clearance in preterm infants is independent of the gestational age. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 740-3.
6. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997; 76: F179-84.
7. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999; 135: 733-8.
8. Zaske DE. Aminoglycosides. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, editors. *Applied Pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring*. 3ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics. Inc; 1992. p. 1-20.
9. Smith WL, DeWitt DL. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995; 15: 179-94.
10. Vane JN, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. In: Sinzinger H, Samuelsson B, Vane JR, Paoletty R, Ramwell P, Wong PY-K, editors. *Recent advances in prostaglandin, thromboxan, and leucotriene research*. Vol. 433 of advances in experimental medicine and biology. New York: Plenum Press; 1997. p. 131-8.
11. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jaspers A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1945-9.
12. Gal P, Gilman JT. Drug disposition in neonates with patent ductus arteriosus. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (11): 1383-8.
13. Murphy JE. Aminoglycosides. In: Murphy JE, editor. *Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference*. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 199. p. 321-39.
14. Kenyon CF, Knoppert DC, Lee SK, Vandenberghe HM, Chance GW. Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 265-8.
15. Barroso C, Ferré R, Gallego V, Hernández Y, Wood MA, Moreno E, et al. *Pediatría*. En: *Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia Hospitalaria*. 3ª ed. Madrid: SCM, SL (Doyma); 2002.
16. Izquierdo M, Lanao JM, Cerveró L, Jiménez NV, Domínguez-Gil A. A comparative study of the population pharmacokinetics of gentamicin and amikacin in newborn patients. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 411-3.