

Comportamiento farmacocinético de la vancomicina en neonatos de edad postconcepcional ≤ 32 semanas. Propuesta de una pauta de dosificación

G. Ginovart Galiana¹, M.A. Mangues Bafalluy², X. Demestre Guasch¹, R. Farré Riba², A.P. Lopes Santos², O. Altirriba Valls¹

Resumen. El objetivo de este estudio fue examinar el comportamiento farmacocinético de la vancomicina en recién nacidos de edad postconcepcional ≤ 32 semanas (N=44). Se evidencia una gran influencia del tratamiento con indometacina y de la presencia de ventilación mecánica en la eliminación del antibiótico. Alertamos a los clínicos ante la coexistencia de estos dos factores en prematuros que reciben vancomicina, aconsejando un estrecho control de la función renal y un mayor intervalo de dosificación del antibiótico en estos pacientes. Se propone una pauta de dosificación de vancomicina para este grupo poblacional según los valores de creatinina sérica.

An Esp Pediatr 1996;45:167-171.

Palabras clave: Vancomicina; Farmacocinética; Prematuros; Indometacina; Ventilación mecánica; Creatinina sérica.

PHARMACOKINETIC BEHAVIOR OF VANCOMYCIN IN NEONATES OF POSTCONCEPTIONAL AGE ≤ 32 WEEKS. RECOMMENDED DOSAGE GUIDELINE

Abstract. The objective of the present study was to analyze the pharmacokinetic behavior of vancomycin in neonates of postconceptional age ≤ 32 weeks (n = 44). The elimination of the antibiotic was influenced by the concomitant treatment with indomethacin and mechanical ventilation. Close monitoring of renal function of the neonate and vancomycin dosage individualization are mandatory when the above factors are present. Vancomycin dosage guidelines have been determined according to serum creatinine of these premature patients.

Key words: Vancomycin; Pharmacokinetics; Premature neonates; Indomethacin; Mechanical ventilation; Serum creatinine.

Introducción

Las infecciones bacterianas continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en el recién nacido, especialmente en el pretérmino.

Durante la última década se ha apreciado un aumento de la infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos neonatales paralelo a la mayor supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso. Estos niños requieren largos períodos de hospitalización y tienen un alto riesgo de infección nosocomial, con tasas que oscilan entre el 6% y el 30% de los neonatos ingresados⁽¹⁻⁴⁾.

El estafilococo coagulasa negativo es actualmente el patógeno más frecuentemente asociado a infección intrahospitalaria en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales^(1,5-8). Como consecuencia de ello existe un incremento en el uso de vancomicina en el período neonatal^(1,2,5,6).

Varios estudios indican que la resistencia a la penicilina y cloxacilina es muy común entre los estafilococos coagulasa negativos que colonizan e infectan a los recién nacidos hospitalizados^(6,9,10). En contraste, la resistencia a la vancomicina es aún rara.

Nuestro grupo estudió el comportamiento farmacocinético de este antibiótico en neonatos, evidenciando una amplia variabilidad interindividual, especialmente en la semivida de eliminación⁽¹¹⁾. Los valores más altos correspondieron a los neonatos más prematuros, con edad postconcepcional (EPC) inferior a las 33 semanas. Este hecho, consecuencia de una función renal inmadura, hace que los requerimientos de antibiótica para este grupo de recién nacidos sean menores y, de no ajustarse la dosis, el riesgo de producir toxicidad por acumulación de la vancomicina sea muy elevado dado que su margen terapéutico es estrecho. Ya en 1978, Arant⁽¹²⁾ describió los patrones de maduración de la función renal en neonatos, resaltando la alta variabilidad interindividual en el funcionalismo renal para EPC ≤ 34 semanas.

Otro factor que hace este grupo especialmente vulnerable es la interacción entre vancomicina e indometacina. La indometacina en el recién nacido induce el cierre del conducto arterioso permeable al inhibir la formación de PGI₂ y PGE. Dado que el fármaco se administra por vía sistémica también tiene efectos sobre otros procesos mediados por prostaglandinas. A nivel renal disminuye la filtración glomerular y como consecuen-

¹Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. ²Servicio de Farmacia.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Correspondencia: G. Ginovart Galiana. H.S.C.S.P. Servicio de Pediatría.

Avda. San Antonio María Claret, 167. 08025 Barcelona.

Recibido: Diciembre 1995

Aceptado: Febrero 1996

Tabla I Características de los pacientes (N=44)

	Media	±	DE
EG (sem)	29,0	±	1,8
EPC (sem)	30,4	±	1,6
Peso (kg)	1.208	±	0,321
Talla (cm)	38,7	±	2,9

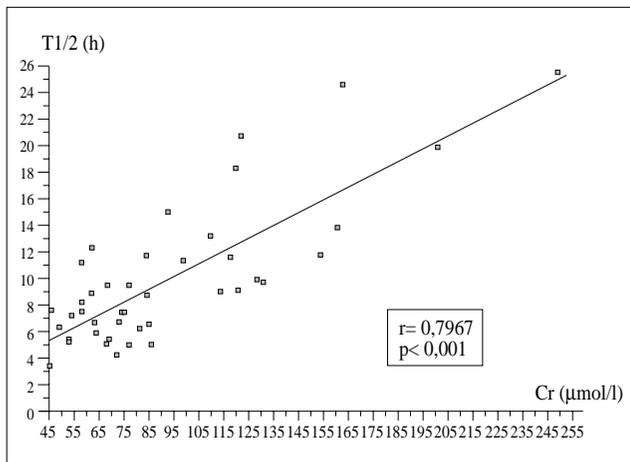


Figura 1. Correlación entre creatinina sérica y semivida de eliminación.

cia de ello, la eliminación de medicamentos como la vancomicina^(13,14).

Este estudio tiene como objetivo analizar el comportamiento farmacocinético de la vancomicina en neonatos de EPC ≤ 32 semanas y los factores que pueden influenciarlo.

Pacientes y métodos

En este estudio se han incluido todos los neonatos de EPC ≤ 32 semanas, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y tratados con vancomicina entre octubre de 1988 y junio de 1994 (Tabla I). Se excluyeron los pacientes en los que por algún motivo no se realizó control de los niveles plasmáticos del antibiótico.

La vancomicina se administró por vía endovenosa en infusión continua durante 60 minutos. Las dosis de vancomicina se establecieron de acuerdo con estudios previos llevados a cabo en nuestro hospital. Antes de 1989 las dosis prescritas eran las recomendadas por McCracken⁽¹⁵⁾. En 1989 modificamos la pauta de dosificación de acuerdo con los hallazgos farmacocinéticos de un estudio preliminar^(16,17) de tal manera que los recién nacidos con EPC ≤ 35 semanas recibían 17 mg/kg/18h de vancomicina. A partir de 1991, basándonos en posteriores estudios farmacocinéticos⁽¹¹⁾ optimizamos el tratamiento con vancomicina en neonatos. Los recién nacidos con EPC ≤ 32 semanas recibieron una dosis inicial de 20 mg/kg/18h.

Tres días después del inicio de la terapia se obtuvieron dos

Tabla II Parámetros farmacocinéticos de la población estudiada

	Media ± DE	Rango
t1/2 (h)	9,9 ± 5,2	3,5 - 25,5
Vd (l/kg)	0,703 ± 0,219	0,352 - 1,350
Cl (l/Kg/h)	0,060 ± 0,032	0,016 - 0,173
Ke (h ⁻¹)	0,0857 ± 0,0366	0,0272 - 0,1970

muestras de sangre. La primera muestra se obtuvo inmediatamente antes de la administración de la dosis (Cmin) y la segunda, dos horas después de finalizada la infusión (Cmax). Las concentraciones plasmáticas de vancomicina se determinaron por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx, Abbott Diagnostics). Los parámetros farmacocinéticos individuales: constante de eliminación (Ke), semivida de eliminación (t1/2), aclaramiento plasmático (Cl) y volumen de distribución (Vd), se calcularon aplicando un modelo monocompartimental y un método de regresión no lineal (PKS, Abbott Diagnostics), y se efectuaron los ajustes individuales de dosis en los casos que fue necesario. El margen terapéutico establecido fue de 5-10 μg/ml y 20-25 μg/ml para Cmin y Cmax, respectivamente.

Se recogieron los valores de la creatinina sérica (Cr_s) así como los datos relacionados con el tratamiento con indometacina y la ventilación mecánica, para analizar la influencia de estos factores sobre el comportamiento farmacocinético de la vancomicina en estos prematuros.

Nueve pacientes recibieron tratamiento con indometacina (0,2 mg/kg/dosis) durante la semana previa a la determinación de niveles plasmáticos de vancomicina. El número de dosis administradas estuvo comprendido entre 1 y 3, y el intervalo entre dosis fue de 12 horas.

Veintitrés pacientes fueron sometidos a ventilación mecánica, seis de ellos recibieron simultáneamente tratamiento con indometacina.

Se aplicó un ANOVA para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre EPC, Cr_s y parámetros farmacocinéticos de los distintos grupos. En los casos en los que se detectó diferencia, se aplicó la prueba de Fisher para determinar entre qué grupos se manifestaba tal diferencia.

Resultados

La Tabla II muestra los parámetros farmacocinéticos de la población estudiada, calculados a partir de los niveles plasmáticos de vancomicina obtenidos en estado de equilibrio estacionario. Destaca la amplia variabilidad de la semivida de eliminación cuyo coeficiente de variación es del 52,5%.

Se evidenció una correlación estadísticamente significativa entre la Cr_s correspondiente al mismo día que se determinaron los niveles plasmáticos de vancomicina y la t1/2 (Fig. 1).

La Cr_s justifica, en el grupo de pacientes estudiados, el 63,5% de la variabilidad obtenida en la t1/2 (p < 0,001).

La población global se subdividió en 3 grupos según el va-

Tabla III Características y parámetros farmacocinéticos de los pacientes según los valores de creatinina sérica

Cr _s (μmol/l)		N	EG (sem)	EPC (sem)	Peso (kg)	t _{1/2} (h)	Vd (l/kg)
Rango	Media ± DE						
≤ 53	49,2 ± 3,8	6	28,3 ± 2,4	31,5 ± 0,5*	1.294 ± 0,300	5,9 ± 1,5 *	0,820 ± 0,314
54-88	70,0 ± 10,0	23	29,1 ± 1,3	30,5 ± 1,3	1.225 ± 0,318	7,7 ± 2,2*	0,711 ± 0,227
≥ 89	139,1 ± 41,6	15	29,2 ± 2,1	29,7 ± 2,0*	1.209 ± 0,417	15,0 ± 5,5*	0,642 ± 0,148

* p < 0,05

Tabla IV Características de los pacientes y creatinina sérica en base al tratamiento con indometacina y a la ventilación mecánica (VM)

Indometacina	VM	N	EG (sem)	EPC (sem)	Peso (kg)	Cr _s (μmol/l)
No	No	18	29,3 ± 1,6	30,9 ± 0,9	1.192 ± 0,216	71,5 ± 18,8*
No	Sí	17	28,8 ± 1,8	29,8 ± 1,8	1.215 ± 0,348	95,4 ± 51,0*
Sí	No	3	29,3 ± 1,2	32,0 ± 0,0	1.343 ± 0,129	73,0 ± 1,4*
Sí	Sí	6	28,8 ± 2,6	29,7 ± 2,2	1.165 ± 0,565	148,2 ± 31,3*

* p < 0,05

lor de Cr_s: ≤ 53 μmol/l, 54-88 μmol/l, ≥ 89 μmol/l.

La Tabla III muestra los parámetros farmacocinéticos de vancomicina correspondientes a estos 3 grupos de pacientes. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la EPC entre los dos grupos con valores de Cr_s extremos, así como en la t_{1/2} de los dos primeros grupos respecto al último, con Cr_s ≥ 89 μmol/l. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los Vd de los tres grupos.

Las tablas IV y V muestran la información relativa al tratamiento con vancomicina, valorando dos factores que pueden afectar a su comportamiento farmacocinético: la potencial de interacción con la indometacina y la necesidad de soporte ventilatorio.

Destacan los altos valores correspondientes a la Cr_s y t_{1/2} cuando coinciden ambos factores, siendo la diferencia estadísticamente significativa respecto a los otros tres grupos.

Discusión

El valor medio global de la semivida de eliminación fue de 9,9 horas. Este valor es superior al obtenido previamente por nuestro grupo (7,5 horas)⁽¹¹⁾. Las razones que pueden justificar este incremento en el valor medio son la inclusión en el presente estudio de recién nacidos con insuficiencia renal y la existencia de una interacción entre vancomicina e indometacina en alguno de los pacientes.

Destaca el amplio rango de valores obtenidos para este parámetro, oscilando entre 3,5 y 25,5 horas. Este hecho hace imprescindible la individualización de la dosis y el intervalo de dosificación.

El volumen de distribución (0,703 ± 0,219 l/kg) presentó va-

Tabla V Parámetros farmacocinéticos de vancomicina en base al tratamiento con indometacina y a la ventilación mecánica (VM)

Indometacina	VM	t _{1/2} (h)	Vd (l/kg)
No	No	7,95 ± 2,80*	0,734 ± 0,283
No	Sí	9,95 ± 4,91*	0,659 ± 0,164
Sí	No	6,31 ± 1,66*	0,816 ± 0,161
Sí	Sí	17,62 ± 5,58*	0,676 ± 0,165

* p < 0,05

lores semejantes a los publicados previamente⁽¹¹⁾ y la variabilidad interindividual fue inferior a la obtenida en la semivida de eliminación.

La inmadurez en el funcionalismo renal del pretérmino puede alterar profundamente la farmacocinética y potenciar la toxicidad de la vancomicina. Por otra parte existen factores como el peso al nacimiento, la EPC y la posible existencia de patologías y fármacos asociados, que acentúan la variabilidad farmacocinética interindividual de este antibiótico.

En recién nacidos con riesgo de insuficiencia renal aguda debe vigilarse a diario la creatinina sérica puesto que el diagnóstico de insuficiencia renal no oligúrica puede pasar inadvertido⁽¹⁸⁾.

Los recién nacidos con EPC ≤ 32 semanas constituyen un grupo de alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal, por lo que en ellos el control de la creatinina sérica es de gran interés.

En el actual estudio, el 63,5% de la variabilidad en la t_{1/2} de

Tabla VI Pauta de dosificación de vancomicina en neonatos de EPC \leq 32 semanas

Cr_s ($\mu\text{mol/l}$)	Pauta recomendada
≤ 53	15 mg/kg/12 h
54-88	15 mg/kg/15h
89-120	15 mg/kg/24 h
121-200	15 mg/kg/36h

vancomicina puede interpretarse a través de los cambios que se producen en la Cr_s . No se observó ninguna correlación entre Cr_s y Vd. Otros autores^(19,20) han observado también correlaciones significativas entre Cr_s y el Cl de vancomicina, sugiriendo que este parámetro, indicativo del funcionalismo renal, sea tenido en cuenta en la dosificación de la vancomicina en neonatos. Aplicando el mismo criterio que ellos, hemos subdividido la población estudiada de acuerdo con los valores de Cr_s (Tabla III). Destacan los valores de $t_{1/2}$ de $5,9 \pm 1,5\text{h}$, $7,7 \pm 2,2\text{h}$ y $15,0 \pm 5,5\text{h}$ correspondientes a los neonatos con $Cr_s \leq 53 \mu\text{mol/l}$, 54-88 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente. Se observa un aumento de los valores medios de $t_{1/2}$ paralelo al aumento de los valores medios de Cr_s de cada grupo. Estas diferencias son estadísticamente significativas para el primer y segundo grupos respecto al tercero ($Cr_s \geq 89 \mu\text{mol/l}$). Por otra parte, los valores medios más bajos de $t_{1/2}$ corresponden a los neonatos con la EPC media mayor ($31,5 \pm 0,5$ semanas) y la velocidad de eliminación más lenta a los recién nacidos más pequeños (EPC $29,2 \pm 2,1$ semanas).

La utilización de indometacina para cerrar farmacológicamente el conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros lleva asociados efectos secundarios indeseables, siendo el más notable la alteración renal transitoria⁽²¹⁾.

La indometacina, cuando se administra a pacientes en situaciones clínicas de inestabilidad hemodinámica, puede provocar una disminución de la función renal. La inhibición de la actividad de las prostaglandinas por indometacina reduce el flujo sanguíneo renal, con decremento de la filtración glomerular, retención de sodio y agua e incremento del peso corporal. El prematuro con persistencia del conducto arterioso satisface muchos de los criterios fisiológicos que requieren un aumento de la actividad de las prostaglandinas para conservar la homeostasia renal. Durante el período neonatal, los riñones inmaduros tienen una reducción del flujo sanguíneo renal, filtración glomerular reducida que guarda proporción directa con la EPC, así como capacidad limitada para excretar una carga aguda de sodio. Además de estas diferencias relacionadas con el desarrollo, el prematuro con persistencia del conducto arterioso, por lo general, tiene insuficiencia cardíaca congestiva o dificultad respiratoria, que a su vez tienen efectos adversos sobre la función renal.

La interacción vancomicina-indometacina ha sido previamente descrita por otros autores^(13,14). Sorprenden los bajos valores de $t_{1/2}$ ($6,31 \pm 1,66$ h) obtenidos en el grupo tratado con

indometacina que no estuvo sometido a ventilación mecánica ($n=3$). Dos de estos pacientes recibieron una única dosis de indometacina, 6 y 7 días antes de la determinación de los niveles de vancomicina, y el tercero recibió 2 dosis 2 días antes. En este último caso se produjo un aumento de $40 \mu\text{mol/l}$ en el valor de Cr_s 24 horas después de la administración de indometacina, normalizándose los valores a las 48 horas de la última dosis. Nos parece oportuno resaltar, por tanto, el carácter transitorio de esta interacción que debe ser tenido en cuenta en la dosificación del antibiótico.

Estudios realizados en adultos⁽²²⁾ han evidenciado que la ventilación mecánica produce una disminución de la filtración glomerular, de la diuresis y de la excreción urinaria de sodio. La causa de estas alteraciones renales no está del todo clara aunque parece que los cambios hemodinámicos y la actividad neurohormonal contribuyen significativamente^(23,24).

En el contexto del síndrome de distrés respiratorio neonatal grave, el índice de filtración glomerular se encuentra marcadamente reducido, debido a una disminución del flujo sanguíneo renal secundario a hipotensión, hipoxia, hipoperfusión y acidosis, acompañantes habituales del problema respiratorio.

Los cambios hemodinámicos que condicionan el desarrollo de la función renal en el neonato están caracterizados, inicialmente, por altas resistencias vasculares y bajo flujo sanguíneo. La acidosis respiratoria parece amplificar la resistencia vascular renal propia del prematuro, lo cual limita más la filtración glomerular. Las presiones intratorácicas aumentadas que acompañan a la ventilación con presión positiva tal vez tengan efectos adversos sobre el gasto cardíaco y conserven bajos, de modo indirecto, la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal.

En el grupo de pacientes que no recibieron indometacina, se comparó el efecto de la ventilación mecánica sobre los parámetros farmacocinéticos, observándose una tendencia de incremento en la $t_{1/2}$ para los pacientes ventilados, aunque no fue estadísticamente significativa (Tabla V).

La velocidad de eliminación de la vancomicina se ve tremendamente reducida cuando se asocian ventilación mecánica y tratamiento con indometacina. La $t_{1/2}$ ($17,62 \pm 5,58$ h) resultó ser más del doble de la correspondiente a los pacientes en los que no estaban presentes ninguno de estos factores ($7,95 \pm 2,80$ h) ($p < 0,05$) (Tabla V). Esta diferencia no puede atribuirse a una mayor EPC de este último grupo ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio se propone una pauta de dosificación de vancomicina en recién nacidos de EPC ≤ 32 semanas según los valores de creatinina sérica, parámetro que refleja los cambios de funcionalismo renal condicionados por los factores anteriormente referidos (Tabla VI).

Se eligieron los valores de Cr_s de 53 y 88 $\mu\text{mol/l}$ por estar referidos frecuentemente en la literatura como valores límites para el establecimiento de pautas de dosificación.

Corresponden a 0,6 y 1 mg/dl (sistema clásico de unidades de Cr_s) respectivamente. Los otros dos grupos se seleccionaron en base a los propios resultados. El grupo de pacientes con valores más altos de Cr_s (121-200 μmol/l) corresponde principalmente a los recién nacidos en los que coexistieron la ventilación mecánica y el tratamiento con indometacina. La presencia de estos dos factores en prematuros tratados con vancomicina justifica una vigilancia estricta del funcionalismo renal y un incremento en el intervalo de dosificación del antibiótico.

Bibliografía

- 1 St Geme III JW, Harris MC. Coagulase-negative staphylococcal infection in the neonate. *Clin Perinatol* 1991;**18**:281-302.
- 2 Hall SL. Coagulase-negative staphylococcal infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:57-67.
- 3 Peter G, Cashore WJ. Infections acquired in the nursery. Epidemiology and control. En: Remington JS, Klein J (ed). *Infections Diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990;1000-1019.
- 4 Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:344-351.
- 5 Vega González MA, García Gscheidle A, Orejón de Luna G, Velasco JJ, Gómez Castillo E, Medina López MC. Estafilococo coagulasa negativo en recién nacidos. ¿Cuándo le damos valor?. *An Esp Pediatr* 1994;**40**:344-347.
- 6 Ginovart Galiana G, Andreu Duat MD, Farré Riba R, Mangues Bafallull A, Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Altirriba Valls O. Sepsis por estafilococo coagulasa negativo en el recién nacido. Aspectos clínicos y terapéuticos. *An Esp Pediatr* 1993;**38**:488-492.
- 7 Freeman J, Epstein MF, Smith NE, Platt R, Sidebottom DG, Goldman DA. Extrahospital stay and antibiotic usage with nosocomial coagulase-negative staphylococci bacteremia in two neonatal intensive care unit populations. *Am J Dis Child* 1990;**144**:324-329.
- 8 Martín MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989;**110**:9-16.
- 9 Baumgart S, Hall SE, Campos JM, Polin RA. Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns. *Am J Dis Child* 1983;**137**:461-463.
- 10 Hall RT, Hall SL, Barnes WG, Iznegbu J, Rogolsky M, Zorbas I. Characteristics of coagulase-negative staphylococci from infants with bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:377-383.
- 11 Mangues MA, Farré R, Sala P, Guasch E, Balet A, Longoni M, Raspall F, Demestre X, Bonal J. Updating Dosage Guidelines of Vancomycin in neonates. Poster. The 1990 Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy. San Francisco (USA), Agosto 1990.
- 12 Arant BR Jr. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978;**92**:705-712.
- 13 Spivey JM, Gal P. Vancomycin Pharmacokinetics in Neonates. *Am J Dis Child* 1986;**140**:859.
- 14 Asbury WH, Darsey EH, Rose WB, Murphy JE, Buffington DE, Capers CC. Vancomycin Pharmacokinetics in Neonates and infant: a retrospective evaluation. *Ann Pharmacother* 1993;**27**:490-496.
- 15 McCracken GH, Nelson JD. *Terapéutica antimicrobiana en el recién nacido*. Segunda ed. Buenos Aires: Editorial Médica Paramericana, 1984;32-33.
- 16 Farré R, Jiménez I, Mangues MA, Guasch E, Ginovart G, Gallastegui C, Rectoret G, Sagrera X, Angomas L, Queralto JM, Raspall F, Castro I. Vancomycin dosage guidelines in neonates based on pharmacokinetic behaviour. Communication. Third anual meeting of the Clinical Pharmacokinetics Society: TDM services into the 1990's. London, June 1989.
- 17 Farré R, Jiménez I, Mangues MA, Guasch E, Ginovart G, Gallastegui C, Rectoret G, Sagrera X, Angomas L, Arcelus R, Queralto JM, Raspall F, Castro I. Vancomycin pharmacokinetics in neonates. New dosage guidelines recommendations. Communication. International workshop on clinical pharmacy. Epidemiology of antibiotic drug use. Israel, June 1989.
- 18 Karłowicz MG, Adelman RD. Insuficiencia renal aguda en recién nacidos. *Clin Perinatol* 1992;**1**:141-161.
- 19 James A, Koren G, Milliken J, Soldin S, Prober C. Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;**31**:52-54.
- 20 Kildoo CW, Lin L-M, Gabriel MH, Folli HL. Vancomycin Pharmacokinetics in Infants: Relationship to Postconceptional Age and Serum Creatinine. *Dev Pharmacol Ther* 1990;**14**:77-83.
- 21 Cifuentes RF, Olley PM, Balfe JW, Raddle IC, Soldin SJ. Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979;**95**:583-587.
- 22 Murdaugh HV, Seiker HO, Manfredi F. Effects of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J Clin Invest* 1959;**38**:834-842.
- 23 Annat G, Viale JP, Xuan BB. Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins, urinary ADH and prostaglandins. *Anaesthesiology* 1983;**58**:136-141.
- 24 Moore ES, Gálvez MB, Paton JB, Fisher DE, Behrman RE. Effects of positive pressure ventilation on intrarenal blood flow in infant primates. *Pediatr Res* 1974;**8**:792-796.