

Melisa Barrantes-González
Santiago Grau
David Conde-Estévez
Esther Salas
Mónica Marín-Casino

Influencia de la etnia en el comportamiento farmacocinético de amikacina

Departamento de Farmacia. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

RESUMEN

Introducción. A pesar del aumento de la diversidad étnica en nuestro entorno, existen pocos estudios sobre la influencia en la farmacocinética de amikacina. En este estudio se compararon las características farmacocinéticas de amikacina en diferentes etnias: asiáticos, hispanos, magrebíes y caucásicos.

Métodos. Estudio retrospectivo observacional en un hospital universitario de tercer nivel durante ocho años. Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con amikacina endovenosa en régimen de ampliación de intervalo. Se analizaron los parámetros farmacocinéticos con determinación de niveles plasmáticos. Se realizó un análisis estadístico bivariado y una regresión lineal múltiple.

Resultados. Se incluyeron 164 pacientes: 7 asiáticos, 135 caucásicos, 11 hispanos y 11 magrebíes. Se evidenciaron concentraciones plasmáticas inferiores de amikacina en la población magrebí respecto al resto de etnias como consecuencia de su mayor aclaramiento.

Conclusiones. Sería recomendable monitorizar las concentraciones plasmáticas de amikacina en pacientes magrebíes para evitar el riesgo de concentraciones subterapéuticas.

Palabras clave: amikacina; aminoglucósidos; farmacocinética; etnias; España.

Influence of ethnicity on the pharmacokinetics of amikacin

ABSTRACT

Objective. Despite the increasing ethnic diversity, there are few studies of its influence on the pharmacokinetics of amikacin. The objective of this study was to compare the

pharmacokinetics of amikacin in different populations: Asian, Hispanic, North Africans and Caucasian.

Methods. A retrospective observational study was performed in a tertiary teaching hospital during eight years. It was included all patients with intravenous amikacin treatment in extended interval dosing regimen with therapeutic drug monitoring of amikacin. Pharmacokinetic parameters were analysed. A bivariate and multiple linear regression statistical analysis were carried out.

Results. 164 patients were included: 7 Asians, 135 Caucasians, 11 Hispanics and 11 from North Africa. It was shown a lower plasma concentrations of amikacin in North Africa population due to its greater clearance.

Conclusions. Amikacin plasma concentrations monitoring is advisable in patients from North Africa in order to avoid subtherapeutic concentrations.

Key words: amikacin; aminoglucósidos; pharmacokinetics; ethnic groups; Spain

INTRODUCCIÓN

Amikacina es un antibiótico aminoglucósido que presenta actividad bactericida tanto frente a microorganismos aerobios gram negativos como grampositivos. Las propiedades farmacocinéticas de los aminoglucósidos están influenciadas por una gran variedad de cambios fisiopatológicos. Las concentraciones séricas pueden variar notablemente entre los pacientes, por lo que es recomendable su monitorización¹. A través de un modelo monocompartimental pueden obtenerse estimaciones clínicamente útiles de la disposición de aminoglucósidos.

Actualmente, la proporción de pacientes de distintas etnias atendidos en nuestros hospitales va aumentando debido al fenómeno de la inmigración. La etnia o raza generalmente se ha considerado una variable demográfica importante que puede contribuir en la variabilidad interindividual del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico (FC/FD) de muchos fármacos². Diferencias en la FC/FD de diferentes fármacos se han relacionado con diferencias genéticas, fisiológicas y patológicas entre grupos étnicos. La presencia de polimorfismos genéticos en enzimas transportadoras debe considerarse como un factor

Correspondencia:
Melisa Barrantes-González
Departamento de Farmacia. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.
Passeig Marítim 25-29, 08003. Barcelona. Spain.
Teléfono: 932483824
Fax: 932483256
E-mail: melbarrantes@gmail.com

importante². Estas diferencias también están influenciadas por factores extrínsecos como contexto socioeconómico, cultural, dieta y ambiente.

Tradicionalmente los estudios de FC/FD entre etnias se han realizado principalmente en población caucásica³. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un aumento en la evaluación del impacto en FC/FD de fármacos entre diferentes grupos étnicos (asiáticos, afroamericanos y africanos).⁴ No obstante, la evidencia sobre diferencias en la eliminación renal de fármacos en diferentes etnias es limitada⁴, como es el caso de los aminoglucósidos^{5,6}.

El objetivo del presente estudio fue comparar las características farmacocinéticas de amikacina de las diferentes poblaciones en relación a la etnia (asiáticos, hispanos y magrebíes) frente a la población autóctona de nuestra área sanitaria (caucásicos).

MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional desde enero 2003 hasta diciembre 2010 en un Hospital Universitario de tercer nivel (431 camas). El área de influencia de este centro hospitalario es de 330.000 habitantes con un porcentaje de población inmigrante del 23%⁷.

Los pacientes se clasificaron en 4 poblaciones. Se definió a la población Asiática como persona originaria del Lejano Oriente, Próximo Oriente, Sureste Asiático y la India; Caucásicos Europeos como persona originaria de España y resto de Europa; Hispanos como persona originaria de Centroamérica y

Suramérica; Magrebíes como persona originaria de Marruecos y Túnez^{8,9}.

En este estudio se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con amikacina endovenosa en régimen de ampliación de intervalo que fueron sometidos a determinación de niveles plasmáticos, según protocolo del hospital y adecuado a las recomendaciones generales (10 h postadministración)¹. Se excluyeron tiempos de muestreo diferentes para evitar sesgos en las extrapolaciones de los niveles.

Se excluyeron aquellos pacientes menores 18 años, con insuficiencia renal (CL de creatinina <60 mL/min), con presencia de sepsis, y aquellos casos en los que el tiempo de perfusión de amikacina fue superior a 60 minutos.

Los factores analizados fueron en cada caso: datos demográficos (edad, sexo, peso total, talla e índice de masa corporal (IMC)), pauta de amikacina, días de tratamiento y parámetros de función renal.

Se han seguido los protocolos establecidos por nuestro centro sanitario para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación para la comunidad científica.

Se llevó a cabo la determinación de los niveles de amikacina mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDX, Abbott Lab).

El análisis de los parámetros farmacocinéticos, volumen de distribución (Vd) y aclaramiento de amikacina (Cl), se es-

Tabla 1 Características de los pacientes y de dosificación y tratamiento con amikacina [Md (Q1-Q3)]

Características de los pacientes	Etnia (n = 164)				p
	Asiáticos (n = 7)	Caucásicos (n = 135)	Hispanos (n = 11)	Magrebies (n = 11)	
Hombres n (%)	5 (71.4%)	104 (77.0%)	10 (90.9%)	10 (90.9%)	0.494
Edad (años)	39.39 (32.81-49.82)	68.47 (55.27-73.72)	45.71 (34.03-56.07)	61.02 (39.176-67.49)	<0.001
Peso Total (Kg)	55 (43-88.70)	66.70 (60-75)	70 (60-83.20)	63 (52-70)	0.535
Talla (cm)	170 (155-174)	168 (160-172)	170 (165-175)	170 (160-175)	0.594
IMC (Kg/m ²)	22.67 (15.79-27.68)	23.44 (21.60-26.23)	24.22 (19.29-27.55)	21.64 (20.73-24.22)	0.551
Creatinina inicial (mg/mL)	0.70 (0.62-0.91)	0.70 (0.54-0.81)	0.83 (0.71-0.99)	0.88 (0.46-0.9)	0.110
Cl creatinina inicial (mL/min/1.73m ²)	99.37 (84.18-107.16)	86.68 (70-108.24)	88.89 (70.35-105.46)	95.63 (68.38-150.66)	0.587
Dosificación y tratamiento con amikacina					
Dosis/día (mg)	1000 (800-1000)	1000 (900-1000)	1000 (750-1000)	1000 (750-1000)	0.553
Dosis (mg)/PR/día	14.29 (11.27-18.60)	14.29 (12.71-15.87)	14.93 (13.33-16.67)	15 (12-15.87)	0.973
Dosis (mg)/PD/día*	14.29 (12.98-18.60)	15 (14.14-16.66)	15 (14.59-16.67)	15.03 (13.04-15.87)	0.950
Días tratamiento	11 (4-13)	7 (5-11)	6 (4-14)	7 (6-12)	0.625

Md = mediana, Q1-Q3 = intercuartiles

*PD en pacientes obesos (PR > 30% PI) ; PD (kg) = PI + 0.4 (PR - PI)

PD: peso de dosificación; PR: peso real; PI: peso ideal

Tabla 2 Análisis bivariado de los parámetros farmacocinéticos y regresión lineal múltiple de los factores relacionados con las variables farmacocinéticas

Análisis bivariado de los parámetros farmacocinéticos						
	Concentración (mg/L)	Vd total (L)	Vd/kg (L/kg)	CL total (L/h)	Kel (h-1)	T1/2 (h)
Edad (rho)	0.447*	-0.116	-0.087	-0.456*	-0.374*	0.367*
Sexo						
Hombres	4.2 (2.5-6.9)	16.3 (14.3-18.3)	0.097 (0.09-0.11)	4.22 (3.32-5.47)	0.271 (0.22-0.319)	2.55 (2.18-3.44)
Mujeres	4.3 (1.9-7.3)	14.7 (13.1-15.6)	0.091 (0.083-0.098)	3.8 (2.83-4.76)	0.283 (0.199-0.37)	2.63 (1.9-3.56)
P	0.850	<0.01*	0.008*	0.066	0.599	0.599
IMC	0.003	0.544*	0.589*	0.158*	-0.117	0.133
Creatinina inicial	0.124	0.089	0.015	-0.078	-0.154	0.128
CL creatinina inicial	-0.402*	0.066	0.081	0.435*	0.394*	-0.375*
Etnia						
Asiáticos	2.8 (2.42-5.93) ^a	14.7 (11-19.2)	0.087 (0.07-0.11)	3.85 (2.52-5.59) ^a	0.297 (0.206-0.343) ^a	2.34 (2.02-3.37) ^a
Caucásicos	4.63 (2.64-7.73) ^a	15.8 (14.3-17.8)	0.096 (0.088-0.104)	4.03 (3.21-5.19) ^a	0.261 (0.2-0.317) ^a	2.66 (2.2-3.49) ^a
Hispanos	4.11 (2.34-5.24) ^a	16.4 (13.3-19.6)	0.097 (0.078-0.112)	4.76 (3.76-5.63) ^{a,b}	0.296 (0.195-0.385) ^{a,b}	2.34 (1.8-3.56) ^{a,b}
Magrebies	1.73 (0.68-2.35) ^b	13.8(12.5-17.4)	0.082 (0.072-0.102)	5.92 (3.92-7.52) ^b	0.372 (0.31-0.54) ^b	1.86 (1.3-2.24) ^b
p	0.003*	0.282	0.263	0.022*	0.007*	0.006*
P*(<0.05); ^{a,b} agrupación resultante por comparaciones dos a dos con el test paramétrico de U Mann-Whitney						
Regresión lineal múltiple de los factores relacionados con las variables farmacocinéticas						
	Concentración (mg/L)	Vd total (L)	Vd/kg (L/kg)	CL total (L/h)	Kel (h-1)	T1/2 (h)
	β(95% IC)	β(95% IC)	β(95% IC)	β(95% IC)	β(95% IC)	β(95% IC)
Constante(a)	3.730 (-0.013-7.474)	3.699 (-0.589-7.988)	0.046 (0.033-0.059)	3.118 (1.233-5.003)	0.291(0.192-0.390)	2.953 (1.923-3.982)
Magrebies	-2.824 (-5.099- -0.549)	-2.179 (-3.572- -0.785)	-0.011 (-0.018- -0.003)	1.633 (0.849-2.418)	0.152 (0.092-0.212)	-0.923 (-1.549- -0.298)
Edad	0.067 (0.027-0.107)			-0.023 (-0.037- -0.01)	-0.001218 (-0.002278- -0.000158)	0.01 (-0.001-0.021)
Sexo		-1.662 (-2.594- -0.730)	-0.009 (-0.013- -0.004)	-0.620 (-1.096- -0.144)		
IMC		0.358 (0.276-0.437)	0.002 (0.002-0.002)	0.082 (0.037-0.127)		
Creatinina inicial		3.579 (0.718-6.44)				
CL creatinina inicial	-0.024 (-0.043- -0.004)	0.036 (0.021-0.051)	0.000119 (0.000062-0.000175)	0.014 (0.007-0.021)	0.001 (0.000043-0.00107)	-0.007 (-0.012- -0.002)
R del modelo	0.204	0.438	0.431	0.368	0.235	0.159
Se incluyen en el modelo final los factores relacionados con p < 0.1						

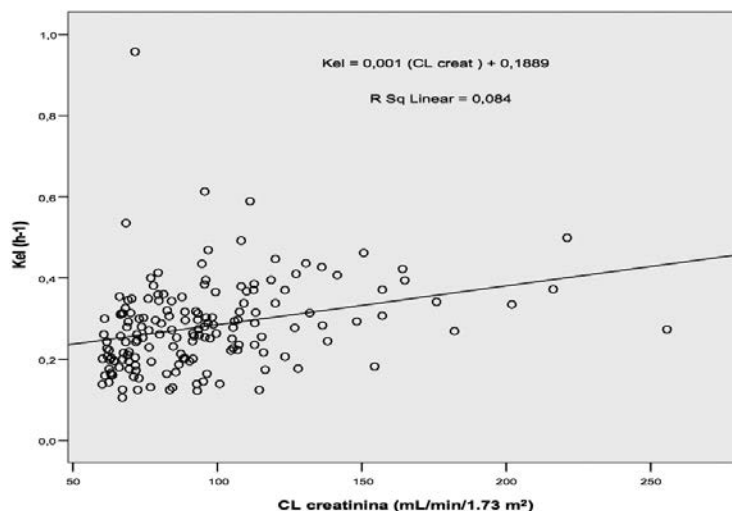


Figura 1 CL creatinina (ml/min/1.73 m²) versus Kel (h⁻¹)

timaron a través del programa PKS® (Abbottbase Pharmacokinetic Systems), basado en un modelo monocompartimental.

El análisis estadístico realizado fue un análisis bivariado con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, U de Mann-Whitney (variables expresadas como mediana e intercuartiles (Md; Q1-Q3) y el coeficiente de correlación rho de Spearman. Se estableció como significación estadística una $p < 0.05$. Posteriormente se realizó una regresión lineal múltiple para cada una de las variables farmacocinéticas y se incluyeron en el modelo final los parámetros relacionados con las variables farmacocinéticas con $p < 0.1$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.(v. 20.0)

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registró un total de 432 pacientes en tratamiento con amikacina. De ellos, los pacientes excluidos fueron 213 con aclaramiento de creatinina < 60 mL/min/1,73 m², 48 que presentaron sepsis, 5 con tiempo de perfusión superior a 60 minutos, 1 neonato, 1 con administración intramuscular. El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 164. El total de población inmigrante en esta cohorte fue de 37 pacientes (22,6%), que está en concordancia con el porcentaje de inmigración de nuestra área de influencia (23%). Veintinueve (17,7%) de estos pacientes no eran caucásicos. Ocho de los caucásicos no eran españoles (5,9%).

Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. No se observaron diferencias en cuanto a sexo, peso y altura de los pacientes, así como parámetros de función renal. Sin embargo, con respecto a la edad de los pacientes, sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo los asiáticos los más jóvenes y los caucásicos los mayores.

Las características de dosificación y tratamiento con

amikacina se recogen en la tabla 1. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con dosis de amikacina de 15 mg/kg/24h. La duración media del tratamiento fue de 8,27 ($\pm 5,35$) días. Debido a que los pacientes presentaron pesos similares, no se observaron diferencias en la dosis administrada.

El análisis bivariado de los parámetros farmacocinéticos de amikacina se muestra en la tabla 2.

Respecto a los niveles de amikacina, se observó una correlación con la edad, de tal forma que al aumentar la edad se evidenció un aumento de los niveles obtenidos; con el CL de creatinina, siendo los niveles de amikacina menores al aumentar el CL; y con la etnia, siendo los niveles obtenidos inferiores en la población magrebí ($p=0.003$). En relación a la eliminación, se observó un mayor aclaramiento de amikacina en la población magrebí comparado con el resto de poblaciones ($p = 0.022$). Asimismo, se observó una correlación positiva entre el CL creatinina y la eliminación de amikacina (Cl amikacina y Kel) (figura 1 y 2).

En base a los resultados obtenidos en el análisis bivariado, para simplificar el modelo, se contrastó el hecho de ser magrebí frente al resto de poblaciones. Se realizó una regresión lineal múltiple introduciendo las variables con $p < 0.1$ en el modelo multivariado final (resumen en la tabla 2).

Respecto el nivel plasmático del aminoglucósido, en el modelo multivariado final, se obtuvo una correlación con la edad, el CL creatinina y ser magrebí. Se observó un aumento en los niveles obtenidos, al aumentar la edad y una disminución en los niveles, al aumentar el CL creatinina y en la población magrebí.

En cuanto al Vd, se observó un menor Vd en la población magrebí y en pacientes con sexo femenino, y un aumento en el Vd al aumentar el IMC. En cuanto a los parámetros farmacocinéticos de eliminación, se observó una menor eliminación, al aumentar la edad, una correlación positiva entre el CL crea-

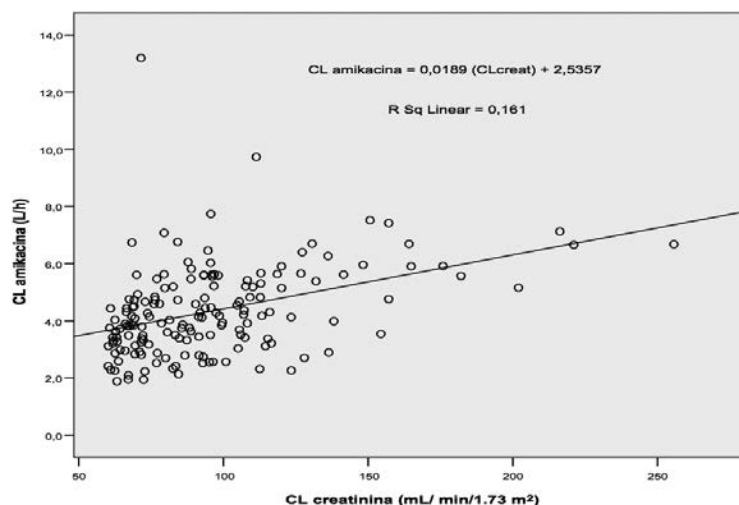


Figura 2 CL creatinina (mL/min/1.73m²) versus CL amikacina (L/h)

tinina y CL amikacina y un mayor CL en la población magrebí.

Los resultados coinciden con los mostrados en el análisis bivariado, demostrando existencia de diferencias en las concentraciones plasmáticas de la población magrebí respecto al resto, siendo inferiores en ésta población. Con respecto a la eliminación de amikacina, se confirmó la existencia de un mayor aclaramiento de amikacina en la población magrebí con respecto al resto de población.

DISCUSIÓN

El presente estudio se ha basado en analizar si la etnia podía tener una influencia en el comportamiento farmacocinético de los pacientes en tratamiento con amikacina en régimen de ampliación del intervalo. Al comparar los parámetros farmacocinéticos de amikacina, se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas, siendo inferiores en la población magrebí. Con respecto a la eliminación, se observó un mayor aclaramiento de amikacina en la población magrebí con respecto al resto de poblaciones.

La edad se comportó como un predictor independiente para alcanzar unos mayores niveles plasmáticos de amikacina. La edad puede afectar a diferentes parámetros farmacocinéticos. El aclaramiento de amikacina disminuye con la edad¹⁰. En cambio, el Vd (L/kg) no está relacionado con la edad¹⁰. Sin embargo, al ajustar por los factores relacionados con las variables farmacocinéticas, los magrebies presentaron un menor Vd que podría dar lugar a concentraciones superiores de amikacina a los caucásicos. Con respecto a la eliminación, se observó que los magrebies presentaron mayor aclaramiento de amikacina, siendo un 50% superior al de la población caucásica. Esta mayor eliminación explicaría las concentraciones menores de amikacina que se observaron en esta población, prevaleciendo a la afectación del Vd. Se observó un menor Vd en pacientes

con sexo femenino, y un aumento en el Vd al aumentar el IMC. Las mujeres tienen un Vd menor que los hombres, posiblemente por una menor masa muscular y menor fluido extracelular por unidad de peso¹⁰. Los aminoglucósidos se distribuyen en la masa corporal magra y parcialmente en el exceso de tejido adiposo, lo que conduce a un mayor Vd al aumentar el IMC, posiblemente debido a la distribución en el agua extracelular dentro del tejido adiposo¹¹.

El presente estudio refleja que el área de influencia de un hospital puede ser un condicionante según sea la proporción de pacientes inmigrantes y la procedencia de determinadas etnias. Se observó que casi un 25% de los pacientes en tratamiento con amikacina monitorizados correspondieron a otra etnia. Hay que destacar que la población inmigrante presentó una menor edad, respecto al resto. Este hecho puede estar relacionado con el motivo que la población inmigrante a nuestro país es en busca de un puesto de trabajo.

Nuestro estudio destaca la importancia de considerar que, en algunas situaciones, la procedencia de los pacientes podría afectar la respuesta o la toxicidad de determinados tratamientos farmacológicos. Esta situación es de especial importancia en hospitales que no dispongan de la infraestructura necesaria para efectuar monitorización de antibióticos con un estrecho margen terapéutico, como es el caso de los aminoglucósidos. Esta situación podría generar la prescripción de dosis basadas en algoritmos que no incluyen aspectos como la etnia del paciente.

La etnia o raza generalmente se ha considerado una variable demográfica importante que puede contribuir en la farmacocinética y farmacodinamia de algunos fármacos. Entre los procesos farmacocinéticos susceptibles de mostrar diferencias entre las diferentes etnias se ha descrito alteraciones a nivel de distribución (unión a proteínas plasmáticas y volumen de distribución), en el metabolismo (primer paso hepático y me-

tabolismo hepático) y a nivel de excreción renal (secreción y reabsorción tubular activa renal)⁴.

El volumen de distribución aparente de aminoglucósidos es el 25% del peso magro y es aproximadamente igual al volumen extracelular. Se ha demostrado una significativa variabilidad interindividual en el Vd, que parece tener un sustancial efecto en las concentraciones séricas y requerimientos de dosificación¹⁰. Sin embargo, con moderados cambios en el volumen del fluido extracelular el aclaramiento de aminoglucósidos permanece relativamente constante, sin mostrar cambios clínicamente relevantes. Los aminoglucósidos se eliminan inalterados por filtración glomerular y son reabsorbidos activamente por el túbulo proximal^{12,13}. En la absorción pasiva, filtración glomerular y reabsorción tubular pasiva no se espera que se presenten diferencias étnicas. Sin embargo, en el proceso de reabsorción tubular activa podrían existir diferencias. En un modelo animal, se observó que los aminoglucósidos presentan diferentes grados de reabsorción tubular (gentamicina > amikacina > netilmicina)¹⁴. Esta diferente reabsorción tubular, no sólo afectaría a las concentraciones del aminoglucósido, sino que también podría determinar la nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

El presente estudio corrobora los resultados descritos en el estudio de Jhee et al.⁵ en el que no se observaron diferencias entre caucásicos, asiáticos e hispanos.

Sin embargo, en el estudio de McAndrews et al.⁶ los nativos de Alaska mostraron diferencias en la farmacocinética de aminoglucósidos con respecto a la población americana. Se observaron diferencias significativas en el CL, Kel y T1/2 de estos fármacos entre los nativos de Alaska respecto la población americana en diferentes grupos de edad. No se encontraron diferencias, en cambio, en el Vd. McAndrews et al concluyeron que los nativos de Alaska requieren dosis más elevadas que el resto de población americana y que los mayores de 40 años requieren un mayor intervalo de dosificación⁶.

De acuerdo con los resultados mostrados en los estudios de Zaske et al. y McAndrews et al también se observó una correlación entre el CL creatinina y la eliminación de amikacina (CL total y Kel) (figura 1 y 2)^{6,10}.

Más recientemente, Oparaoji et al compararon la farmacocinética de aminoglucósidos de Afroamericanos con el resto de población americana, no encontrándose diferencias significativas¹⁵.

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de amikacina en población magrebi con la que puedan compararse los resultados observados en este estudio. Los resultados parecen indicar que existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos de amikacina entre las diferentes poblaciones.

El estudio realizado, se trata del primero sobre farmacocinética de aminoglucósidos en población magrebi inmigrante en España.

Este trabajo tienen las limitaciones propias de su carácter retrospectivo, motivo por el cual no se pueden extraer conclusiones de causalidad. Una limitación importante es el pequeño

tamaño de la muestra, derivada principalmente de un número elevado de pacientes que no recibieron pauta de amikacina en ampliación del intervalo. Debido a que el análisis fue retrospectivo no pudo verificarse los tiempos de extracción así que se excluyeron tiempos de muestreo diferentes para evitar extrapolaciones de los niveles.

En base a los resultados obtenidos, en el caso de determinadas poblaciones (magrebi) sería recomendable la monitorización de niveles de amikacina y, en el caso de confirmarse una eliminación rápida del aminoglucósido, podría plantearse reducir la frecuencia de administración de amikacina, para evitar amplios periodos de tiempo sin la presencia del antibiótico.

En conclusión, actualmente un alto porcentaje de pacientes atendidos proceden de otras etnias. Las diferencias observadas entre las diversas poblaciones estudiadas indican diferencias en la eliminación de amikacina entre diferentes poblaciones, observándose una mayor eliminación en la población magrebi, por lo que sería recomendable monitorizar las concentraciones plasmáticas en pacientes de esta población con el fin de evitar el riesgo de concentraciones subterapéuticas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Sergi Mojal (IMIM) por la ayuda recibida en la revisión del análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recommendations for antibiotic monitoring in ICU patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:230-9.
2. Chen ML. Ethnic or racial differences revisited: Impact of dosage regimen and dosage form on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:957-64.
3. Wood AJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:350-73.
4. Johnson JA. Influence of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Sci* 1997;86:1328-33.
5. Jhee SS, Burm JP, Gill MA. Comparison of aminoglycoside pharmacokinetics in asian, hispanic, and caucasian patients by using population pharmacokinetic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2073-7.
6. McAndrews KL, Jr, Murphy JE. Aminoglycoside pharmacokinetics in alaskan natives. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:2015-8.
7. Institut d'Estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya. (consultado 1 Feb 2013). Disponible en: <http://www.idescat.cat/cat/poblacio/poblfluxos.html>
8. FDA issues guidance on race and ethnicity data. 2005 Sept. (consultado 1 Feb 2013). Disponible en: <http://permanent.access.gpo.gov/lps1609/www.fda.gov/fdac/>

features/2003/303_race.html

9. Marti-Almor J, Berrueco R, Garcia-Algar O, Mur A, Bazan V, Recasens L, et al. QT interval in newborns of different ethnic origin: Usefulness of neonatal ECG screening. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:980-2.
10. Zaske DE, Strate RG, Kohls PR. Amikacin pharmacokinetics: Wide interpatient variation in 98 patients. *J Clin Pharmacol* 1991;31:158-63.
11. Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO, Jr, Record KE, Bell RM. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1980;37:519-22.
12. Clarke JT, Libke RD, Regamey C, Kirby WM. Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin. *Clin Pharmacol Ther* 1974;15:610-6.
13. Kirby WM, Clarke JT, Libke RD, Regamey C. Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin. *J Infect Dis* 1976;134(Suppl.):S312-5.
14. Brion N, Barge J, Godefroy I, Dromer F, Dubois C, Contrepolis A, et al. Gentamicin, netilmicin, dibekacin, and amikacin nephrotoxicity and its relationship to tubular reabsorption in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:168-72.
15. Oparaoji EC, Siram S, Elemihe U, Mezghebe HM, Cho T, Bashiri M, et al. Aminoglycoside pharmacokinetics in african-americans with normal renal function. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:191-7.