

# Valor práctico de las determinaciones de niveles plasmáticos de fármacos

R. Valiente\* / J. Flórez\*

Cada vez se acepta más ampliamente la importancia y necesidad de individualizar el tratamiento con fármacos para aumentar su eficacia y reducir sus efectos tóxicos. Esto es especialmente importante en aquellos fármacos más peligrosos o más difíciles de dosificar por su bajo índice terapéutico. Esta necesidad se ha visto reforzada porque la preocupación por el diagnóstico no siempre ha ido acompañada por el establecimiento de procedimientos sencillos para supervisar y controlar la calidad del tratamiento.

El actual desarrollo tecnológico ha hecho posible determinar las concentraciones de los fármacos en plasma y otros líquidos biológicos, lo que nos ha permitido conocer las características cinéticas de los fármacos y los factores que pueden alterarlas. Además, el estudio de la relación entre los niveles séricos y los efectos terapéuticos o tóxicos, ha permitido diseñar pautas de administración ajustadas a las características de cada paciente. En definitiva, se trata de conseguir que los fármacos se utilicen de una manera más científica<sup>1</sup>.

La experiencia en la determinación de niveles séricos de fármacos en la práctica clínica ha sido extensa y excitante en las últimas décadas. Hemos llegado a ver con claridad la utilidad que esta técnica tiene para mejorar el tratamiento con una gran cantidad de fármacos, aumentando su eficacia y reduciendo sus riesgos. No obstante, la determinación de niveles séricos tiene una serie de inconvenientes: supone una incomodidad para el paciente, ya que a veces se requieren una o varias extracciones de sangre; es necesaria la colaboración de personal especializado; e incrementa los costos sanitarios por paciente. Todo ello exige una valoración exhaustiva de ventajas frente a inconvenientes<sup>2</sup>.

En esta revisión expondremos, en primer lugar, los objetivos que tiene la determinación de los niveles séricos; posteriormente discutiremos los requisitos necesarios para conseguir que la información sobre los niveles séricos sea de utilidad. Simultáneamente, abordaremos algunos de los problemas o precauciones que se deben tener presentes a la hora de interpretar esta información.

## Objetivos de la determinación de los niveles séricos

La determinación de los niveles séricos de los fármacos en la práctica clínica tiene cuatro objetivos: 1) individualización

de la dosis, es decir, adaptarla a las características de cada paciente; 2) control de la regularidad con que el paciente toma la medicación y del grado de cumplimiento de la prescripción médica; 3) resolución de dudas terapéuticas en relación con la ineficacia o toxicidad de un fármaco; y 4) detección de factores de riesgo o de ineficacia, y establecimiento de pautas especiales de tratamiento para evitarlos<sup>3</sup>.

## Individualización de la dosis

En el manejo diario de los fármacos es frecuente observar que una dosis eficaz en unos individuos resulta insuficiente o tóxica para otros. Incluso, dentro del mismo individuo, se comprueba que modificaciones de la enfermedad convierten una dosis inicialmente adecuada en tóxica o insuficiente. Este problema es mucho más llamativo en aquellos fármacos cuyo índice terapéutico es pequeño, es decir, aquellos en que la relación entre la dosis que resulta eficaz y la que produce toxicidad, es mínima y a veces imperceptible. Por tanto, la utilización de dosis estándar sólo es aplicable para un pequeño grupo de fármacos con un amplio margen terapéutico. En estos casos pueden darse dosis suficientemente altas para obtener eficacia en todos los pacientes, sin producir toxicidad en ninguno<sup>2</sup>.

*Caso 1.* Varón de 48 años, de 68 kg de peso, que ingresa en el hospital por accidente cerebro-vascular agudo con hemiplejía derecha residual. Al cabo de 6 días de estar ingresado comienza con clínica de infección respiratoria y en la Rx de tórax se objetiva una condensación de lóbulo superior derecho con derrame pleural importante en ese hemitórax. Los datos analíticos de bioquímica eran normales, creatinina sérica de 1,1 mg %, con un aclaramiento de creatinina absolutamente normal de 95 ml/min. Con el diagnóstico de neumonía se inicia tratamiento, antes de conocer el germen causal, con clindamicina, 600 mg i.v. cada 6 horas y tobramicina a una dosis estándar de 100 mg i.v. cada 8 horas (4,4 mg/kg/día). Al cabo de 3 días la evolución de la infección no es favorable, por lo que el Servicio de Neumología, que atendía al paciente, solicita una determinación de niveles séricos de tobramicina. El resultado obtenido es 0,5 µg/ml en la muestra previa a la dosis de la mañana, y de 3,8 µg/ml al cabo de 30 min de haber acabado la infusión del aminoglucósido. El Departamento de Farmacología Clínica informa que los niveles se han quedado bajos pese a que la dosis utilizada es la estándar, porque a la buena función renal se suma la existencia de derrame pleural y fiebre, que son dos factores que tienden a reducir los niveles de aminoglucósidos. Las concentraciones séricas justifican que no se haya observado una buena respuesta;

\* Dpto. de Farmacología Clínica. Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla". Facultad de Medicina. Universidad de Santander. Santander.

por todo lo cual recomienda un incremento de la dosis de tobramicina a 120 mg/6 horas. Con ello, al cabo de 3 días la evolución de la infección es favorable y una nueva determinación arroja como resultado un nivel en el mínimo de 1,3 µg/ml y un nivel al cabo de 30 min de acabar la infusión de 6 µg/ml.

Es un ejemplo claro de la necesidad de individualizar la dosis en cada paciente, pues la utilización de dosis estándar que produce niveles adecuados en muchos enfermos, pueden resultar insuficientes en otros.

**Tabla I. INDIVIDUALIZACION DE LA DOSIS POR LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS**

Posible	Difícil
Analgésicos	Antiepilépticos
Anestésicos	Diversos psicofármacos
Hipnóticos	Glucósidos cardiotónicos
Anticoagulantes	Antiarrítmicos
Antihipertensores	Antiinflamatorios
Diuréticos	Antibióticos
Hipoglucemiantes	Antineoplásicos
Hipolipemiantes	Teofilina
Diversas hormonas	

Siempre que sea posible, la dosis debe individualizarse para cada paciente en función de sus efectos terapéuticos o tóxicos, bien sea mediante criterios clínicos o bien a partir de parámetros que los reflejan (presión arterial para los antihipertensores; tiempo de protrombina para los anticoagulantes orales) de este modo se aumenta o reduce la dosis hasta que aparezca la respuesta terapéutica o los efectos tóxicos. Es el método denominado de ensayo-error. Pero existen muchos fármacos para los que este método no es aplicable o se aplica con dificultad (Tabla I); las razones pueden ser múltiples, cabiendo destacar:

#### 1.1. Dificultad para valorar clínicamente la eficacia:

— Fármacos que se administran con carácter profiláctico. Por ejemplo, los antiepilépticos en la prevención de las convulsiones febriles; el litio en la prevención de la manía; la teofilina en la prevención de la crisis asmáticas.

— Fármacos cuya valoración clínica es excesivamente lenta, ya que tardaremos mucho tiempo en encontrar la dosis adecuada. Por ejemplo, una epilepsia que cursa con una crisis cada año.

— Fármacos cuya valoración clínica es excesivamente compleja. Por ejemplo, muchos cuadros psicóticos.

— Procesos resistentes al tratamiento en los que la falta de respuesta terapéutica nos impide conocer la dosis máxima antes de que aparezcan efectos tóxicos.

#### 1.2. Dificultad para valorar clínicamente la toxicidad:

— Tratamientos politerápicos donde no es fácil saber a que fármaco se debe un determinado efecto secundario.

— Fármacos cuyos síntomas de toxicidad son similares a los que produce la propia enfermedad. En unos casos estas manifestaciones son atribuidas erróneamente al fármaco cuando en realidad se deben a la enfermedad. Tal ocurre, por ejemplo, con el nerviosismo y otras manifestaciones de excitación que pueden ser psicológicas o deberse a un efecto tóxico de la lidocaína; pueden deberse a la hipoxia o a una intoxicación por teofilina; la apatía y la hiporreflexia que tiene un recién nacido tratado con fenobarbital por convulsiones neonatales pueden ser secuela de una lesión neurológica, o manifestacio-

nes de intoxicación por fenobarbital. En otros casos sucede a la inversa: el enfermo está intoxicado y el médico atribuye su sintomatología al proceso patológico; por ejemplo, la intoxicación por digoxina puede desencadenar una insuficiencia cardíaca; algunos de los síntomas propios de la "personalidad epiléptica" pueden también ser debidos a efectos secundarios de los antiepilépticos.

1.3. *Situaciones en las que la eficacia del fármaco debe asegurarse rápidamente* pues, de lo contrario, puede estar en juego la vida del enfermo. Por ejemplo, el uso de aminoglucósidos en el recién nacido, o en enfermos inmunodeprimidos con una infección grave.

1.4. *Fármacos cuya toxicidad es grave o irreversible.* En estos casos no está justificado llegar a producir efectos tóxicos para saber que hemos alcanzado el techo terapéutico del fármaco. Por ejemplo, las degeneraciones cerebelosas producidas por la difenilhidantoína; la toxicidad del litio.

1.5. *Fármacos con características farmacocinéticas especiales.* Resulta muy difícil ajustar la dosis en los fármacos que tienen cinética no lineal, ya que pequeñas modificaciones de la dosis pueden dar lugar a grandes variaciones del nivel, haciendo que una dosis ineficaz pase a ser tóxica, o viceversa. Es lo que ocurre con la difenilhidantoína, los salicilatos y, en algunos casos, la teofilina. Igualmente resulta difícil realizar un ajuste de la dosis cuando existen factores que modifican la cinética del fármaco de una forma irregular, cambiante o difícilmente valorable.

De todo lo expuesto se desprende que, en el manejo de algunos fármacos, resulta difícil individualizar la dosis en función de criterios sólo clínicos. En tal caso es preciso contemplar la posibilidad de establecer su dosificación basada en la determinación de los niveles séricos, siempre que se cumplan una serie de requisitos que analizaremos más adelante.

### Supervisión de la toma de la medicación

Un segundo objetivo para el que puede resultar sumamente útil la determinación de niveles séricos de fármacos es la identificación de los pacientes no cumplidores de la prescripción médica. Este fenómeno es mucho más frecuente de lo que muchos médicos creen, especialmente en el tratamiento de procesos crónicos con poca sintomatología (hipertensión, epilepsia, tuberculosis, etc.), siendo la causa de muchos errores en la apreciación de la eficacia de la pauta terapéutica que se ha instaurado.

La determinación de los niveles séricos del fármaco nos permitirá establecer su eficacia real, eliminando los pseudo-fracasos debidos a irregularidades en la toma de la medicación. Además, ha resultado ser un estímulo complementario para conseguir que los pacientes tomen correctamente la medicación, al saberse controlados periódicamente.

El cumplimiento terapéutico puede supervisarse mediante el índice nivel/dosis, ya que dicho índice, una vez que se ha establecido para cada paciente, debe permanecer constante mientras no se produzcan variaciones de las características del paciente, de su enfermedad, o del tratamiento, capaces de modificar la cinética del fármaco en cuestión<sup>4</sup>.

*Caso 2.* Niña de 4 años de edad, diagnosticada de epilepsia tipo gran mal y tratada con ácido valproico a una dosis de 28 mg/kg/día. Mantenía un excelente grado de control de sus crisis en los últimos 12 meses. Una determinación de niveles séricos antes de la dosis de la mañana, 12 horas después de la última dosis, realizada hacía dos meses era de 57,5 µg/ml. Ello representaba un índice nivel/dosis de 2,05. En el momento actual es solicitada una nueva determinación de niveles de ácido valproico por el Servicio de Neuropediatría que la con-

trolaba ambulatoriamente, porque la víspera había presentado una nueva convulsión tónico-clónica de 15 seg de duración. Continuaba en ese momento con una dosis de 26 mg/kg/día y no existía ningún factor desencadenante del episodio. La determinación de ácido valproico arroja un resultado de 32 µg/ml (índice nivel/dosis de 1,20). El Departamento de Farmacología Clínica informa que el descenso del nivel se debe a incumplimiento terapéutico; este dato es posteriormente confirmado por los padres de la niña, refiriendo que en la última semana había comenzado a ir al colegio y algunos días se les había olvidado administrarle la toma del desayuno. Después de este episodio la niña permaneció prácticamente tres años libre de crisis con unas dosis de ácido valproico de 29 y 30 mg/kg/día, y unos niveles séricos de 52 y 59 µg/ml.

### **Resolución de dudas terapéuticas sobre la eficacia o toxicidad de un tratamiento**

Es un hecho que muchas veces, a pesar de estar utilizando la dosis "habitual" de un fármaco o incluso dosis más altas, no conseguimos hacer desaparecer la sintomatología tratada. Lo inmediato es pensar que el fármaco no es eficaz, y se sustituye por otro o se recurre a la asociación con un segundo medicamento. Pero esta actitud no siempre será correcta ya que pueden existir otras causas de fallo terapéutico. Cuando la ineficacia se debe a que el nivel sérico es bajo por características farmacocinéticas particulares del paciente, lo correcto es seguir incrementando la dosis de ese fármaco. Sin embargo, si ese bajo nivel se debe a que el paciente no cumple correctamente el tratamiento prescrito, lo adecuado no es incrementar la dosis sino insistir en que tome bien la medicación. En otros casos el empeoramiento clínico se debe, como ya hemos comentado previamente, a unos niveles excesivos (caso de la digoxina, antidepresivos, etc.); en esta situación lo adecuado será reducir la dosis del fármaco. Por último, puede persistir la sintomatología clínica con niveles del fármaco que sean adecuados o incluso elevados y productores de toxicidad; es decir, hemos llegado al techo terapéutico del preparado. Solamente en este último supuesto es correcto sustituir el fármaco por otro o asociar un segundo. Pero en todos estos casos son los niveles plasmáticos los que nos han resuelto la duda y nos han hecho tomar la actitud terapéutica más correcta ante una patología rebelde al tratamiento.

Asimismo, ante un signo dudoso de toxicidad, el nivel nos puede aclarar si se trata realmente de un efecto tóxico. Por ejemplo, el insomnio y nerviosismo que presenta un bronquítico crónico tratado con teofilina pueden ser manifestaciones de toxicidad o síntomas de hipoxemia. En el caso de que se estén administrando varios fármacos, la determinación de niveles nos permite solucionar el problema que representa achacar un determinado efecto secundario a un fármaco en particular.

*Caso 3.* Mujer de 68 años, 43 kg de peso, asmática crónica, en tratamiento con aminofilina retardada, 350 mg/8 horas (24,4 mg/kg/día) y salbutamol, 2 inhalaciones cada 6 horas; con lo cual mantenía un buen control del proceso. Además, presentaba una miocardiopatía arteriosclerótica para la que tomaba digoxina 0,250 mg/día, descansando dos días a la semana, y furosemida 40 mg/día. Acude al Servicio de Urgencias porque en los últimos 6 días presentaba náuseas y vómitos reiterados y disnea importante, incluso estando en reposo. Presenta taquicardia a 130 latidos por minuto y signos de insuficiencia cardíaca izquierda. El médico de Urgencias piensa que las náuseas, vómitos y taquicardia son consecuencia de una intoxicación por teofilina, máxime teniendo en cuenta que la dosis que estaba tomando era alta y presentaba insuficiencia cardíaca, que puede enlentecer la eliminación de la teofilina. Por tanto, solicita la determinación de niveles plasmáti-

cos de este fármaco para confirmar su impresión diagnóstica. El resultado obtenido es: 9,4 µg/ml en la muestra previa a la dosis de la mañana y 10,2 µg/ml en la de 4 horas después de esa dosis, momento en que se alcanza el nivel máximo con los preparados de liberación retardada.

El Departamento de Farmacología Clínica informa que los niveles de teofilina no justifican en ese momento un cuadro de toxicidad, y que les extraña detectar un nivel tan bajo ya que se le está administrando una dosis alta y presenta insuficiencia cardíaca descompensada. Por ello opina que los vómitos pudieran haber interferido la absorción de la aminofilina ingerida; pero en ese caso la persistencia de vómitos con niveles tan bajos de teofilina obligan a pensar en otra causa responsable del cuadro. Simultáneamente se determina el nivel de digoxina, que resultó ser de 2,9 ng/ml. Por tanto es la digoxina la responsable del cuadro digestivo. Probablemente se haya llegado a este alto nivel porque la eliminación renal de la digoxina esté deteriorada por la función renal propia de la edad y porque presenta una insuficiencia cardíaca izquierda descompensada. Recomiendan en este momento: suspender la administración de digoxina durante 2 días reanudando después con 0,125 mg/día de digoxina, descansando dos días a la semana; intentar controlar la insuficiencia cardíaca con diuréticos y vasodilatadores arteriovenosos. Ante la buena evolución de la clínica bronquial no consideran oportuno modificar la actual dosis de aminofilina retardada.

### **Detección de factores de riesgo y establecimiento de pautas de administración**

La determinación de niveles plasmáticos ha permitido analizar las variaciones de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos en una gran variedad de circunstancias, ya sean fisiológicas (embarazo, ancianidad, prematuridad, etc.), patológicas (enfermedad hepática o renal, insuficiencia cardíaca, etc.), o yatrogénicas (interacciones con otros fármacos), ante las cuales vamos a modificar nuestra actitud terapéutica. Por otra parte, estos datos pueden utilizarse para diseñar pautas de administración específicas a cada una de estas circunstancias, evitándose riesgos de intoxicación o de ineficacia.

La aplicación del conocimiento obtenido por la valoración de los niveles plasmáticos a la práctica clínica ha permitido mejorar no sólo el tratamiento individual, sino la utilización general de digitálicos, antiarrítmicos, antiepilépticos, teofilina, litio, aminoglucósidos, etc., ya que se han conseguido establecer pautas de administración mucho más ajustadas a las características de cada paciente<sup>5</sup>.

### **Requisitos para que los niveles plasmáticos sean útiles**

Para que la determinación de los niveles plasmáticos de un fármaco esté justificada no basta con sentir la necesidad o la conveniencia de controlar el tratamiento con este fármaco, ni la dificultad para realizar este control mediante criterios clínicos. Es preciso, además, que exista una pobre relación entre la dosis administrada y el nivel plasmático alcanzado, ya que entonces la medición de los niveles será más útil que confiar en el cambio de la dosis. Finalmente ha de existir una buena relación entre el nivel plasmático del fármaco y sus efectos terapéuticos y/o tóxicos. Esto nos permitirá establecer un rango terapéutico sin el cual no dispondríamos de unos niveles "diana" para ajustar la dosis, ni sabríamos si unos síntomas son manifestación de toxicidad o no, ni tendríamos una guía para diseñar nuevas pautas de administración.

Los factores causantes de que exista una *pobre relación* entre *dosis prescrita* y *nivel alcanzado* son muchos. Entre ellos podemos citar el incumplimiento terapéutico y los errores metodológicos en la obtención de las muestras o en el método analítico. Pero indudablemente, más importantes son aquellos factores que modifican la absorción, distribución o eliminación de los fármacos, y que pueden ser, como ya comentábamos antes, factores fisiológicos, patológicos o yatrogénicos. Hay que considerar también la gran variabilidad individual que existe en todos estos procesos farmacocinéticos, así como la existencia de muchos fármacos cuya cinética es dosis dependiente.

Este problema se acrecienta cuando los factores que influyen sobre la relación dosis-nivel lo hacen de una manera irregular, variable o poco predecible. En estos casos los niveles se van a alterar, pero no es posible predecir con qué intensidad y en ocasiones ni siquiera en qué sentido se va a ejercer

esta alteración. Como ejemplos, valga lo poco predecible de la influencia de la insuficiencia cardíaca o de la cirrosis hepática sobre la eliminación de la teofilina, o el resultado de las numerosas interacciones farmacocinéticas que se producen sobre y entre los fármacos antiepilépticos.

Cuando la relación dosis-nivel varía poco de unos pacientes a otros y existen pocos factores que alteren esta relación (o, si existen, son previsibles), es fácil calcular la dosis necesaria para alcanzar un determinado nivel. En estos casos la determinación de los niveles plasmáticos pierde valor para individualizar el tratamiento; pero todavía será útil para cumplir otros objetivos de los citados previamente (detectar incumplimiento, resolver dudas terapéuticas, etc.).

Otro requisito importante para que los niveles plasmáticos puedan ser utilizados como guía para individualizar la dosis, es que se haya demostrado una *buena correlación entre nivel plasmático y efectos farmacológicos*; es decir, que se haya de-

Tabla II. RANGO TERAPEUTICO Y TOXICO, Y MOMENTO DE OBTENCION DE LAS MUESTRAS DE ALGUNOS FARMACOS CUYA DETERMINACION DE NIVELES SERICOS ES DE UTILIDAD CLINICA

Fármaco	Niveles ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1</sup>		Momento de obtención de las muestras	
	Eficaces	Tóxicos	Desde el inicio tratamiento	Desde última dosis
<b>Antiepilépticos</b>				
Carbamacepina	(4) 6-10	>10	>15 días	Predosis
Clonacepam <sup>2</sup>	30-60 <sup>3</sup>	>200 <sup>3</sup>	>15 días	Predosis
Difenilhidantoína	(9) 10-20 (25)	>20 (25)	>30 días	Predosis
Etosuximida	40-80 (100)	>150	>15 días	Predosis
Fenobarbital	(10) 15-25 (40)	>30 (50)	>30 días	Predosis
Primidona <sup>2</sup>	5-10	>15	>3 días	Predosis
Acido valproico	50-100	>100 ?	>3 días	Predosis
<b>Antidepresivos</b>				
Amitriptilina	AMI + NOR 80-200 <sup>3</sup>	?	>20 días	-
Imipramina	IMI >50, IMI + DIMI >200	?	>15 días	-
Nortriptilina	50-150 <sup>3</sup>	>(200) 750 <sup>3</sup>	>20 días	-
<b>Cardiovasculares</b>				
Digoxina	(0,5) 0,8-1,5 (2,0) <sup>3</sup>	>2,0 <sup>3</sup>	>7-10 días	Predosis
Disopiramida <sup>2</sup>	(2) 3-6 (8)	?	>30 h	Predosis
Lidocaína	(1) 2-5	>5 (8)	>10 h	Predosis
Procainamida	(2) 4-8 (10)	>10 (16)	>1 día	Predosis
Quinidina	(1,5) 3-5 (6)	>6 (9)	>2 días	Predosis
<b>Antibióticos</b>				
Amikacina	5-10	>10	>1 día	Predosis
Kanamicina	15-25	>30	>1 día	1 h
Gentamicina	0,5 (1-2)	>2	>1 día	Predosis
Tobramicina	(4) 5-8 (10)	>10 (15)	>1 día	1 h
<b>Varios</b>				
Teofilina	(5) 10-15	>20	>2 días	Predosis
Salicilatos	-	>150 (200)	>1 día	Predosis
Ciclosporina <sup>2</sup> (sangre total)	400-800 <sup>3</sup>	>1000 <sup>3</sup>	>5 días	Predosis
Litio	(0,5) 0,8-1,2 (1,5) <sup>4</sup>	>1,5 <sup>4</sup>	>7 días	Predosis

Las cifras entre paréntesis indican otros valores también aceptados.

En estos fármacos el rango terapéutico o tóxico está mal definido.

ng/ml; <sup>3</sup> mEq/litro

AMI = Amitriptilina; NOR = Nortriptilina; IMI = Imipramina; DIMI = Desimipramina.

limitado una concentración por encima de la cual se inician los efectos terapéuticos, y otra a partir de la cual empiezan a observarse efectos tóxicos. Esta banda de niveles comprendida entre ambas concentraciones es lo que llamamos rango terapéutico. Son muy pocos los fármacos para los que se ha establecido un rango terapéutico verdaderamente útil; este es el caso de la teofilina, ciertos glicósidos cardiotónicos, los principales antiarrítmicos, los antiepilépticos, algunos psicofármacos y los antibióticos aminoglucósidos. Para otros fármacos se ha hecho una buena aproximación de gran utilidad clínica (Tabla II).

Lo ideal sería establecer un rango para cada paciente, pero en la práctica clínica no es posible por lo que se utilizan los rangos terapéuticos establecidos estadísticamente a partir de una muestra de la población. Esto implica que su aplicación sólo será válida cuando se cumplan las condiciones en las que se ha establecido dicho rango: grupo de población, tipo de enfermedad (por ej., el rango terapéutico de 50 a 100 ng/ml establecido para la nortripilina en la depresión endógena no es necesariamente extrapolable para la depresión exógena), momento de extracción de las muestras (ej., el litio, cuyo rango de 0,8 a 1,2 mEq/litro se refiere a la determinación realizada antes de la dosis de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la última dosis<sup>6</sup>; la digoxina, cuyo rango de 0,8 a 2,0 ng/ml se refiere a las determinaciones realizadas 12-24 horas después de la última dosis<sup>7</sup>).

Por ser el rango terapéutico un valor estadístico, hay que tener mucho cuidado cuando se aplican sus límites, aparentemente rígidos, a un paciente individual<sup>8</sup>. Habitualmente existe una superposición entre rango subterapéutico, terapéutico y tóxico que depende de diferencias individuales de sensibilidad, así como de los factores que modifican la relación nivel-efecto. Así pues, el rango terapéutico debe interpretarse de forma flexible sabiendo que, aunque en este rango de niveles, la *mayor parte* de los pacientes están bien controlados y sin toxicidad, se pueden dar casos de falta de respuesta o de aparición de signos de toxicidad. Incluso es posible que pacientes con niveles subterapéuticos estén controlados, o pacientes con niveles teóricamente tóxicos no presenten síntomas (Fig. 1). Por ejemplo, muchos epilépticos pueden alcanzar un excelente control de sus crisis con niveles por debajo de los límites inferiores a los rangos terapéuticos<sup>9</sup>. Contrariamente, una

cierta proporción de pacientes requieren para su control niveles que exceden el rango terapéutico, aun a expensas de presentar una cierta toxicidad, generalmente tolerable.

Una vez establecido el rango terapéutico para un fármaco, el conocimiento de los factores que influyen en la relación entre nivel y el efecto es de capital importancia para la utilización e interpretación de los niveles plasmáticos en la práctica clínica<sup>10,11</sup>. A continuación vamos a comentar algunos de estos factores.

### Modificaciones en la unión a proteínas

Sólo el fármaco no unido a proteínas (fármaco libre) es el que pasa a los tejidos. Cuando la fracción de fármaco libre varíe por diferencias individuales (quinidina), o por saturación de los lugares de fijación de la proteína (ácido valproico, salicilatos, disopiramida), o porque existan factores que alteren esta fijación (recién nacido, embarazo, uremia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, interacciones entre fármacos), el nivel total del fármaco puede ser poco indicativo de las concentraciones que se alcanzan en los tejidos; sería preferible medir la concentración de fármaco libre, especialmente de aquellos fármacos altamente unidos a proteínas que tengan una fracción libre variable, y en aquellas situaciones antes citadas que la modifican. La utilidad de dicho método está demostrada para ácido valproico, difenilhidantoína, carbamacepina, disopiramida y quinidina<sup>12,13</sup>. Otra alternativa es la determinación de los niveles en saliva, ya que expresarían la fracción libre. Se han hecho algunos intentos a este respecto, pero por el momento no es aplicable de forma rutinaria en la práctica clínica pues, aunque se ha descrito buena correlación entre nivel plasmático libre y salivar para muchos fármacos, existen grandes diferencias individuales y problemas metodológicos, y no se conocen bien los factores que influyen en el paso de los fármacos a la saliva<sup>14</sup>.

### Variaciones en la distribución del fármaco a los tejidos

Pueden ser debidas a modificaciones en el flujo sanguíneo, unión a proteínas, situación del tejido, pH, permeabilidad de las distintas membranas. Veamos algunos ejemplos. En la insuficiencia cardíaca la disminución del flujo sanguíneo afecta más al músculo esquelético, piel y mucosas que al cerebro o al corazón; ello origina que el efecto de un fármaco pueda verse aumentado cuando actúe sobre órganos muy irrigados (antiarrítmicos), mientras que puede reducirse cuando la acción se realice en tejidos mal irrigados. Parte de la mala relación entre nivel plasmático y efecto de los fármacos antineoplásicos o de los antibióticos se debe a que las células sobre las que tienen que actuar se encuentran en un lugar poco accesible. El pH ácido hace que los salicilatos o los barbitúricos pasen en mayor proporción al sistema nervioso central produciendo unos efectos mayores de los esperados. Cuando las meninges están inflamadas algunos antibióticos penetran también más fácilmente en el compartimento cerebral.

### Existencia de metabolitos activos

Cuando el fármaco se transforma en metabolitos activos, el efecto alcanzado dependerá no sólo del nivel plasmático del fármaco original sino también de la concentración del metabolito y de su actividad terapéutica o tóxica. Cuando la importancia de estos metabolitos es pequeña, porque sus concentraciones o su actividad sean bajas, basta con determinar el fármaco original para controlar el tratamiento, como sucede en el caso de la carbamacepina. Cuando la importancia del metabolito es mayor, conviene determinar simultáneamente

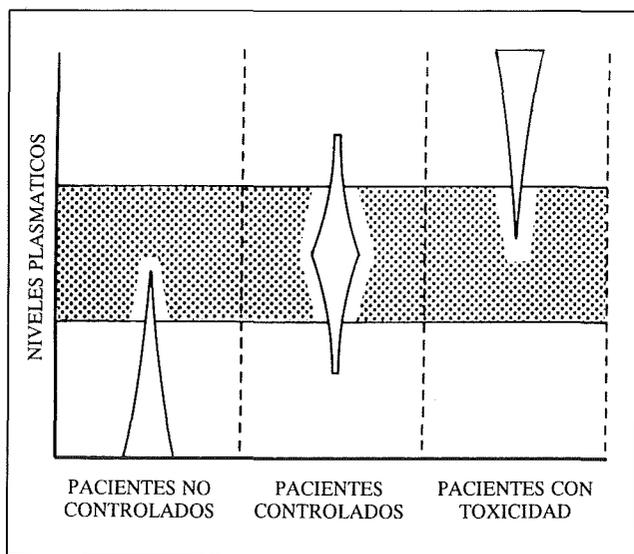


Fig. 1.—Superposición entre niveles eficaces o ineficaces y tóxicos. Concepto de rango terapéutico (punteado): la mayor parte de los pacientes están controlados y sin efectos tóxicos, pero hay una pequeña proporción de pacientes hipersensibles o resistentes.

el fármaco original y su metabolito, como sucede con numerosos antidepresivos. A veces puede ser más útil determinar los niveles del metabolito que los de su fármaco originario, como ocurre con el fenobarbital derivado de la primidona.

### Existencia de efectos diferidos

En aquellos fármacos cuya acción es de comienzo lento, o no es rápidamente reversible, es decir se prolonga más allá de sus niveles plasmáticos, raramente es de utilidad la monitorización de éstos como guía para valorar la actividad farmacológica del agente. Algunos ejemplos son: los anticoagulantes orales, los corticoides, los bloqueantes beta, los antituberculosos, los antineoplásicos.

### Características del paciente y de la enfermedad

El niño parece tolerar mejor que el adulto niveles altos de digoxina, difenilhidantoína y teofilina. Los ancianos, en cambio, son más sensibles a la acción tóxica del litio, de los neurolépticos y de diversos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.

Es bien conocida la diferencia de respuesta de las epilepsias generalizadas y de las parciales a los distintos antiepilépticos, o de los diferentes tipos de arritmias a los diversos antiarrítmicos. Con unos niveles de teofilina de 15-20 µg/ml es más fácil esperar una respuesta broncodilatadora en un asmático que en un bronquítico crónico. En cuanto a la digital, es difícil esperar un aumento en la acción inotrópica de la digoxina con niveles superiores a 1,5-2 ng/ml; sin embargo, pueden ser necesarios niveles de 2-2,5 ng/ml para controlar con digoxina la frecuencia ventricular en una arritmia supraventricular.

### Coadministración de otros fármacos

La administración simultánea de otros fármacos puede aumentar la fracción libre de un fármaco (por ejemplo: salicilatos y difenilhidantoína; ácido valproico y difenilhidantoína); o bien puede alterar el patrón metabólico por inducción o inhibición (fenobarbital, difenilhidantoína, rifampicina, etc.); o puede modificar la capacidad de respuesta (los adrenérgicos beta-2 aumentan la eficacia de teofilina).

*Caso 4.* Niña de 6 años de edad, diagnosticada desde hace 4 años de epilepsia generalizada tipo gran mal que no había respondido al tratamiento con ácido valproico a niveles dentro del rango terapéutico. Desde hacía 2 años venía siendo tratada con fenobarbital a dosis de aproximadamente 4,5 mg/kg/día, con control completo de las crisis. Los niveles séricos de fenobarbital durante este período de tiempo oscilaban entre 16 y 20 µg/ml. En la última revisión realizada en la Consulta de Neuropediatría refiere la familia que desde hacía una semana la encontraban muy somnolienta y apática, habiendo perdido su capacidad de concentración en los estudios. Como datos destacables, la familia refería que hacía un mes se había iniciado tratamiento con isoniacida por su médico de cabecera con motivo de una "prueba" que le habían hecho en el colegio y que era positiva. Seis meses antes se había incrementado la dosis de fenobarbital a 5 mg/kg/día porque había aumentado mucho de peso. Los padres niegan que le estén administrando más dosis de la prescrita. Con la sospecha de intoxicación por fenobarbital el médico que la ve en la consulta solicita un nivel sérico del fármaco. El resultado obtenido es de 52,4 µg/ml, lo que nos da un índice nivel/dosis de 10,5, casi dos veces y media mayor que los índices nivel/dosis que habitualmente tenía la niña. Realizadas pruebas de función hepática y renal, resultaron todas normales. El Departamento de Farmacología Clínica informa que el incremento tan llamati-

vo del nivel no puede ser explicado por el moderado aumento de la dosis que se había efectuado, por lo que se debería pensar en una interacción farmacocinética entre el fenobarbital y la isoniacida. Recomienda que se reduzca la dosis de fenobarbital a la mitad (2,5 mg/kg/día) mientras que no se pueda retirar la isoniacida. Con estas nuevas dosis se mantienen unos niveles de fenobarbital de 27 µg/ml, desapareciendo rápidamente la sintomatología tóxica. La interacción se confirma al cabo de unos meses cuando se retira definitivamente la isoniacida y la niña mantiene unos niveles de fenobarbital de 20-22 µg/ml con unas dosis de 4,5-5,0 mg/kg/día (índice nivel/dosis entre 4,1 y 4,5, en todo similares a los previos al tratamiento con isoniacida).

### Momento de obtención de las muestras

La concentración sérica de los fármacos varía a lo largo del tratamiento. La administración de dosis repetidas hace que el fármaco se acumule, aumentando progresivamente los niveles séricos hasta alcanzar un punto en el que la absorción se iguala a la eliminación y el nivel sérico se estabiliza: nivel estable. El tiempo que tarda en alcanzarse este equilibrio depende de la vida media de eliminación del fármaco, siendo aproximadamente cinco vidas medias. Por consiguiente, la determinación del nivel antes de que se alcance el nivel estable no expresará bien la relación nivel-efecto que se va a conseguir con esa dosis.

Incluso después de que se ha alcanzado el nivel estable, las concentraciones séricas de los fármacos, especialmente de aquéllos con una vida media corta o que se administran muy espaciados, fluctúan considerablemente a lo largo de cada intervalo de administración. La determinación del nivel sin fijar el momento de extracción en relación con la última dosis administrada puede empobrecer una relación nivel-efecto que podría haber sido buena si se hubiera estandarizado el momento de extraer la muestra.

En general la extracción de la muestra debe hacerse cuando se haya alcanzado el nivel estable. No queda tan claro el momento de extracción en relación a la última dosis, pero, como regla general, la obtención de la muestra debe hacerse antes de la primera dosis de la mañana. En todo caso, debe aproximarse en lo posible al momento utilizado para el establecimiento del rango terapéutico (Tabla II).

### Rescapitulación

Hemos visto cómo el significado de un nivel sérico puede depender de aspectos metodológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos. Por ello, no basta que tengamos la necesidad de determinar los niveles de un fármaco, ni tampoco es suficiente que este fármaco reúna los requisitos que justifiquen su determinación. Se necesita, además, que ésta sea correctamente realizada e interpretada; de lo contrario, y la experiencia diaria lo demuestra, pierde su utilidad pudiendo, incluso, ser origen de una actitud terapéutica errónea<sup>15-17</sup>.

Para evitar esta eventualidad y sacar el máximo provecho de la determinación de niveles séricos de fármacos, es necesaria una estrecha colaboración entre los diferentes grupos implicados: médicos solicitantes del nivel, laboratorio encargado de la determinación, y farmacólogo clínico encargado de la interpretación correcta de este dato analítico dentro del marco clínico individual de cada paciente. Esta colaboración conducirá al establecimiento de una política coordinada en cuanto a: a) la necesidad real de realizar los niveles plasmáticos sobre la base de los conocimientos que una revisión profunda de la bibliografía proporciona; b) el establecimiento de una normativa que regularice el momento y las característi-

cas de obtención de las muestras correspondientes a cada fármaco; esta normativa tiene que ser clara y detallada, y estar a la fácil disposición de los clínicos; c) la elaboración de una hoja de petición en la que se recojan todos los datos del paciente, de la enfermedad y del tratamiento necesarios para una correcta interpretación del nivel plasmático (Tabla III)<sup>4, 18</sup>; d) las medidas de control de calidad necesarias para que el método analítico cumpla los requisitos mínimos de precisión y exactitud.

Una vez cumplidos todos estos requisitos, el farmacólogo clínico está en condiciones de realizar la correcta interpreta-

**Tabla III. FACTORES QUE ES CONVENIENTE CONOCER PARA UNA ADECUADA INTERPRETACION DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE UN FARMACO'**

1. *Características del paciente*
  - edad
  - peso
  - sexo
  - superficie corporal (cuando sea necesario)
  - edad gestacional (en el prematuro)
2. *Características de su enfermedad*
  - diagnóstico
  - motivo por el que se administra el fármaco
  - estado clínico del paciente
  - respuesta al tratamiento
3. *Características del tratamiento*
  - preparado comercial
  - dosis
  - intervalo de administración
  - vía de administración
  - duración del tratamiento (especificando si tomaba correctamente la medicación, y si está ingresado, la fecha de ingreso)
4. *Motivo por el que se necesita la determinación*
  - individualización de la dosis
    - para asegurar la eficacia
    - para prevenir la toxicidad
  - falta de respuesta
  - sospecha de toxicidad (especificando los signos o síntomas que motivan esta sospecha y su evolución)
  - para controlar la regularidad en la toma de la medicación
5. *Características de obtención de las muestras*
  - fecha y hora de administración de la última dosis
  - fecha y hora de obtención de la/s muestra/s
  - lugar y método de obtención de la/s muestra/s
6. *Factores fisiológicos, patológicos o iatrogénicos que pueden alterar la respuesta al fármaco*
  - factores que modifican los niveles plasmáticos
    - que aumentan los niveles
    - que disminuyen los niveles
  - factores que modifican la sensibilidad al fármaco
    - que aumentan la sensibilidad
    - que disminuyen la sensibilidad
7. *Otros fármacos que se estén coadministrando*

ción del nivel sérico, y ésta se verá plasmada en un informe escrito que se hará llegar al médico solicitante. En dicho informe, además de hacer constar el rango terapéutico y tóxico aceptado para el método analítico y las características de obtención de las muestras, se expondrá una interpretación farmacocinética y farmacodinámica y una orientación terapéutica sobre la base del nivel obtenido (Tabla IV).

*Caso 5.* Varón de 73 años, 71 kg de peso, diagnosticado de miocardiopatía arterioesclerótica y tratado con digoxina por vía oral, a una dosis de 0,250 mg/día sin descanso semanal desde hace 4 años, en que había sufrido un infarto agudo de miocardio. El día anterior a la extracción de la muestra para la determinación de digoxina el paciente había acudido al Servicio de Urgencias con insuficiencia cardiaca descompensada, náuseas, dolor abdominal y extrasístolia ventricular desde tres días antes; otros datos destacables eran una cardiomegalia importante y urea sanguínea de 60 mg %. Además del digitálico, estaba tomando furosemida, 40 mg/día. El nivel de digoxina 24 horas después de la última dosis era de 3,3 ng/ml.

Ante este nivel, el Departamento de Farmacología Clínica informa lo siguiente: "El nivel de digoxina es alto, claramente por encima del límite superior del rango terapéutico (0,5-2,0 ng/ml). Este nivel es más alto de lo que cabía esperar; es posible que la propia descompensación de la insuficiencia cardiaca y el deterioro de la función renal propia de la edad, hayan reducido la eliminación de la digoxina. Este ni-

**Tabla IV. COMPONENTES DE UN INFORME SOBRE EL NIVEL PLASMATICO DE UN FARMACO**

1. *Rango terapéutico y niveles de decisión según el riesgo de ineficacia o toxicidad*
2. *Interpretación farmacocinética*
  - si la muestra ha sido incorrectamente extraída, cálculo del nivel esperado en condiciones correctas
  - ¿corresponde el nivel obtenido al esperado?
  - si no corresponde, ¿a qué factores de tipo farmacocinético del paciente, de su enfermedad o de su tratamiento puede atribuirse?
3. *Interpretación farmacodinámica*
  - ¿justifica el nivel plasmático obtenido la ineficacia y/o toxicidad que presenta el paciente?
  - si no es así, ¿a qué factores de tipo farmacodinámico del paciente, su enfermedad o su tratamiento puede atribuirse?
4. *Orientación terapéutica*
  - ¿debe modificarse el preparado comercial o la pauta de administración?
  - ¿debe aumentarse o reducirse la dosis?
  - si es así, ¿en cuánto debe aumentarse o reducirse la dosis, y qué nivel se espera alcanzar con ella?
  - ¿debe suprimirse el fármaco de forma transitoria?
  - si es así, ¿durante cuánto tiempo?
  - ¿debe suprimirse el fármaco de forma definitiva?
  - si es así, ¿cuál es el tratamiento sustitutivo de elección?
  - ¿debe asociarse otro fármaco?
  - si es así, ¿qué fármaco, a qué dosis y con qué pauta de administración?
  - si toma incorrectamente la medicación, ¿qué medidas deben tomarse para mejorar el cumplimiento terapéutico?
  - si hay toxicidad, ¿cuál es su gravedad y qué medidas pueden tomarse para tratarla?

vel de digoxina justifica la aparición del cuadro tóxico que presenta el paciente. Por otra parte, estos niveles no son capaces de controlar la insuficiencia cardíaca e incluso es posible que puedan empeorarla. Sugerimos interrumpir la administración de digoxina durante 2-3 días, hasta que desaparezcan los efectos tóxicos, y reanudar después el tratamiento con la mitad de la dosis, es decir, con 0,125 mg/día, intentando controlar la insuficiencia cardíaca con otras medidas terapéuticas (diuréticos, vasodilatadores arteriovenosos, etc.)”.

En resumen, cuando al mero dato analítico se le da el significado adecuado de acuerdo con las características del paciente, de su enfermedad y de su tratamiento la determinación de los niveles séricos de los fármacos llega a convertirse en un importante elemento de decisión terapéutica en la práctica clínica. Siempre deberá contemplarse dentro del contexto clínico como una guía útil, aunque no exclusiva.

## Bibliografía

1. Armijo JA. *Determinación de la concentración plasmática de medicamentos como guía terapéutica*. Medicine 68: 3.767-3.785, 1983.
2. Koch-Wesser J. *Serum drug concentrations in clinical perspective*. En "Therapeutic Drug Monitoring". Editado por Richens A y Marks V. Churchill Livingstone, Edimburgo 1981, pp. 1-22.
3. Armijo JA. *Niveles plasmáticos de fármacos: Indicaciones y limitaciones*. En "Neurofarmacología Fundamental y Clínica". Editado por Flórez J y Martínez-Lage JM. EUNSA, Pamplona 1983, vol. I, pp. 109-132.
4. Armijo JA. *Control de la terapéutica antiépiléptica*. En "Neurofarmacología Fundamental y Clínica". Editado por Flórez J y Martínez-Lage JM. EUNSA, Pamplona 1983, vol. I, pp. 239-276.
5. Pippenger CE. *Therapeutic drug monitoring: An overview*. Ther Drug Monitor 1: 3-9, 1979.
6. Admisen A. *Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium*. Clin Pharmacokin 2: 73-92, 1977.
7. Wettrell G y Andersson E. *Clinical pharmacokinetics of digoxin in infants*. Clin Pharmacokin 2: 17-31, 1977.
8. Bochner F. *The clinician and therapeutic drug monitoring*. Med J Aust 10: 623-626, 1983.
9. Armijo JA. *Niveles plasmáticos de antiépilépticos y psicofármacos*. I: *Indicaciones y limitaciones*. II: *Aplicación a la práctica clínica*, pp. 543-607. En "Perspectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico: Sistema Nervioso Central". Saber, Valencia 1981.
10. Koch-Wesser J. *The serum level approach to individualization of drug dosage*. Eur J Clin Pharmacol 9: 1-8, 1975.
11. Richens A y Warrington S. *When should plasma drug levels be monitored?* Drugs 17: 488-500, 1979.
12. Levy RH y Moreland TA. *Rationale for monitoring free drug levels*. Clin Pharmacokin 9, supl. 1: 1-9, 1984.
13. Perucca E. *Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies*. Clin Pharmacokin 9, supl. 1: 71-78, 1984.
14. Danhof M y Breimer DD. *Therapeutic drug monitoring in saliva*. Clin Pharmacokin 3: 39-57, 1978.
15. Ritschel WA. *Pitfalls and errors in drug monitoring: Pharmacokinetic aspects*. Meth Find Exptl Clin Pharmacol 5: 559-566, 1983.
16. Bussey HI, Hoffman EW. *A prospective evaluation of therapeutic drug monitoring*. Ther Drug Monitor 5: 245-248, 1983.
17. Clague HW, Twum-Barima Y y Carruthers SG. *An audit of requests for therapeutic drug monitoring of digoxin: Problems and Pitfalls*. Ther Drug Monitor 5: 249-254, 1983.
18. Svrbely JR y Speicher CE. *The importance of request and report forms in the interpretation of therapeutic drug monitoring data*. Ther Drug Monitor 2: 211-216, 1980.

# TRACRIUM\*

Besilato de Atracurio

**ACCION TERAPEUTICA.** El besilato de atracurio, principio activo de TRACRIUM es un agente bloqueante neuromuscular que paraliza los músculos esqueléticos al inhibir la transmisión colinérgica y que posee la ventaja de degradarse espontáneamente en condiciones fisiológicas de pH y temperatura. La duración del bloqueo neuromuscular que produce el TRACRIUM no depende de su metabolismo y excreción por hígado y riñón. Por tanto la duración de su acción no está afectada por las alteraciones renal, hepática o circulatoria. Es posible que las esterases plasmáticas no específicas produzcan un cierto grado de descomposición. Los análisis realizados en plasma de pacientes con deficiencias de pseudocolinesterasas han demostrado que la inactivación de TRACRIUM no se encuentra afectada. **COMPOSICION.** Cada ampolla de TRACRIUM 5 ml contiene: besilato de atracurio, 50 mg; agua c.s. para, 5 ml. Cada ampolla de TRACRIUM 2,5 ml contiene: besilato de atracurio 25 mg; agua c.s. para, 2,5 ml. **INDICACIONES.** TRACRIUM es un agente bloqueante neuromuscular competitivo o no despolarizante altamente selectivo. TRACRIUM se utiliza en anestesia para relajar la musculatura esquelética durante una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos y para facilitar la ventilación controlada. TRACRIUM está especialmente indicado para la práctica de la intubación endotraqueal cuando se desee una subsiguiente relajación muscular. TRACRIUM está indicado para el mantenimiento de la relajación muscular durante la sección cesárea. **POSOLOGIA. Administración por inyección. Adultos:** La dosis recomendada es de 0,3-0,6 mg/kg por vía intravenosa (dependiendo de la duración del bloqueo que se precise) que proporcionará una relajación durante 15-35 minutos. El bloqueo total puede prolongarse con dosis suplementarias sucesivas de 0,1-0,2 mg/kg, sin que se produzcan riesgos de acumulación del fármaco. Normalmente la intubación endotraqueal se puede realizar a los 90 segundos de administrada una inyección intravenosa de 0,5-0,6 mg/kg de TRACRIUM. El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede invertirse de una forma rápida y permanente administrando dosis normales de neostigmina precedidas de la administración de atropina. La recuperación del paciente con bloqueo total, sin utilizar neostigmina, se produce en unos 35 minutos según se ha podido determinar mediante el ensayo de la restauración de la respuesta tetánica al 95% de la función neuromuscular normal. **Administración por infusión.** TRACRIUM puede ser utilizado para el mantenimiento del bloqueo neuromuscular durante operaciones quirúrgicas largas mediante la administración en forma de infusión continua de 0,3-0,6 mg/kg/hora. TRACRIUM puede ser administrado por infusión durante cirugía de bypass cardiopulmonar a los niveles recomendados de infusión. La hipotermia inducida a temperatura corporal de 25° C a 26° C reduce el grado de inactivación del atracurio; por tanto, se deberá mantener el bloqueo neuromuscular completo mediante la mitad de los niveles de infusión originales a estas temperaturas. TRACRIUM es compatible con las siguientes soluciones para infusión en los tiempos establecidos: **Solución para infusión:** infusión intravenosa de cloruro sódico BP (0,9% p/v), período de estabilidad 24 horas; infusión intravenosa glucosada BP (5% p/v), período de estabilidad 8 horas; solución de Ringer USP, período de estabilidad 8 horas; infusión intravenosa BP de cloruro sódico (0,18% p/v) y glucosa (4% p/v), período de estabilidad 8 horas; infusión intravenosa compuesta de lactato sódico BP (solución Hartmann's para inyección), período de estabilidad 4 horas. Cuando se diluye en estas soluciones para proporcionar concentraciones de besilato de atracurio de 0,5 mg/ml o superiores, las soluciones resultantes serán estables a la luz natural para los períodos establecidos a temperaturas superiores a 30° C. **Niños:** La dosis recomendada para los niños mayores de un año de edad es similar a la de los adultos sobre la base de mg/kg. **Ancianos y pacientes de alto riesgo.** TRACRIUM puede ser utilizado a la dosis normal en ancianos y aquellos pacientes que presenten fallos respiratorios, renales o hepáticos. **NORMAS DE ADMINISTRACION.** TRACRIUM sólo deberá ser administrado por vía intravenosa. TRACRIUM no deberá mezclarse en la jeringa con tiopentona ni con ninguna sustancia alcalina, ya que su pH inactiva al TRACRIUM. **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** No se han descrito contraindicaciones para la utilización de TRACRIUM, excepto en los casos conocidos de hipersensibilidad al besilato de atracurio. **AL IGUAL QUE SUCEDER CON OTROS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES, TRACRIUM PARALIZA LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS ADEMAS DE LOS OTROS MUSCULOS ESQUELETICOS, CON LO QUE SE DEBERA APLICAR EN LUGAR DONDE SE TENGA FACIL ACCESO A LA INTUBACION ENDOTRAQUEAL Y VENTILACION ARTIFICIAL.** TRACRIUM se debe administrar con precaución en pacientes con miastenia gravis, otras enfermedades neuromusculares y desórdenes electrolíticos severos en los que se ha evidenciado una potenciación de otros agentes no despolarizantes. Aun cuando los estudios en animales han indicado que TRACRIUM no tiene efectos adversos sobre el desarrollo fetal, es importante que se utilice con mucha precaución, como sucede con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, en mujeres embarazadas. TRACRIUM puede ser utilizado para el mantenimiento de la relajación neuromuscular durante la sección cesárea, ya que el atracurio no atraviesa la placenta en proporciones clínicamente significativas. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave pueden ser más susceptibles a los efectos de una hipotensión transitoria. En estos pacientes, TRACRIUM debe ser administrado lentamente en dosis fraccionadas. Cuando se seleccione una vena pequeña como lugar de inyección de TRACRIUM, se recomienda su lavado con suero salino fisiológico. Cuando se administren otros fármacos anestésicos a través de la misma aguja o cánula fija utilizados para la administración de TRACRIUM, es importante que entre la administración de cada fármaco se infunda solución salina fisiológica. **INCOMPATIBILIDADES E INTERACCIONES.** El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede incrementarse por el uso simultáneo de anestésicos inhalantes como el halotano. El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede aumentarse si se administra simultáneamente con antibióticos aminoglucósidos (tales como la neomicina) y polipeptídicos (como la polimixina). No se debe administrar un relajante muscular despolarizante como cloruro de suxametonio para prolongar los efectos del bloqueo neuromuscular producidos por agentes de bloqueo no-despolarizantes como atracurio, ya que esto desembocaría en un bloqueo en fase 2 difícil de invertir con fármacos anticolinérgicos. **EFFECTOS SECUNDARIOS.** TRACRIUM no tiene efectos vagales ni es bloqueante ganglionar, pero al igual que sucede con otras sustancias bloqueadores neuromusculares, no puede ser excluida la posibilidad de que aparezca una liberación de histamina con sus efectos hipotensores transitorios. Se han señalado casos asociados al uso de TRACRIUM de rubor e hipotensión transitoria, que han sido atribuidos a liberación de histamina. También se han señalado rarísimos casos de broncoespasmo y reacciones anafilácticas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO.** En el hipotético caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado con atropina y neostigmina y mantenido bajo ventilación artificial hasta que aparezca la respiración espontánea. **CONDICIONES DE CONSERVACION.** Consérvase, entre 2 y 8° C, protegido de la luz. Evítese la congelación. Son admisibles períodos cortos de tiempo a temperaturas de 30° C, sólo para permitir el transporte o almacenamiento temporal. No deberán utilizarse ampollas de TRACRIUM que lleven abiertas cierto tiempo. **PRESENTACION Y P.V.P. I.V.A.** TRACRIUM 5 ml. Envase con 5 ampollas de 5 ml, 3.747,— Pts. TRACRIUM 2,5 ml. Envase con 5 ampollas de 2,5 ml, 1.948 Pts.

ESPECIALIDAD DE USO HOSPITALARIO

\*MARCA DE FABRICA

