

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS MARINAS
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES OCEANOLÓGICAS

MAESTRIA EN CIENCIAS EN ECOLOGÍA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGÍA

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE RIFAMPICINA EN POBLACIÓN CON
TUBERCULOSIS Y CON BINOMIO TUBERCULOSIS-DIABETES MELLITUS 2 EN
TIJUANA Y ENSENADA, BAJA CALIFORNIA MÉXICO.

TESIS

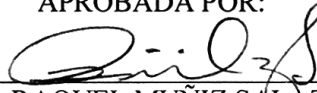
QUE PARA CUBRIR PARCIALMENTE LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA OBTENER
EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

RICARDO PEREA JACOBO

APROBADA POR:



DRA. RAQUEL MUÑOZ SALAZAR
DIRECTORA DE TESIS



DR. RAFAEL LANIADO LABORÍN
SINODAL



DR. ADRIAN OCHOA TERRAN
SINODAL



DR. ROBERTO ZENTENO CUEVAS
SINODAL



DRA. CLARA E. GALINDO SÁNCHEZ
SINODAL

Concentración sérica de rifampicina en población con Tuberculosis y con binomio Tuberculosis-Diabetes Mellitus 2 en Tijuana y Ensenada, Baja California México.

Ricardo Perea-Jacobo^{a,b}, Raquel Muñoz-Salazar^a, Rafael Laniado-Laborín^{c,d}, Roberto Zenteno-Cuevas^e, Adrian Ochoa-Terán^f, Clara Elizabeth Galindo-Sánchez^g

^aLaboratorio de Epidemiología y Ecología Molecular, Escuela Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada, Baja California, México. Blvd. Zertuche y Blvd. de los Lagos Fracc. Valle Dorado Zip Code. 22890, Ensenada, Baja California, México. Email: R. Perea-Jacobo (perear@uabc.edu.mx), R. Muñoz-Salazar (ramusal@uabc.edu.mx)

^bFacultad de Ciencias Marinas. Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada, Baja, California, México. Tijuana – Ensenada road 103 km, Zip Code. 22860, Ensenada, Baja California, México.

^cClínica de Tuberculosis, Hospital General de Tijuana, ISESALUD, Tijuana,, Baja California., México. Av. Centenario 10851, Zona Rio, Zip Code 22680, Tijuana, Baja California, México. Email: R. Laniado-Laborin (rlaniado@uabc.edu.mx).

^dFacultad de Medicina y Psicología. Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, Baja California, México.

^eInstituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana, Jalapa, Veracruz, México. Doctor Luis Castelazo, Industrial Animas, Zip Code. 91190 Xalapa Enríquez, Veracruz, México. Email: R. Zenteno-Cuevas (robzencue@gmail.com).

^fCentro de Graduados e Investigación. Instituto Tecnológico de Tijuana. Blvd. Industrial s/n, Mesa de Otay, Tijuana, Baja California, México 22000.

^gDepartamento de Biotecnología Marina, Centro de Investigación Científica y de Educación Superación de Ensenada. Carretera Ensenada-Tijuana No. 3918, Zona Playitas, C.P. 22860, Ensenada, Baja California. México. Email: CE. Galindo-Sánchez (cgalindo@cicese.mx).

1. Resumen

A nivel mundial se ha reportado un incremento de la comorbilidad Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y tuberculosis (TB) . Presentando alteraciones en la dinámica de los fármacos en la población de pacientes con TB-DM2. El objetivo del presente trabajo es determinar la concentración sanguínea de rifampicina en pacientes con TB y con TB-DM2 en control glicémico y la asociación de la tasa de curación.

La colecta de las muestras y datos clínicos-epidemiológicos se realizaron en la Clínica de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana en el periodo de Marzo-Diciembre. El tamaño de muestra fue a conveniencia, compuesto por 14 pacientes con TB, y 16 con el binomio de TB-DM2. La concentración sérica de rifampicina se realizó por HPLC.

La C_{max} para el grupo TB fue 5.3 ± 3.8 mg/mL y la del grupo TB-DM2 fue de 4.1 ± 3.0 mg/mL, por lo que los pacientes con el binomio TB-DM2 presentan niveles mas bajos de rifampicina en sangre. Determinando una diferencia significativa en el numero de pacientes que alcanzaron una concentración optima ($C_{max} > 8$ mg/mL) entre los grupos TB y TB-DM2. Sin embargo no se evidencia que impacte sobre la tasa de curación.

Es necesario una monitorización de los niveles de fármacos para reducir la tasa de fracaso terapéutico.

Abstract

A global level has been reported an increase in comorbidity Diabetes mellitus type 2 (DM2) and tuberculosis (TB). Presenting alterations in the dynamics of drugs in the population of patients with DM2-TB. The objective of the present work is to determine the blood concentration of rifampicin in patients with TB and with TB-DM2 in glycemic control and the association of the rate of cure.

The collection of the samples and the epidemiological clinical data were made in the Tuberculosis Clinic of the General Hospital of Tijuana in the period of March-December. The sample size was a convenience, composed of 14 patients with TB, and 16 with the binomial of TB-DM2. The concentration of rifampicin was carried out by HPLC.

The C_{max} for the TB group was 5.3 ± 3.8 mg / mL and that of the TB-DM2 group was 4.1 ± 3.0 mg / mL, so patients with the TB-DM2 binomial had lower levels of rifampin in their blood. Determining a significant difference in the number of patients reaching an optimal concentration (C_{max}> 8 mg / mL) between the TB and TB-DM2 groups. However, there is no evidence that it impacts the cure rate. It is necessary to monitor the levels of drugs to reduce the rate of therapeutic risk.

2. Introducción

A nivel mundial la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un importante problema de salud pública a nivel mundial y una de las cuatro enfermedades no transmisibles con carácter prioritario de intervención (OMS 2016). En el 2016 la tuberculosis (TB) a nivel mundial reportó 6.3 millones de casos nuevos y 1.3 millones de defunciones, reportando 600,000 casos nuevos de resistencia a rifampicina (RRTB), el más efectivo de los fármacos de primera línea, de estos 490 000 fueron multidrogoresistente (MDR-TB) (WHO 2017b).

Los últimos años han mostrado el incremento importante de reportes donde se describe una asociación entre DM2 y TB denominada binomio TB-DM2 (Jeon & Murray 2008; González-Hernández et al. 2009; Guzman-Florez & López-Briones 2012). En 2016, de los 10.4 millones de casos reportados de TB a nivel global, 0.8 millones presentan comorbilidad con DM2 (WHO 2017b). Los pacientes con DM2 tienen de 1.8 a 8 veces más riesgo de desarrollar TB con respecto a la población no diabética (González-Hernández et al. 2009; Pérez-Navarro et al. 2011). Los pacientes TB-DM2 presentan un curso clínico de tuberculosis exacerbado y un mayor riesgo de malos resultados a largo plazo (Duangrithi et al. 2013)(Medellin-Garibay et al. 2015).

El régimen de tratamiento antituberculosis recomendado por la OMS para casos con cepas pansensibles incluye la isoniacida, la rifampicina, el etambutol y la pirazinamida por un periodo de seis meses, administrados diariamente (WHO 2017a). La monitorización terapéutica de fármacos (MTF) es una herramienta con demostrada efectividad para mejorar los resultados clínicos de los pacientes, minimizando la toxicidad y maximizando la efectividad de los tratamientos (Leslie Escobar 2016). En el caso de fármacos antituberculosis se recomienda el MTF en los pacientes a las dos semanas de inicio (Heysell et al. 2013; Alsultan & Peloquin 2014).

Se ha reportado en pacientes catalogados como respondedores lentos al tratamiento antituberculosis, se presentan niveles bajos de rifampicina a las dos horas posteriores a la administración de dosis (Heysell et al. 2010). Esto ha planteado la

instauración de esquemas de tratamiento con altas dosis de rifampicina de 900 mg o 1200 mg al día (Peloquin 2003; Diacon et al. 2007).

Existen pocos estudios que reporten alteraciones en la dinámica de los fármacos en la población de pacientes con TB-DM2 (Nijland et al. 2006; Ruslami et al. 2010; Requena-Méndez et al. 2012; Medellín-Garibay et al. 2015) y los resultados muestran en términos generales que los pacientes con TB-DM2 bajo esquemas de tratamiento antituberculosis estandarizado al parecer reciben una dosis sub-óptima de rifampicina, por lo que este podría ser un factor para el fracaso al tratamiento antituberculosis. A partir de lo anterior el objetivo del presente trabajo es determinar la concentración sanguínea de rifampicina en pacientes con TB y TB-DM2 en asociación a la tasa de curación.

3. Material y métodos

3.1 Población de estudio

El estudio fue descriptivo longitudinal, reclutándose pacientes ambulatorios desde febrero 2017 a noviembre 2017 que acudieron a la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General en Tijuana y al Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social No. 8 en Ensenada. De los individuos incluidos en el estudio se registraron datos sociodemográficos y clínicos por medio una encuesta diseñada para este estudio a partir de su expediente clínico.

El tamaño de muestra fue a conveniencia, compuesto por 14 pacientes con TB y 16 con el binomio de TB-DM2. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Tijuana, Tijuana México. Todos los pacientes incluidos en el estudio aceptaron a firmar el consentimiento informado.

3.2 Población con TB

Los criterios de inclusión para ambas poblaciones fueron: ser mayor de 18 años. Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento activo antituberculosis en fase intensiva, con el siguiente esquema: isoniacida 300 mg, rifampicina 600 mg, pirazinamida 1600 mg y etambutol 1,200 mg. El criterio de exclusión en la población TB fue tratamiento farmacológico ajeno a esquema antituberculosis. El criterio de exclusión

en la población TB-DM2 fue presentar DM1. El diagnóstico de DM se confirmó por química sanguínea e historia clínica.

3.3 Obtención de muestras clínicas sanguíneas

De cada individuo participante de ambos grupos (TB y TB-DM2) se colectaron 2 mL de sangre en cuatro tiempos con respecto a la toma del antibiótico rifampicina: 0 h (C_{0h}), 2.5 h ($C_{2.5h}$), 6 h (C_{6h}) y 24 h (C_{24h}) (previo a la toma del antibiótico del siguiente día). Cada muestra de sangre se colectó en tubos vacutainer® sin EDTA y se centrifugó a 6000 rpm. El suero se guardó en criotubos a -80 °C.

3.5 Determinación de la concentración de rifampicina mediante HPLC

La concentración sérica de rifampicina se realizó por medio de HPLC, conformado por detector de longitud de onda variable Agilent Serie 1200. Se utilizó una columna C18 (PurosphereStar®) 150 x 4.6 mm de 5 µm el tamaño de la partícula.

La fase móvil estuvo compuesta por acetonitrilo grado HPLC, y 0.005 M de fosfato de potasio monobásico (38:62 v/v). Se empleó una velocidad de flujo de 1 mL/min a temperatura ambiente. El volumen de inyección y la longitud de onda de cuantificación fue 25 µL y 337 nm respectivamente. La curva de calibración se realizó empleando cuatro estándares de rifampicina (1, 5, 10 y 20 mg/mL) diluidos en metanol grado HPLC (Sigma-Aldrich), (Moreno-Exebio & Grande-Ortiz 2014). Las proteínas séricas se precipitaron mediante acetonitrilo grado HPLC, y se eliminaron mediante centrifugación y finalmente filtraron a través de membrana de nylon (0.45 µm).

El análisis farmacocinético se realizó mediante un modelo no compartimental con complemento *Pksolver* para *Excel 2010* (Zhang et al. 2010). Se determinó la normalidad de los valores de C_{max} , ABC , TMR y T_{max} utilizando el análisis estadístico Kolmogorov-Smirnov con un nivel de significancia de $\alpha=0.05$. Se realizó una comparación de medias entre grupos utilizando la prueba *t* de student para muestras independientes utilizando el programa IBM SPSS Statistics v21.

4. Resultados

4.1 Población de estudio

En total la población de estudio fue de 30 pacientes, 14 (47%) individuos con TB y 16 (53%) con TB-DM2. Todos los pacientes tanto del grupo TB y TB-DM2 presentaron TB pulmonar, con excepción de tres pacientes del grupo TB que presentaron TB extrapulmonar (ósea, cutánea y ganglionar). Todos los pacientes tanto del grupo TB y TB-DM2 son casos nuevos, con excepción de un reingreso en TB y una recaída en TB-DM2. En ambos grupos, la proporción de hombres fue mayor con respecto a las mujeres (2:1). La media en la edad del grupo TB fue de 35.8 ± 15.2 años, mientras que en el grupo de TB-DM2 fue 47.4 ± 10.8 años. En cuanto al IMC, el grupo de TB-DM2 presentó valores ligeramente mayores que los del grupo TB (Tabla 1). En ambos grupos se reportó el uso de toxicomanías (alcoholismo, tabaquismo y drogadicción). Los años de evolución de DM2 en el grupo TB-DM2 varió desde dos semanas hasta 15 años, con un promedio de $6.1 (\pm 5.9)$ años (Tabla 1). El 69% (11) es tratado con hipoglucemiantes orales (metformina), el 19% (3) con insulina y el 12% (2) se mostró sin tratamiento. Del grupo de TB, seis personas cumplieron con el tratamiento primario acordado (6 ó 7 meses), de estos el 50% (3) egresaron como curados y el resto como termino de tratamiento. Otras cinco personas continúan en tratamiento, de las cuales, hasta el reporte de Diciembre 2017, cuatro aún no concluyen el tratamiento primario acordado y uno lleva 11 meses (Anexo 1). En el grupo TB-DM2, ocho pacientes egresaron como curados, los cuales cumplieron con el tratamiento primario acordado, cinco continúan en tratamiento.

4.2 Farmacocinética de rifampicina en los grupos de estudio

La concentración promedio de rifampicina en plasma a lo largo del tiempo no mostró diferencia significativa entre los grupos ($p > 0.005$) (Figura 1, Tabla 2). En promedio la mayor concentración de rifampicina para ambos grupos se registró en $C_{2.5h}$ (3.5 ± 2.64 $\mu\text{g/mL}$), disminuyendo hasta alcanzar una concentración mínima (1.07 ± 2.86 $\mu\text{g/mL}$) en C_{24h} , sin diferencias entre los grupos ($p > 0.005$).

Solo seis (18.7 %) de los pacientes alcanzaron los niveles recomendados de rifampicina plasmática ($C_{max} = 8 - 24 \mu\text{g/mL}$). Cinco se ubicaron en el grupo de TB ($8.13 - 12.47 \mu\text{g/mL}$) y uno en el grupo TB-DM2 ($13.46 \mu\text{g/mL}$), mostrando una diferencia significativa ($p < 0.05$). En ambos grupos el valor del ABC (área bajo la curva) presentó una amplia variabilidad de valores. El promedio en el grupo de pacientes TB fue de $ABC_{0-24} = 33.2 \pm 49.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ mientras que para el grupo de pacientes con TB-DM2 fue de $ABC_{0-24} = 35.8 \pm 44.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. En cuanto al tiempo para alcanzar la C_{max} (T_{max}), este fue 1.6 h más largo en el grupo de pacientes con TB-DM2 ($5.6 \pm 7.3\text{h}$) con respecto al grupo TB ($4.0 \pm 6.1\text{h}$), mientras que el TMR (Tiempo Medio de Residencia) fue mayor en el grupo de individuos con TB-DM2, sin embargo esto no mostró diferencia significativa con respecto al grupo TB ($p > 0.05$) (Tabla 2). El 52% (16) del total de pacientes presentaron su T_{max} en 2.5 h, conforme a lo esperado para rifampicina.

Los pacientes del grupo TB mostraron una mayor variabilidad en las curvas farmacocinéticas con respecto al grupo TB-DM2 (Figura 2 y Figura 3). El 50% de los pacientes de TM mostraron su C_{max} ($4.97 \pm 3.96 \mu\text{g/mL}$) en $C_{2.5h}$, conforme a lo esperado para el fármaco, mientras que el resto presentó su C_{max} en otras horas (Tabla 3). En nueve pacientes se registraron niveles detectables de rifampicina en C_{0h} ($0.4 - 12.5 \mu\text{g/mL}$) y C_{24h} ($1.5 - 9 \mu\text{g/mL}$), tiempos que son contrario a lo esperado (Figura 2, Tabla 3).

Los pacientes del grupo TB-DM2 mostraron una menor variabilidad en las curvas farmacocinéticas (Figura 3). El 62.5% de los pacientes de este grupo mostraron su C_{max} ($3.9 \pm 3.1 \mu\text{g/mL}$) en $C_{2.5h}$, conforme a lo esperado. El resto de los pacientes registró su C_{max} en otras horas (Tabla 3). De los cuales, nueve pacientes se registraron niveles detectables de rifampicina en C_{0h} ($0.4 - 6.1 \mu\text{g/mL}$) y C_{24h} ($1.1 - 13.4 \mu\text{g/mL}$), contrario a lo esperado (Figura 3).

5. Discusión

Nuestros resultados muestran que la concentración sérica de rifampicina fue ligeramente mayor en el grupo de TB con respecto a los de TB-DM2, sin embargo, no fue significativamente diferente (Figura 1, Tabla 2). Esta diferencia no significativa entre

grupos de TB y TB-DM2 es similar a lo reportado en otros estudios en población mexicana (Medellin-Garibay et al. 2015), población peruana (Requena-Méndez et al. 2012) e indonesia (Ruslami et al. 2010). En contraste, un estudio realizado previamente en población indonesia si reportó diferencias significativas entre grupos (Nijland et al. 2006). La diferencia entre estudios puede estar relacionado a que en el estudio de Nijland et. al. 2006, todos los pacientes que incluyó en el estudio presentaban un mal control glicémico, mientras que el resto de los estudios, este criterio de inclusión no fue homogéneo en la muestra. Por lo que es crítico, que esta característica se incluída en los estudios futuros.

La rifampicina presenta un efecto bactericida cuando su C_{max} se encuentra dentro del intervalo de 8 - 24 $\mu\text{g/mL}$ (Alsultan & Peloquin 2014). En este estudio, la C_{max} media fue mayor en el grupo de TB con respecto al grupo TB-DM2, sin embargo, fue no significativa ($p > 0.05$) (Tabla 1). En total, solo el 19% (6) de los pacientes alcanzaron los niveles recomendados de rifampicina plasmática, cinco pacientes del grupo TB (8.13 $\mu\text{g/mL}$ - 12.47 $\mu\text{g/mL}$) y solo uno en TB-DM2 (13.46 $\mu\text{g/mL}$). Por lo que, el 70% de los pacientes con TB y el 94% de los pacientes con TB-DM2 se encuentran en un intervalo sub-terapéutico del fármaco. A pesar de esto nuestro estudio sugiere que esto no ha impactado en la tasa de curación. En el presente estudio, el valor de C_{max} (5.3 ± 3.8 $\mu\text{g/mL}$) para los pacientes de TB caen dentro del intervalo que se reporta en otros estudios similares (3.1 a 13 $\mu\text{g/mL}$) (Gurumurthy et al. 2004; Perlman et al. 2005; Nijland et al. 2006; Diacon et al. 2007; Heysell et al. 2010; Ruslami et al. 2010; Weiner et al. 2010; Heysell et al. 2013; Gengiah et al. 2014; Chigutsa et al. 2015; Medellin-Garibay et al. 2015). En contraste, en el presente estudio los pacientes del grupo TB-DM2, registraron un valor medio de C_{max} (4.1 ± 3.0 $\mu\text{g/mL}$) ligeramente menor a los reportados previamente (5.1 a 12.10 $\mu\text{g/mL}$) (Nijland et al. 2006; Ruslami et al. 2010; Requena-Méndez et al. 2012; Heysell et al. 2013; Medellin-Garibay et al. 2015). Esto puede deberse a la diferencia en el tamaño de muestra, debido a que un mayor número de observaciones incrementan la precisión para determinar C_{max} , y en nuestro caso el número de muestras fue menor entre un 30 – 40 % con respecto a los estudios previos.

El parámetro T_{max} es el tiempo requerido para alcanzar la C_{max} del fármaco en sangre posterior a su administración, lo cual permite estimar la velocidad de absorción del fármaco, y en el caso de rifampicina el T_{max} se ha reportado de 2 a 4 h (Peloquin et al. 1999; Helen McIlleron1 2006; Dutertre et al. 2017). A partir de estos valores, se han clasificado como pacientes de rápida absorción, a aquellos que presentan valores $T_{max} = 2$ h, y pacientes de lenta absorción con $T_{max} = 6$ h. En el presente estudio, al igual que C_{max} , se detectaron diferencias en T_{max} entre los pacientes del grupo TB y TB-DM2, sin embargo esta diferencia fue no significativa ($p > 0.05$). De esta manera, se detectó un mayor número de pacientes de lenta absorción en el grupo de TB-DM2 con respecto al grupo de TB (55% vs 45%), lo cual es similar a estudios previos (Ruslami et al. 2010; Requena-Méndez et al. 2012). El $T_{max} > 6$ h en población TB-DM2, está asociado con un mal control glicémico, presencia de gastroparesia diabética y modificaciones del pH gástrico, las cuales son condiciones que retrasan y disminuyen la absorción de fármacos (Gilbert et al. 1998; Nijland et al. 2006; Niazi & Kalra 2012). Sin embargo, en el presente estudio no se cuenta con valores de HbA1c para determinar el control glucémico, ni las condiciones fisiopatológicas de estos pacientes, por lo que no se puede discutir al respecto (Lacie-Murray & Navarrete 2004).

Los valores de ABC permiten determinar la biodisponibilidad de un fármaco, relacionando la concentración plasmática con la cinética de absorción. En el presente estudio no se reportó diferencia significativa de ABC_{0-24} entre los pacientes de TB (33.3 ± 49.2) y TB-DM2 ($35.9 \pm 44.17 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$). Sin embargo, estos valores para ambos grupos son ligeramente menores a los reportados en estudios previos. Por ejemplo, en población con TB de Sudáfrica, Países Bajos, España, Estados Unidos, México y Brasil se reportan valores de $ABC_{0-24\text{h}}$ de 43 ± 56 a $82.60 \pm 35.5 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ (Ruslami et al. 2010; Weiner et al. 2010; Chigutsa et al. 2015; Medellin-Garibay et al. 2015). El último valor corresponde a una población mexicana con TB, (Medellin-Garibay et al. 2015), siendo hasta el momento el valor de ABC_{0-24} promedio más alto que se ha reportado a nivel mundial. En cuanto a población con TB-DM2, pacientes de los Países Bajos, Estados Unidos y México reportan valores de 49.0 ± 8.1 a 97.52 ± 36.7) (Nijland et al. 2006; Heysell et al. 2013; Medellin-Garibay et al. 2015). Cuando resulta difícil tener un seguimiento por 24 h

de los pacientes se recomienda un mínimo de 6 h para todos los fármacos antituberculosis (Alsultan & Peloquin 2014). Para este tiempo, los valores de $ABC_{0-6h} = 21.6 \pm 16.3$ $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$ detectados en el presente estudio son similares a otros estudios en población de Indonesia, Sudáfrica y Estados Unidos (3.68 a 47.67 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$) (Perlman et al. 2005; Nijland et al. 2006; Chigutsa et al. 2011).

Se ha reportado asociación de $ABC_{0-24h} \leq 4.5$ $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$ con la presencia de micobacterias resistentes a rifamicinas (Weiner et al. 2005). Mientras que niveles mayores de 35.4 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$, se asocia con un incremento en la actividad esterilizante de rifampicina (Chigutsa et al. 2015). En el presente estudio, el 14% (2) de los pacientes del grupo TB presentaron valores de $ABC_{0-24h} < 4.5$ $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$, el 28% (4) reportan valores > 35.4 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$, mientras que el 57% se encuentra dentro de este intervalo. En la población TB-DM2, el 12.5% (2) de los pacientes registraron valores de $ABC_{0-24h} < 4.5$ $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$, el 31% (5) presentan valores > 35.4 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$ y más de la mitad de los pacientes (56.5%) se encuentran dentro de esta intervalo. El 100% de los pacientes del grupo de TB que egresaron como curados (3) y el 66.6% que egresaron como termino de tratamiento, registraron valores de ABC_{0-24h} mayores a 4.5 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$. Solo un paciente (33.4%) de termino de tratamiento reportó un valor de 0.0 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$, por lo que es posible que este paciente pueda presentar una recaída en los próximos meses, esto debido a que no fue verificado por cultivo microbiológico el éxito del tratamiento. Uno de los dos pacientes que presentó valores ABC_{0-24h} menor a 4.5 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$, falleció por TB a los tres meses de tratamiento antituberculosis, el otro paciente solo lleva tres de los seis meses de tratamiento. Con respecto a los pacientes del grupo TB-DM2, el 100% (8) de los que egresaron como curados también presentaron valores de ABC_{0-24h} mayores a 4.5 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$. De los que continúan en tratamiento solo uno presentó valores de ABC_{0-24h} menores a 4.5 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$. Por el momento se reporta una mayor curación en la población TB-DM2, esto orienta a que a pesar de presentarse un retraso en la tiempo de absorción (T_{max}) no se presenta una disminución de la biodisponibilidad (ABC) en este grupo. Sin embargo aun esta pendiente la conclusión del 43% de los casos en las dos poblaciones.

En el grupo de TB, uno de los pacientes en tratamiento presentó un ABC_{0-24h} mas alto que el resto de la población (194.3 mg·h/L), esto debido a presentar su $T_{max} = 24$ h, indicando una disminución en la tasa de absorción intestinal. Sin embargo, el paciente se presento normopeso y sin comorbilidad crónico degenerativas ni toxicomanías, seria necesario un seguimiento para descargar patología gastrointestinal, alteraciones metabólicas o falta de apego al protocolo de estudio. En el grupo de TB-DM2, de igual manera se observó un valor de ABC_{0-24h} mas alto que el resto de la población (172.47 mg·h/L) en un paciente de recaída de 65 años sin tratamiento antidiabético, infrapeso y alcoholismo, el paciente presentó defunción durante el tratamiento a los tres meses.

En cuanto a la asociación de parámetros óptimos farmacocinéticos con la tasa de curación en los pacientes de ambos grupos (11), se observa que a pesar de que los pacientes curados en el grupo TB y TB-DM2 reportaron concentraciones subóptimas de rifampicina sérica, estos alcanzaron la curación en el tiempo de seis o siete meses de tratamiento. En contraste, los valores de ABC_{0-24h} en todos estos pacientes curados fue mayor a 4.5 mg·h/L, sugiriendo una adecuada biodisponibilidad. Sin embargo, para poder asociar la biodisponibilidad con la eficacia terapéutica es recomendable contar con el perfil de susceptibilidad a fármacos antituberculosis de la micobacteria (Chigutsa et al. 2015), ensayo que no se incluyó en este estudio, así como también es crítico incrementar el numero de muestras para poder concluir al respecto. Es importante resaltar que aún cuando, hasta este momento de acuerdo a la plataforma del SINAVE, es mayor los pacientes curados en el grupo de TB-DM2 que el grupo de TB, el 35% de los pacientes de este último grupo aún continua en tratamiento, por lo que el porcentaje de egreso como curados pudiera incrementarse. Lo anterior, debido a que el 60% de dichos pacientes, presentan valores de C_{max} y de ABC_{0-24h} óptimos, los cuales están asociados a un éxito en el tratamiento. Así también, en el grupo de TB, se reportan tres pacientes como termino de tratamiento, es decir, que no se le realizó el cultivo microbiológico para confirmar la negativación de la micobacteria. Considerando que dos de estos tres pacientes, también presentan valores de C_{max} y de ABC_{0-24h} óptimos, y que además no se ha registrado en la plataforma del SINAVE, que estos pacientes hayan sido reingresados por presentar nuevamente síntomas asociados a la TB, pudiera esto sugerir que estos

pacientes se clasifiquen como curados. Por lo que la tasa de curación en el grupo de TB podría ser mayor que los de TB-DM2. Sin embargo, un dato importante, es que el número de pacientes con valores de $C_{max} > 8 \mu\text{g/mL}$ es significativamente mayor ($p < 0.5$) en pacientes del grupo de TB que los de TB-DM.

Diversos estudios indican que el incremento de rifampicina de 600 mg hasta 1200 mg impacta de forma positiva en los niveles de C_{max} , y en la tasa de conversión bacteriológica hasta de 100% en tres meses, sin embargo, se genera una comorbilidad de síndrome pseudogripal (Peloquin 2003; Diacon et al. 2007; Heysell et al. 2010; Alsultan & Peloquin 2014; Machado-Alba et al. 2016; Milstein et al. 2016), lo que ocasiona que algunos pacientes abandonen el tratamiento. Por esta razón, se recomendó mantener la dosis de 600 mg en vez de incrementarla. Recientemente, diversos estudios clínicos (HIGHRIF2 NCT00760149, MAMS-TB-01 trial NCT01785186, RIFATOX ISRCTN55670677) sugieren incrementar la dosis de 600 mg a 900 mg para duplicar la C_{max} , lo que permite alcanzar niveles óptimos terapéuticos, sin efectos tóxicos en el paciente (Milstein et al. 2016). Por lo anterior, este estudio recomienda que se incremente la dosis terapéutica de rifampicina tanto en población con TB y TB-DM2.

6. Conclusión

En el presente estudio se evidencia niveles fármacos sub-óptimos en la población mexicana, similar a lo reportado en otras poblaciones previamente. Mostrando una diferencia significativa en la concentración plasmática entre los grupos TB y TB-DM2. Sin embargo no se evidencia que impacte sobre la tasa de curación. Como limitaciones en este estudio no se cuenta con seguimiento metabólico para de la población TB-DM2, así como un limitado tamaño de muestra. Es necesario integrar más variables para caracterizar a la población tanto en perfil molecular y genético.

Lista Figuras

Figura 1.- Comparación de perfiles farmacocinéticos entre los grupos TB y TB-DM2 posteriores a la ingesta oral de Dotbal cuantificado rifampicina por medio de HPLC.

Figura 2.- Medición de concentración promedio plasmática de rifampicina mediante HPLC en individuos con TB. $C_{\max 0h}$ línea gris, $C_{\max 2.5h}$ línea negra, $C_{\max 6h}$ línea punteada, $C_{\max 24h}$ línea discontinua.

Figura 3.- Medición de concentración promedio plasmática de rifampicina mediante HPLC en individuos con TB-DM2. $C_{\max 0h}$ línea gris, $C_{\max 2.5h}$ línea negra, $C_{\max 6h}$ línea punteada, $C_{\max 24h}$ línea discontinua.

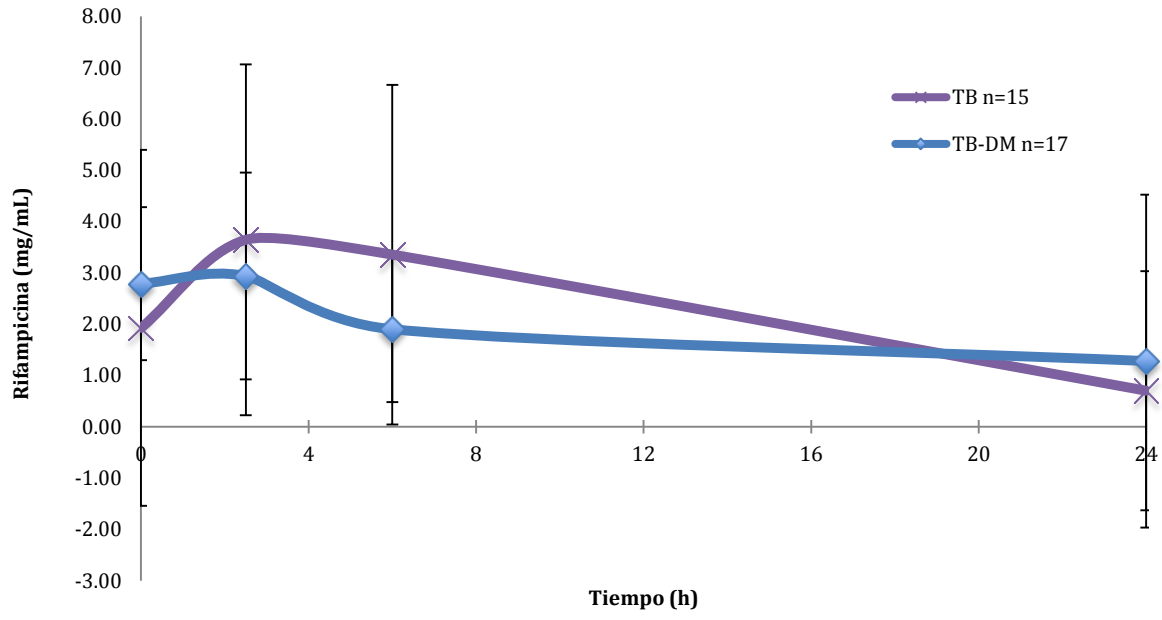


Figura 1.

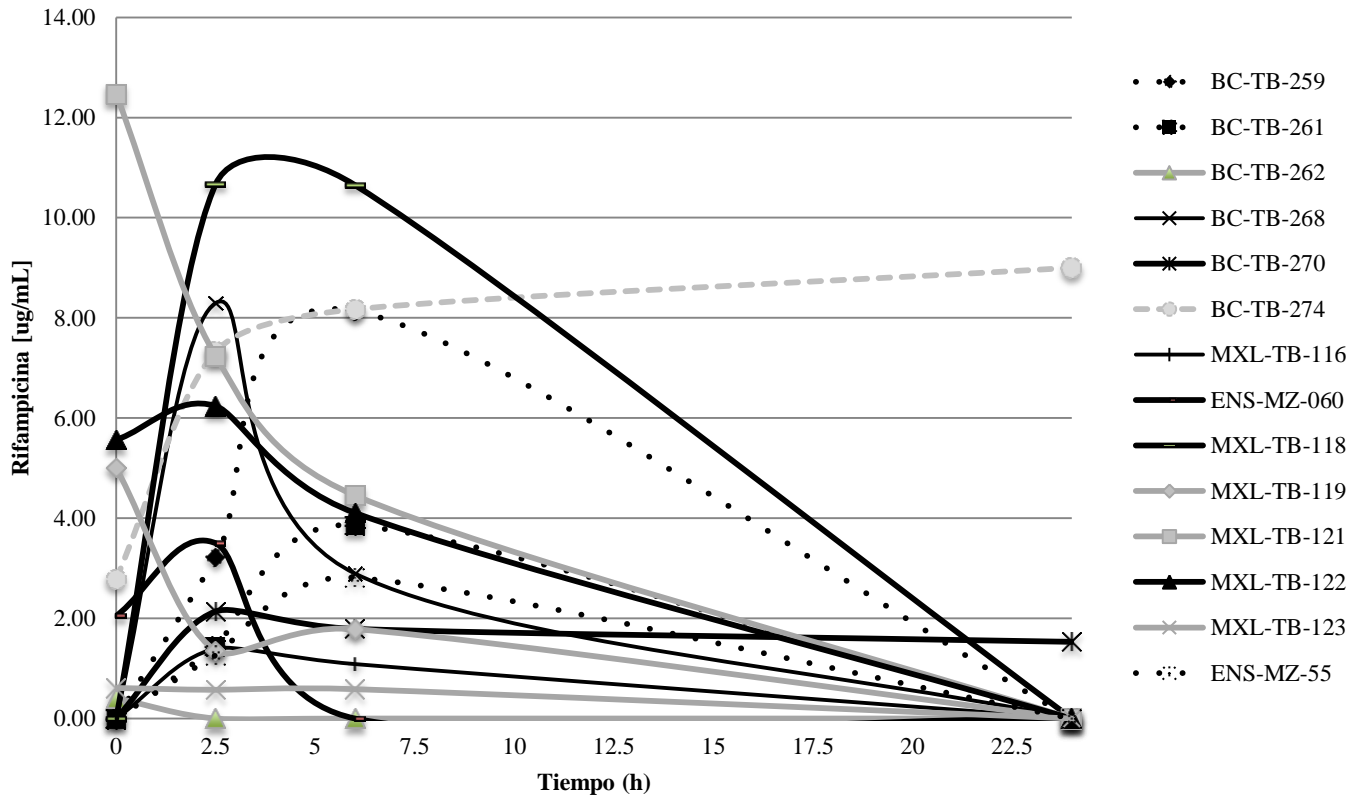


Figura 2.

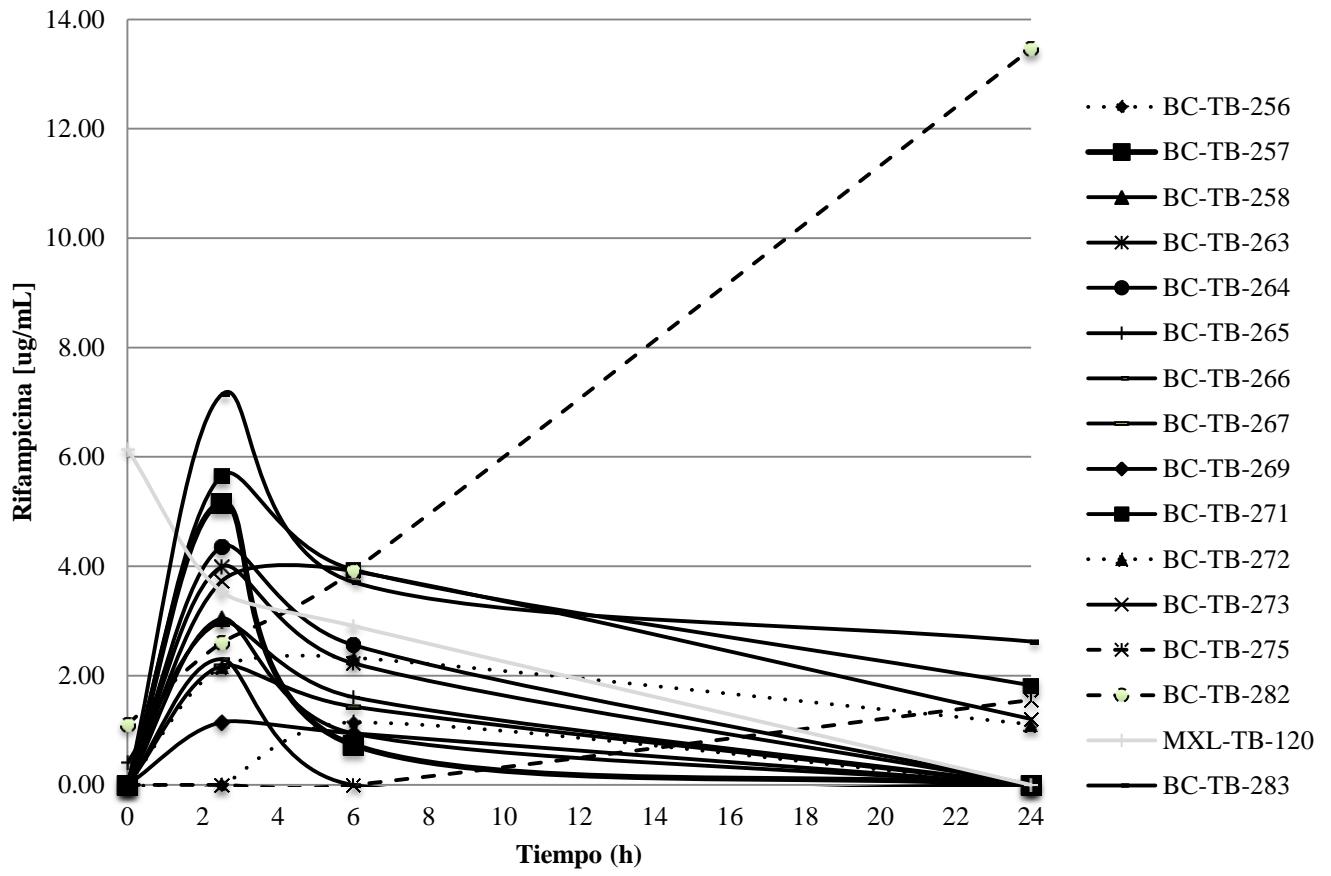


Figura 3.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con tuberculosis (TB), y con el binomio TB - Diabetes mellitus 2 (TB-DM2).

	TB	TB-DM2	<i>P</i>
n (F/M)	14(4/10)	16(4/12)	-
Edad (años)	37.2 ± 14.6	46.6 ± 10.7	0.018*
IMC (Kg/m²)	22.3 ± 4.0	23.6 ± 3.9	0.323
Toxicomanías (n)	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.51	0.669
DM2 (años)	-	6.1 ± 5.8	-

*estadísticamente significativo $P < 0.05$,

n = tamaño de muestra, *F* = Femenino, *M* = Masculino, *IMC* = Índice de Masa Corporal, *Toxicomanías* (drogas, alcohol, tabaco).

Tabla 2. Farmacocinética de rifampicina en los pacientes con tuberculosis (TB) y con el binomio TB -diabetes mellitus 2 (TB-DM2).

	TB (x±ds)	TB-DM2 (x±ds)	P
Dosis de rifampicina (mg/kg de peso)	11.00± 2.6	9.8 ± 2.4	0.21
C_{max} (µg/mL)	5.3 ± 3.8	4.1 ± 3.0	0.37
T_{max} (h)	4.0 ± 6.1	5.6 ± 7.3	0.50
ABC_{0-24h} (mg · h / L)	33.2 ± 49.1	35.8 ± 44.8	0.88
ABC_{0-6h}(mg · h / L)	21.6 ± 16.3	14.3 ± 7.5	0.125
TMR (h)	4.0 ± 3.6	7.1± 6.2	0.15

*estadísticamente significativo $P < 0.05$,

Tabla 3. Parámetros de análisis farmacocinético de rifampicina en pacientes con tuberculosis y tuberculosis-diabetes mellitus tipo 2 y el tipo de egreso.

Grupo	Paciente	Farmacocinética no compartimental				Caso
		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	ABC_{0-24h} ($\text{mg}\cdot\text{h/L}$)	TMR_{0-24h} (h)	
TB	BC-TB-259	8.13	6	23.89	4.58	Termino
	BC-TB-261	3.86	6	11.08	4.63	Termino
	BC-TB-262	0.41	0	0	0	Termino
	BC-TB-268	8.30	2.5	29.96	3.09	Abandono
	BC-TB-270	2.14	2.5	39.43	11.72	Abandono
	BC-TB-274	9.00	24	194.31	13.00	En Tratamiento
	MXL-TB-116	1.40	2.5	6.11	3.59	Curado
	MXL-TB-118	10.67	2.5	50.65	3.79	Curado
	MXL-TB-119	5.01	0	13.45	2.15	Curado
	MXL-TB-121	12.47	0	45.10	2.24	En Tratamiento
	MXL-TB-122	6.24	2.5	32.86	2.74	En Tratamiento
	MXL-TB-123	0.61	0	3.51	2.99	En Tratamiento
	ENS-MZ-060	3.50	2.5	6.94	1.58	Defunción
ENS-MZ-055	2.81	6	8.70	4.48	En Tratamiento	
TB-DM2	BC-TB-256	1.14	6	3.42	6.00	Defunción
	BC-TB-257	5.16	2.5	16.75	2.77	Curado
	BC-TB-258	3.04	2.5	10.77	3.03	Curado
	BC-TB-263	3.99	2.5	15.87	3.36	Abandono
	BC-TB-264	4.36	2.5	17.56	3.39	Curado
	BC-TB-265	2.98	2.5	12.27	3.20	Curado
	BC-TB-266	2.30	2.5	2.88	2.50	En Tratamiento
	BC-TB-267	2.18	2.5	9.04	3.47	En Tratamiento
	BC-TB-269	1.15	2.5	5.10	3.63	Curado
	BC-TB-271	5.65	2.5	75.69	9.11	En Tratamiento
	BC-TB-272	2.33	6	41.52	9.78	Curado
	BC-TB-273	3.73	2.5	64.11	8.45	Curado
	BC-TB-275	1.55	24	18.60	24.00	En Tratamiento
	BC-TB-282	13.46	24	172.47	18.44	Defunción
	BC-TB-283	7.14	2.5	84.88	10.12	En Tratamiento
MXL-TB-120	6.14	0	23.36	2.44	Curado	

Literatura citada

- Alsultan A, Peloquin CA (2014) Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. Drugs **74**, 839-854.
- Chigutsa E, Pasipanodya JG, Visser ME, van Helden PD, Smith PJ, Sirgel FA, Gumbo T, McIlleron H (2015) Impact of nonlinear interactions of pharmacokinetics and MICs on sputum bacillary kill rates as a marker of sterilizing effect in tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother **59**, 38-45.
- Chigutsa E, Visser ME, Swart EC, Denti P, Pushpakom S, Egan D, Holford NHG, Smith PJ, Maartens G, Owen A, McIlleron H (2011) The SLCO1B1 rs4149032 Polymorphism Is Highly Prevalent in South Africans and Is Associated with Reduced Rifampin Concentrations: Dosing Implications. Antimicrobial Agents and Chemotherapy **55**, 4122-4127.
- Diacon AH, Patientia RF, Venter A, van Helden PD, Smith PJ, McIlleron H, Maritz JS, Donald PR (2007) Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. Antimicrob Agents Chemother **51**, 2994-2996.
- Donald PR, Maritz JS, Diacon AH (2011) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. Tuberculosis **91**, 196-207.
- Duangrithi D, Thanachartwet V, Desakorn V, Jittruckthai P, Phojanamongkolkij K, Rienthong S, Chuchottaworn C, Pitisuttithum P (2013) Impact of diabetes mellitus on clinical parameters and treatment outcomes of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Thailand. Int J Clin Pract **67**, 1199-1209.
- Dutertre M, Martin-Blondel G, Marchou B (2017) Rifampicina. EMC - Tratado de Medicina **21**, 1-5.
- Gengiah TN, Botha JH, Soowamber D, Naidoo K, Abdool Karim SS (2014) Low rifampicin concentrations in tuberculosis patients with HIV infection. J Infect Dev Ctries **8**, 987-993.
- Gilbert RE, Cooper ME, Krum H (1998) Drug administration in patients with diabetes mellitus. Safety considerations. Drug Saf **18**, 441-455.
- González-Hernández Y, Sada-Díaz E, Escobar-Gutiérrez A, Muños-Torrico M, Torres-Rojas M (2009) Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: Mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. Rev inst nal enf resp mex **22**, 48-55.
- Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S, Bhagavathy S, Venkatesan P, Sekar L, Mahilmaran A, Ravichandran N, Paramesh P (2004) Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. Antimicrob Agents Chemother **48**, 4473-4475.
- Guzman-Florez JM, López-Briones S (2012) Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Gaceta Médica de México **148**, 381-389.
- Helen McIlleron¹, Peter Wash^{2,†}, André Burger², Jennifer Norman¹, Peter I. Folb³ and Pete Smith (2006) Determinants of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Pharmacokinetics in a Cohort of Tuberculosis Patients. Antimicrob. Agents Chemother. **vol. 50**.
- Heysell SK, Moore JL, Keller SJ, Houpt ER (2010) Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control program, Virginia, USA. Emerg Infect Dis **16**, 1546-1553.

- Heysell SK, Moore JL, Staley D, Dodge D, Houpt ER (2013) Early Therapeutic Drug Monitoring for Isoniazid and Rifampin among Diabetics with Newly Diagnosed Tuberculosis in Virginia, USA. Tuberc Res Treat **2013**, 129723.
- Jeon CY, Murray MB (2008) Diabetes mellitus increase the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observation studies. Plos Medicine **5**.
- Lacie-Murray A, Navarrete FJ (2004) Calidad de control glicémico según la hemoglobina glicosilada vs glicemia en ayunas: análisis en una población urbana y otra rural de diabéticos costarricenses. Acta Medica Costarricense 139-144.
- Leslie Escobar (2016) Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. Revista Médica Clínica Las Condes **27**, 605-614.
- Machado-Alba JE, Erazo-Bravo NJ, Gaviria-Mendoza A, Medina-Morales DA (2016) Síndrome seudogripal en un paciente con terapia antituberculosa. Infectio **20**, 176-179.
- Medellin-Garibay SE, Cortez-Espinosa N, Milan-Segovia RC, Magana-Aquino M, Vargas-Morales JM, Gonzalez-Amaro R, Portales-Perez DP, Romano-Moreno S (2015) Clinical Pharmacokinetics of Rifampin in Patients with Tuberculosis and Type 2 Diabetes Mellitus: Association with Biochemical and Immunological Parameters. Antimicrob Agents Chemother **59**, 7707-7714.
- Milstein M, Lecca L, Peloquin C, Mitchison D, Seung K, Pagano M, Coleman D, Osso E, Coit J, Vargas Vasquez DE, Sanchez Garavito E, Calderon R, Contreras C, Davies G, Mitnick CD (2016) Evaluation of high-dose rifampin in patients with new, smear-positive tuberculosis (HIRIF): study protocol for a randomized controlled trial. BMC Infect Dis **16**, 453.
- Moreno-Exebio L, Grande-Ortiz M (2014) Validación de un método de cromatografía líquida para la determinación de rifampicina en plasma humano. Rev Peru Med Exp Salud Publica **I**, 56-61.
- Niazi AK, Kalra S (2012) Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. J Diabetes Metab Disord **11**, 28.
- Nijland HM, Ruslami R, Stalenhoef JE, Nelwan EJ, Alisjahbana B, Nelwan RH, van der Ven AJ, Danusantoso H, Aarnoutse RE, van Crevel R (2006) Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. Clin Infect Dis **43**, 848-854.
- OMS (2016) Informe mundial sobre la diabetes.
- Peloquin C (2003) What is the 'right' dose of rifampin? Int J Tuberc Lung Dis **7**, 3-5.
- Peloquin CA, Namdar R, Singleton MD, Nix DE (1999) Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. Chest **115**, 12-18.
- Pérez-Navarro LaM, Fuentes-Domínguez F, Morales-Romero J, Zenteno-Cuevas R (2011) Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México. Gaceta Médica de México **147**, 219-225.
- Perlman DC, Segal Y, Rosenkranz S, Rainey PM, Rimmel RP, Salomon N, Hafner R, Peloquin CA, Team ACTG (2005) The clinical pharmacokinetics of rifampin and ethambutol in HIV-infected persons with tuberculosis. Clin Infect Dis **41**, 1638-1647.
- Requena-Méndez A, Davies G, Ardrey A, Jave O, López-Romero SL, Ward SA, Moore DAJ (2012) Pharmacokinetics of Rifampin in Peruvian Tuberculosis Patients with and without Comorbid Diabetes or HIV. Antimicrobial Agents and Chemotherapy **56**, 2357-2363.
- Ruslami R, Nijland HM, Adhiarta IG, Kariadi SH, Alisjahbana B, Aarnoutse RE, van Crevel R (2010) Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with type 2 diabetes. Antimicrob Agents Chemother **54**, 1068-1074.
- Weiner M, Peloquin C, Burman W, Luo CC, Engle M, Prihoda TJ, Mac Kenzie WR, Bliven-Sizemore E, Johnson JL, Vernon A (2010) Effects of tuberculosis, race, and human gene SLCO1B1 polymorphisms on rifampin concentrations. Antimicrob Agents Chemother **54**, 4192-4200.

WHO (2017a) Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update.

WHO (2017b) Global tuberculosis report 2017.

Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S (2010) PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. Comput Methods Programs Biomed **99**, 306-314.