



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central “Doctor Ignacio Morones Prieto”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna

**MONITORIZACIÓN FARMACOLÓGICA Y DESENLACE CLÍNICO EN EL  
TRATAMIENTO DE M. TUBERCULOSIS EN PACIENTES DEL HCIMP.**

**DIEGO SÁNCHEZ DURÁN**

DIRECTOR CLÍNICO  
DR. ARTURO ORTIZ ÁLVAREZ

DIRECTOR METODOLÓGICO  
DRA. SUSANNA EDITH MEDELLÍN GARIBAY





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna  
**MONITORIZACIÓN FARMACOLÓGICA Y DESENLACE CLÍNICO EN EL  
TRATAMIENTO DE M. TUBERCULOSIS EN PACIENTES DEL HCIMP.**

Diego Sánchez Durán

**No. de CVU del CONACYT 830421; Identificador de ORCID 0000-0002-3185-1751**

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Arturo Ortiz Álvarez

**No. de CVU del CONACYT: 353505; Identificador de ORCID 0000-0002-3721-7305**

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

**No. de CVU del CONACYT: 265665; Identificador de ORCID 0000-0002-3962-8474**

SINODALES

Poner aquí grado y nombres completos  
Presidente

Dr. Martín Saldaña Barnard

Poner aquí grado y nombres completos  
Sinodal

Dr. Carlos Olán Uscanga

Poner aquí grado y nombres completos  
Sinodal

Dra. Margarita Isabel Cervantes Rodríguez

Poner aquí grado y nombres completos. Dr. Carlos Manuel Martínez Escanamé Santos

Febrero de 2024



Monitorización farmacológica y desenlace clínico en el tratamiento de M.tuberculosis en pacientes del HCIMP. © 2024 Por Diego Sánchez Durán. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



## RESUMEN

Aún con la reciente introducción de nuevos agentes farmacológicos e intervenciones de monitorización terapéutica, las guías internacionales de manejo para pacientes con infección por *M. tuberculosis* continúan recomendando un esquema fijo de medicamentos antituberculosos y solamente algunas indicaciones precisas para realizar monitorización farmacológica de los mismos. Ha sido documentado que los antituberculosos pueden ser afectados en su absorción por distintos factores, como la interacción entre ellos mismos, variantes genéticas, IMC y comorbilidades. Estos factores suponen un riesgo para el desarrollo de fallas terapéuticas o la aparición de multifármacorresistencias. Al momento, existen pocos estudios que exploren la utilidad de realizar técnicas de monitorización farmacológica, sin haber un estudio en población latinoamericana.

1

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles en pacientes adultos con monitorización terapéutica temprana de antituberculosos, que se encontraban en la fase intensiva del tratamiento, para determinar la asociación entre la presencia de niveles infraterapéuticos con un desenlace compuesto adverso; en pacientes con infección por *M. tuberculosis* en distintos sitios, de la consulta externa de Infectología del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto” entre los años 2013 a 2020.

**Resultados:** Se incluyeron 49 pacientes, de los cuales 15 tuvieron desenlace adverso. Se evaluaron niveles de isoniacida y rifampicina a las 2 y 4 horas posteriores a la toma, edad, sexo, comorbilidades, semanas en fase intensiva, semanas para resolución de síntomas, semanas para negativización y fenotipo acetilador. En el análisis se determinó que existe riesgo aumentado para presentar desenlaces adversos en pacientes que se encontraron con niveles debajo del rango terapéutico con respecto a los que no, en el caso de Isoniacida OR 4.8 ( $p=0.032$ ) y de Rifampicina OR 4.24 ( $p=0.026$ ). Se determinaron modelos de probabilidad para presentarse un desenlace adverso en cada caso.

**Conclusiones:** A pesar de existir indicaciones definidas para realizar monitorización farmacológica temprana en los pacientes tratados para infección por *M. Tuberculosis*, la aplicación temprana de estas técnicas puede ser útil para identificar y reducir fallas terapéuticas o resistencias a los antituberculosos.

---

## ÍNDICE

	Página
Resumen .....	1
Índice .....	2
Lista de cuadros .....	4
Lista de figuras .....	5
Lista de abreviaturas .....	6
Lista de definiciones .....	7
Dedicatorias .....	8
Reconocimientos .....	9
Antecedentes .....	10
Justificación .....	17
Hipótesis .....	18
Objetivos .....	19
Sujetos y métodos .....	20
Análisis estadístico .....	21
Ética .....	26
Resultados .....	22
Discusión .....	27
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación .....	34
Conclusiones .....	37
Bibliografía .....	40

## LISTA DE CUADROS Y TABLAS

	Página
Cuadro 1. Cuadro con variables evaluadas.....	22
Tabla 1. Sitios de Infección por M. tuberculosis en pacientes seleccionados.....	28
Tabla 2. Características antropométricas en pacientes con TB incluidos en el estudio y clasificados según desenlace clínico .....	29
Tabla 3. Análisis Bivariado inicial. Rangos terapéuticos en pacientes con TB incluidos en el estudio, clasificados según rango terapéutico y desenlace clínico.....	30
Tabla 4. Modelos para calcular probabilidad de falla terapéutica de acuerdo a rangos terapéuticos.....	31



## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema de tratamiento para M. tuberculosis susceptible .....	23
Figura 2. Diagrama de selección de pacientes para el protocolo .....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- TB**: Tuberculosis
- OMS**: Organización Mundial de la Salud
- VIH**: Virus de Inmunodeficiencia Humana
- DAHOS**: Departamento de Atención Hospitalaria
- INH**: Isoniacida
- RMP**: Rifampicina
- PZA**: Pirazinamida
- EMT**: Etambutol
- NOM 006**: Norma Oficial Mexicana 006
- TAES**: Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
- DM2**: Diabetes Mellitus tipo 2
- EPA**: Efecto Post Antibiótico
- AUC**: Área Bajo la Curva
- MDR-TB**: Tuberculosis Multifármacorresistente
- TDM**: Monitoreo Terapéutico
- C<sub>max</sub>**: Concentración Máxima
- DCA**: Desenlace Clínico Adverso
- BAAR**: Bacilosc Ácido-Alcohol Resistentes
- HbA1C**: Hemoglobina Glicada
- IMC**: Índice de Masa Corporal

## LISTA DE DEFINICIONES

- Antifímicos:** Medicamentos antituberculosos.
- Contacto:** Persona expuesta a un caso de tuberculosis activa.
- Complejo M. tuberculosis:** Grupo de micobacterias con 95% de DNA homólogo entre sí, conformado por M. Tuberculosis, M. Bovis, M. Africanum, M. Microti y M. canetii.
- Baciloscopía:** Herramienta diagnóstica mediante la cual se determina la presencia de bacterias del complejo M. tuberculosis en un espécimen.
- Tuberculosis extra-pulmonar:** Tuberculosis activa localizada fuera del tórax.
- Tuberculosis Multifarmacorresistente:** M. tuberculosis con resistencia tanto a Isoniacida como a Rifampicina.
- DOTBAL:** Fármaco combinado compuesto por Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol con dosis fijas.
- Biodisponibilidad:** Cantidad de fármaco -en forma activa- que llega a circulación y velocidad a la que accede a esta.
- Índice de Charlson:** Índice validado en 1987, que correlaciona 19 comorbilidades potenciales y edad del paciente con mortalidad a 10 años del paciente.
- Área Bajo la Curva (AUC):** Medida de la cantidad de un fármaco que se encuentra en circulación en un periodo determinado después de administrar una dosis.
- Concentración Máxima (Cmax):** Determina dosificación de un fármaco. Es la mayor concentración en circulación, líquido cefalorraquídeo u órganos, después de administrar una dosis.

## **DEDICATORIAS**

A mi familia (Papá, Mamá, Pablo, José María), Andrea (mi compañera de binomio) y Carmen.

## **RECONOCIMIENTOS**

A mis directores de tesis, Arturo Ortiz y Susanna Medellín, por su paciencia y ayuda.

A mis profesores de la especialidad

A todos mis compañeros de especialidad.

## ANTECEDENTES.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa que continua siendo un problema de salud pública mundial; es indudable el hecho que el complejo *M. tuberculosis* forma parte de la historia humana, acompañando a nuestra especie desde hace aproximadamente 35,000 años (1). Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estiman 9.96 millones de nuevos casos anuales con una incidencia de 116 a 143 casos por 100,000 habitantes y 1.21 millones de muertes en ese mismo periodo, de las cuales, 208,000 fueron en pacientes con infección concomitante con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (2). Se calcula que una cuarta parte de la población mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis pero el riesgo de desarrollar la enfermedad activa a lo largo de la vida va de entre el 5% y el 10%, el cual aumenta en personas inmunodeprimidas, por ejemplo las que viven con el VIH o padecen desnutrición o diabetes, así como los consumidores de tabaco (3). En nuestro país, se tienen alrededor de 19,000 casos nuevos anuales, con 2000 muertes

	Dosis diaria	Dosis por Kg de peso (diariamente)	Dosis intermitente (3 veces por semana)	Dosis por Kg de peso (3 veces por semana)
Isoniazida (INH)	300 mg.	5 mg.	600-800 mg.	15 mg
Rifampicina (RMP)	600 mg.	10 mg.	600 mg.	10 mg
Pirazinamida (PZ)	2000 mg.	25 mg.	2500 mg.	35 mg.
Etambutol (E)	1200 mg.	15-20 mg.	1200 mg.	25 mg.

**Figura 1. Esquema de tratamiento para M.tuberculosis susceptible**

asociadas a sus distintas formas (4). En el Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”, según datos del Departamento de Atención Hospitalaria (DAHOS), del 2015 a 2019 se

diagnosticaron y trataron entre 87 y 153 pacientes por año con infección por tuberculosis en sus distintas formas (5).

El tratamiento combinado para TB ha mejorado drásticamente el pronóstico de los pacientes infectados, desde la introducción de la estreptomina y el ácido para-aminosalicílico en la década de los 50's hasta los avances más recientes. Previo a la disponibilidad de manejo antibiótico, se ha calculado que la tasa de letalidad asociada a pacientes con baciloscopías positivas ascendía al 70% (20% con baciloscopía negativa) en pacientes VIH negativos; 83% y (74% con baciloscopía negativa) para pacientes VIH positivos (6). En la actualidad, la tasa de letalidad es de 14% a nivel global, siendo de hasta 20% en algunos países Africanos y menor al 5% en países con alto desarrollo (1) y alta vigilancia en tratamiento (7) como es el ejemplo de EE.UU. cuya mortalidad se ubica en 0.2 personas por cada 100 mil habitantes (8). En nuestro país, se habla de mortalidad de 1.7 por 100 mil habitantes, con éxito del tratamiento del 84% (4).

A pesar de que se tienen nuevos medicamentos para tratamiento de TB como delamanid y bedaquilina (9), las guías y organismos internacionales continúan proponiendo que la tuberculosis activa sensible a los antibióticos de primera línea, se trate con una combinación estándar de 4 fármacos -Isoniacida (INH), Rifampicina (RMP), Pirazinamida (PZA) y Etambutol (EMT)- durante 2 meses <fase intensiva>, seguido de la administración intermitente 2 fármacos -INH y RMP- por 4 meses <fase de sostén>. Las dosis establecidas por la Norma Oficial Mexicana (NOM) 006 como a continuación se refiere: INH 5 mg/kg, RMP 10 mg/kg, PZA 35 mg/kg, EMT 20 mg/kg. A dicho esquema se le conoce como tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES), el cual tiene tres objetivos principales:

1. Disminuir la población de bacilos.
2. Erradicar bacilos persistentes.
3. Prevenir el desarrollo de farmacorresistencias (10).

El TAES ha demostrado ser muy efectivo con tasas de curación mayores al 80% y menos de 5% de recaídas, siempre que haya adherencia al mismo (11). A pesar de la efectividad del TAES, la tasa de incidencia decae lentamente pero la mortalidad sigue

siendo alta. Existe una amplia variabilidad interindividual en la farmacocinética de los antituberculosos de primera línea y con frecuencia se han observado niveles plasmáticos fuera del margen terapéutico, sobre todo en pacientes coinfectados por VIH, malnutrición, sobrepeso, Diabetes Mellitus 2 (DM2), daño renal o hepático, entre otros (12).

La exposición inadecuada a los fármacos antituberculosos es multifactorial, varía de paciente a paciente e implica el riesgo de baja respuesta al tratamiento (13). Existen varios reportes que han registrado niveles subterapéuticos en alto porcentaje de pacientes que reciben dosis estándares de antituberculosos (14). Aunque las dosis del TAES se basan en el peso corporal, la farmacocinética y los niveles plasmáticos de los medicamentos dependen de otros factores como edad, sexo, formulación farmacéutica, interacciones fármaco-fármaco, adherencia al tratamiento, así como alteraciones fisiopatológicas que afectan la absorción, el metabolismo (polimorfismos genéticos o SNPs) y la eliminación de los fármacos antituberculosos, entre otros (15).

Los pilares de la terapia farmacológica son la RMP y la INH por ser potentes bactericidas, además de la PZA y el ETM que actúan como bacteriostáticos (16,17). Fue posterior al descubrimiento de la Rifampicina en 1966, que se inició la utilización de esquemas combinados para buscar evitar resistencias, lo que revolucionó el manejo de pacientes con TB (18). Actualmente, se sabe que la administración de RMP es primordial en la erradicación de la enfermedad y la prevención de resistencias, al tenerse un efecto óptimo cuando se tienen valores AUC<sub>0-24</sub>/MIC de 24.14 durante al menos 7 días, eliminándose durante este tiempo 0.28 UFC/ml/día. Además, el efecto post antibiótico (EPA) de la RMP es amplio, hasta 5.2 días posteriores a la exposición a 2.0 mg/L durante 7 horas, 12.9 días posterior a 7 mg/L por 2 h y 19.3 días con 14 mg/L en 30 minutos (19).

De todos los fármacos contenidos en el esquema base de manejo para pacientes con TB, la RMP es el que sufre mayor variación en su biodisponibilidad, lo anterior debido a que, además de verse afectada por los factores antes mencionados, también está



influenciada por otros como el pH en el sitio de absorción, variaciones individuales del metabolismo gastrointestinal, variaciones en la función de la p-glicoproteína. Además de los anteriores, se conocen algunos polimorfismos de nucleótido único que pueden condicionar en dos direcciones la absorción y metabolismo de la RMP: Transportadores (SCLO1B1, MDR1), enzimas de metabolismo (CES1, CES2, AADAC), metabolismo de vitamina D (VDR, CYP24A1, CYP27B1) (20). Existen otros determinantes de la farmacocinética de los antituberculosos en pacientes con TB, como lo son la infección concomitante con VIH (39% menor disponibilidad de rifampicina y etambutol), sexo (mujeres con mayor concentración), edad, IMC, tratamiento previo u otros (21).

Se conoce bien que la RMP interactúa con INH en condiciones encontradas en el ácido gástrico (lo cual puede mermar su absorción y biodisponibilidad) formando el compuesto Isocotil Hidrazina, perdiéndose hasta el 30% de RMP (9% de la INH) en el proceso (22). Desde el inicio de su utilización, se teoriza que las fórmulas compuestas con dosis fijas de medicamentos pueden llegar a no ser igual de eficaces que la administración de tabletas individuales de antituberculosos. Agrawal S. y cols. demostraron en 2004, que las combinaciones con dosis fijas de medicamentos exhiben potencialmente la misma bioequivalencia ( $AUC_{0-\infty}$ :  $87.9 \pm 23.7$  mcg.h/ml,  $C_{max}$   $11.5 \pm 2.7$ mcg.h/ml ), al evaluarse vs. dosis individuales en 22 individuos sanos de la India (23). Estudios más recientes, como los realizados por Milán-Segovia y cols. específicamente en nuestra población en 2010, se reporta que algunas de las combinaciones fijas de medicamentos distribuidos en México presentan datos de exposición sistémica fuera de rangos aceptables de área bajo la curva ( $AUC_{0-\infty}$   $68.43 \pm 22.39$  mcg.h/ml,  $C_{max}$   $9.95 \pm 2.66$  mcg.h/ml) (24). Lo anterior concuerda con el estudio realizado en 2014 por Hao L-H en China, que tuvo como hallazgo principal el encontrar parámetros de RMP por debajo de lo aceptable en 3 de 4 formulaciones de medicamentos combinados que se estudiaron (25).

Los datos antes mencionados son de particular importancia, debido a que la poca eficacia o cumplimiento deficiente del tratamiento para TB representan dos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis Multi-

farmacorresistente (MDR-TB) (26). Además del riesgo de contagio a terceros, los casos de MDR-TB constituyen un reto para los sistemas de salud, llegándose a tratar exitosamente solo el 17% de pacientes, con únicamente 48% de efectividad, sin que los números mejoren sustancialmente (27). Lo anterior mencionado, suma cargas financieras importantes para los sistemas de salud, con estudios que mencionan alrededor de \$6700 USD en promedio para el tratamiento y cuidado de un paciente con MDR-TB (\$26,300 con resistencia extendida) y 105 días en promedio de estancia hospitalaria (28).

Una de las acciones recientemente propuestas para evitar la aparición de resistencias y hacer más efectivo el manejo antibiótico de los pacientes con TB es el monitoreo terapéutico (TDM) del tratamiento farmacológico. Actualmente, las guías solo proponen algunos escenarios donde se aconseja considerarlo: pacientes con anomalías gastrointestinales graves, interacciones fármaco-fármaco, pacientes con función renal alterada, infección concomitante por VIH, DM2, bajo tratamiento con fármacos de segunda línea o pacientes con sospecha de mal apego o falta de respuesta al tratamiento (10). Las recomendaciones anteriores no han sido extendidas a otros escenarios clínicos, debido a que la evidencia con TDM es relativamente escasa, con resultados dispares.

En 2010, Heysell y cols. realizaron un estudio retrospectivo en pacientes catalogados con respuesta lenta al tratamiento, con TDM desde el inicio y subsecuente ajuste de dosis. Se identificaron 42 pacientes, de los cuales 52% y 59% tuvieron niveles séricos por debajo de lo esperado para RMP e INH respectivamente; 90% de ellos alcanzaron niveles adecuados de RMP posterior a un ajuste inicial de dosis. La diferencia se observó al encontrar que, posterior al ajuste de dosis, se tuvo un menor tiempo total de tratamiento en los pacientes sometidos a TDM con ajuste de dosis (40 vs 47 semanas en controles sin TDM y ajuste) (29). El mismo grupo encontró, en un estudio subsecuente realizado en 21 pacientes diabéticos que, hasta el 76% de pacientes contaron con niveles por debajo de lo aceptable (2 hr postdosis) para INH y RMP, posterior a lo que se realizó ajuste de dosis, alcanzándose niveles adecuados en 80% de los pacientes, de los cuales el 82% tuvieron baciloscopías negativas en tiempo

menor a los 2 meses (30). Este mismo grupo de estudio realizó un estudio retrospectivo posterior, en el que evaluaron la diferencia en la tasa de conversión de pacientes en quienes se practicó el ajuste de dosis tempranamente en comparación con aquellos en quienes no se llevó a cabo, obteniendo diferencia de 80% de negativización de cultivo para los pacientes intervenidos vs 50% en controles sin ajuste de dosis ( $p=0.004$ ) (31).

Otro estudio por Babalik y cols. de tipo retrospectivo en 20 pacientes con TDM, encontró que el 60% de las mediciones realizadas tuvieron alguna concentración de fármacos por debajo de concentraciones adecuadas, siendo INH (87%) y RMP (67%) las encontradas con mayor frecuencia. Los casos con alteraciones en niveles fueron más proclives a contar con comorbilidades, esputo positivo durante más semanas y albúmina baja (12). Pasipanodya realizó un estudio de seguimiento a 142 pacientes sudafricanos con TB sensible que contaron con monitorización terapéutica al inicio del tratamiento, encontrando que los niveles de AUC de cualquier fármaco por debajo de lo recomendable (PZA  $<363$  mg•h/L, RMP  $\leq 13$  mg•h/L, INH  $\leq 52$  mg.h/L) fueron el principal predictor de desenlaces adversos en el manejo de pacientes -OR 14.14, CI 95,  $p=0.001$ -, con la PZA como el de mayor impacto. El 25% de los pacientes tuvieron desenlace adverso como desenlace compuesto, teniendo 19 con recidiva, 15 muertes y 2 pacientes con falla al tratamiento. Específicamente, en el caso de RMP, el tener AUC  $\leq 13$  mg•h/L se asoció a resultados adversos en el 33% de pacientes vs. 12% en pacientes con AUC  $\geq 13$  mg•h/L, lo que correspondería a factor de protección con RR 0.38 (IC 90  $p=0.001$ ) para presentar un desenlace adverso en población que si contó con nivel adecuado de RMP (32).

La mayoría de las técnicas y modelos de TDM se caracterizan por la toma de dos o más muestras sanguíneas para determinar la concentración de un fármaco, usualmente 2 y 4 horas posteriores a la ingesta, con posterior separación del plasma y determinación de la concentración farmacológica con uso de varios métodos de cromatografía líquida (33), desarrollándose posterior a la medición algunos modelos farmacocinéticos para asegurar concentraciones plasmáticas pico de cada fármaco oral: 3-5 mg/L INH, 8-24 mg/L RMP, 20-50 mg/L PZA y 2-6 mg/L para EMT (16). Con

anterioridad, se evaluaba cada fármaco individualmente, pero recientemente, se han desarrollado métodos analíticos que permiten el análisis de varios fármacos contenidos en el tratamiento de TB, como el validado por Kim H-Y en 2014 en pacientes surcoreanos, que tiene la capacidad de medir hasta 20 concentraciones de fármacos anti-tuberculosos con una sola muestra sanguínea, con la limitante de su costo -600 USD- (34).

En nuestro medio, se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para RMP por parte de Medellín-Garibay y el departamento de infectología del “Hospital Central Ignacio Morones Prieto”, usando análisis de muestras plasmáticas de pacientes con diagnóstico reciente de TB (>80% pulmonar), con determinación de concentraciones plasmáticas de RMP e INH usando cromatografía líquida de alta eficiencia y posterior análisis de modelos compartimentales para obtener datos de Concentración máxima (*C<sub>max</sub>*) y AUC (35). El modelo fue validado con una cohorte de 71 pacientes, demostrando la que la principal influencia para la variabilidad de niveles de RMP en nuestra población está constituida por el peso corporal total, elaborando un esquema de administración inicial de RMP de acuerdo con el peso distinto del propuesto para dosis fijas por la OMS (36).

No existen estudios que comparen directamente el desenlace clínico favorable o desfavorables (Recaída, Muerte, Falla en tratamiento) con la realización de monitorización temprana del tratamiento de pacientes con TB -sin importar el sitio- en población mexicana. Conocer esto, ayudaría a incorporar TDM a los protocolos de manejo, con la posibilidad de mejorar los niveles de fármacos antituberculosos en el paciente y, en consecuencia, su devenir clínico.

## JUSTIFICACIÓN.

La TB -en cualquiera de sus sitios de extensión- continúa siendo un problema sanitario global, causando 1.21 millones de muertes durante el 2019. En nuestro país, se tienen alrededor de 19,000 casos nuevos anuales. Su tratamiento representa un gasto importante para los sistemas de salud, además de haber sido declarado por la OMS, en 1993, como emergencia sanitaria y en 2017 se definieron algunos objetivos concretos para el año 2035, con respecto a 2015:

1. Reducción de absoluta en mortalidad (95%).
2. Reducción de incidencia (90%).
3. Hogares que experimenten costos catastróficos relacionados con la tuberculosis (0%).

En este momento, se sabe que uno de los principales determinantes del éxito en el tratamiento de TB es el adecuado apego y efecto de los antituberculosos, sobre todo RMP, cuya adición al esquema de tratamiento permitió menor tiempo con tratamiento y mayores tasas de curación. El tener un manejo deficiente puede desencadenar la formación de resistencias y aumentar los costos tanto para el paciente y como para los distintos sistemas de salud.

Actualmente, se ha desarrollado y validado un modelo de monitorización terapéutica de fármacos antituberculosos por la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, que es de fácil implementación y tiene un costo menor (<\$600 pesos) al de otros ensayos similares reportados en artículos previos.

Existen pocos ensayos en el mundo que correlacionen variables clínicas con niveles de fármacos antituberculosos. A nuestro saber, en México no existen estudios que exploren este rubro, por lo que representa una oportunidad para conocer la utilidad de la monitorización terapéutica temprana en situaciones no establecidas por las guías, con potenciales ventajas costo-beneficio de la realización de esta intervención.

**Factibilidad:**

Se cuenta con una cohorte de 133 pacientes sometidos a monitorización terapéutica temprana de niveles de rifampicina e isoniacida por la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y el servicio de infectología de nuestro hospital.

## **HIPÓTESIS.**

**Pregunta de investigación:**

En pacientes con infección por *M. tuberculosis* que se encuentran en fase intensiva de tratamiento con DOTBAL. El contar con niveles séricos de antituberculosos por debajo del punto de corte recomendado, ¿aumentará el riesgo de presentar desenlace clínico adverso en comparación a pacientes con niveles séricos de antituberculosos dentro de margen terapéutico?

**Hipótesis de trabajo:**

Los niveles séricos de Rifampicina e Isoniacida fuera de rango terapéutico es un factor de riesgo para desenlace clínico adverso en pacientes en fase intensiva, con relación a aquellos pacientes bajo el mismo esquema de tratamiento y que no hayan mostrado desenlace clínico adverso.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

Evaluar la asociación entre la presencia de niveles séricos de Rifampicina e Isoniacida por debajo del rango terapéutico y la presencia de desenlace clínico adverso (DCA): recaídas, muerte, falla al tratamiento, persistencia de síntomas; en pacientes tratados por el servicio de infectología en el servicio de consulta externa del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

### **Objetivos específicos:**

1. Evaluar la asociación entre la presencia de niveles séricos de Rifampicina por debajo del rango terapéutico y la presencia de desenlace clínico adverso combinado en pacientes tratados por el servicio de infectología en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
2. Evaluar la asociación entre la presencia de niveles séricos de Isoniacida por debajo del rango terapéutico y la presencia de desenlace clínico adverso combinado en pacientes tratados por el servicio de infectología en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
3. Evaluar la asociación entre la presencia de niveles séricos de Rifampicina e Isoniacida por debajo del rango terapéutico y la presencia de desenlace clínico adverso combinado en pacientes tratados por el servicio de infectología en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

### **Objetivos secundarios:**

1. Presencia de eventos adversos relacionados al tratamiento.
2. Duración en semanas del tratamiento con antituberculosos.
3. Tiempo en semanas para negativización de baciloscopia.

## **SUJETOS Y MÉTODOS.**

1. **Diseño del estudio:** Estudio retrospectivo, casos y controles anidado.
2. **Lugar de realización:** Archivo clínico del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
3. **Universo de estudio:** Pacientes adultos con monitorización terapéutica temprana de antituberculosos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
4. **Criterios de Selección:**
  1. **Criterios de Inclusión:**
    - Pacientes de 18 años o más de edad, con diagnóstico de tuberculosis reciente y en fase intensiva de tratamiento que cuenten con monitorización terapéutica de antituberculosos.
    - Hospitalización en sala de medicina interna hombres, medicina mujeres, cirugía hombres, cirugía mujeres, unidad de quemados, ginecología y UCI o Revisión ambulatoria en consulta externa del servicio de infectología.
  2. **Criterios de no Inclusión:**
    - No se incluyeron pacientes embarazadas.
    - Pacientes con reporte de Tuberculosis multifarmacorresistente.
  3. **Criterios de Eliminación:**
    - Pérdida del seguimiento o abandono de tratamiento.

**Tipo de muestreo:** Muestreo Aleatorio Simple



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### Cálculo del tamaño de la muestra:

El cálculo fue basado en la siguiente ecuación (37), usada comúnmente para determinar el tamaño muestral mínimo requerido para comparación de proporciones y obtención de OR superior a 1, ajustada a 2 controles por 1 caso,

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

donde:

w= 2 (OR que se desea estimar)

p1= 66.66% (frecuencia de exposición entre los casos)

p1= 15.78% (frecuencia de exposición entre los controles)

$\alpha$ = 0.05 (seguridad de 95%)

$\beta$ = 0.2 (poder estadístico del 80%)

Valor de OR aproximado a detectar: 2.0

Se obtuvo una **n** o tamaño muestral mínimo de 10 casos con 20 controles.

Método de aleatorización: No aplica

### Análisis estadístico:

Se recolectaron los datos obtenidos de los expedientes en hojas de cálculo usando el software Numbers, posteriormente, utilizando el software " R studio " se realizó un análisis bivariado, utilizando tablas de contingencia con la intención de computar medidas de asociación, usando instrumentos destinados a este fin (razones). Se analizarán las variables usando Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas o dicotómicas. Posterior al análisis bivariado, se continuó con un estudio multivariado.

Se procedió a calcular razones de momios (OR) para las variables de interés

Las variables estudiadas en ambos grupos fueron las siguientes:

<b>Variable principal</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>D e s e n l a c e clínico adverso</b>	Presencia de alguno de los siguientes: Muerte, Recaída, Falla al tratamiento, Persistencia de síntomas	1: Sí 2: No	Numérica	Cualitativa Dicotómica
<b>Variable independiente</b>				
<b>Niveles séricos de antituberculosos por debajo de punto de corte recomendado</b>	Ambos niveles de Rifampicina o Isoniacida por debajo de 8 y 3 mcg/mL respectivamente	1: Sí 2: No	Numérica	Cualitativa Dicotómica
<b>Otras variables de interés</b>				
<b>Niveles séricos de Rifampicina por debajo de punto de corte recomendado</b>	Niveles de Rifampicina por debajo de 8 mcg/mL respectivamente	1: Sí 2: No	Numérica	Cualitativa Dicotómica
<b>Niveles séricos de Isoniacida por debajo de punto de corte recomendado</b>	Niveles de Isoniacida por debajo de 3 mcg/mL	1: Sí 2: No	Numérica	Cualitativa Dicotómica

<b>Edad</b>	Fecha transcurrida desde el nacimiento hasta fecha de inclusión del estudio	18-100	Años	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Fenotipo que lo caracteriza como hombre ó mujer	1:masculino 2:femenino	NA	Cualitativa dicotómica
<b>Peso</b>	Referido por el expediente.	40-200	Kilogramos	Continua
<b>Talla</b>	Altura del paciente	140-230	Centímetros	Continua
<b>IMC</b>	División entre peso y la altura <sup>2</sup>	10-60	Kilogramo/metro <sup>2</sup>	Continua
<b>T i e m p o d e tratamiento de tuberculosis</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de inclusión	0-50	Semanas	Continua
<b>Tiempo para conversión de baciloscopías</b>	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de tuberculosis hasta la fecha de contar con baciloscopías negativas	0-50	Semanas	Continua

<b>Presencia de eventos adversos</b>	Evento adverso asociado al tratamiento de tuberculosis, definido por el médico tratante.	1:Hepático 2:Renal 3: Hematológico 4:Gastrointestinal 5: Cardiovascular 6: Neurológica	NA	Cualitativa Nominal
<b>Comorbilidades</b>	Enfermedades que coexisten	1:Reumatológica 2:Respiratoria 3: Endocrinológica 4:Infectológica, 5: Cardiovascular 6: Neurológica 7:Hematológica 8: Oncológica 9: Gastrointestinal	NA	Cualitativo Nominal
<b>Tiempo para resolución de sintomatología</b>	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta reportarse como asintomático	0-50	Semanas	Continua
<b>Fármacos al ingreso</b>	Tratamiento concomitante al inicio del seguimiento	0: Ninguno: 1: Hipoglucemiantes 2: Anti retrovirales 3: Otros	NA	Cualitativa nominal
<b>Falla al tratamiento</b>	Baciloscopía o cultivo positivos posterior a 5 meses o más después del inicio de tratamiento	1:Sí 2:No	Numérica	Cualitativa Dicotómica

<b>Recaída</b>	Aparición de baciloscopia o cultivo positivos posterior a haber sido declarado libre de enfermedad con 1 ciclo completo de tratamiento	1: Sí 2: No	Numérica	Cualitativa Dicotómica
<b>Defunción</b>	Cese irreversible de todas las funciones vitales	1: Sí 2: No	Numérica	Cualitativa Dicotómica
<b>Persistencia de síntomas</b>	Síntomas persistentes después de 10 semanas de tratamiento antifímico	1: Sí 2: No	Numérica	Cualitativa Dicotómica
<b>Niveles plasmáticos de Isoniazida</b>	Concentración plasmática reportada por el laboratorio	0-100 mcg/mL	Numérica	Continua
<b>Niveles plasmáticos de Rifampicina</b>	Concentración plasmática reportada por el laboratorio	0-100 mcg/mL	Numérica	Continua

## **ÉTICA.**

Se trató de una investigación sin riesgo ya que, únicamente se obtuvo información de los expedientes de los pacientes con seguimiento del 2013 a 2019 con diagnóstico de tuberculosis en el Departamento de Infectología del Hospital Central y bajo monitorización farmacoterapéutica en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas.

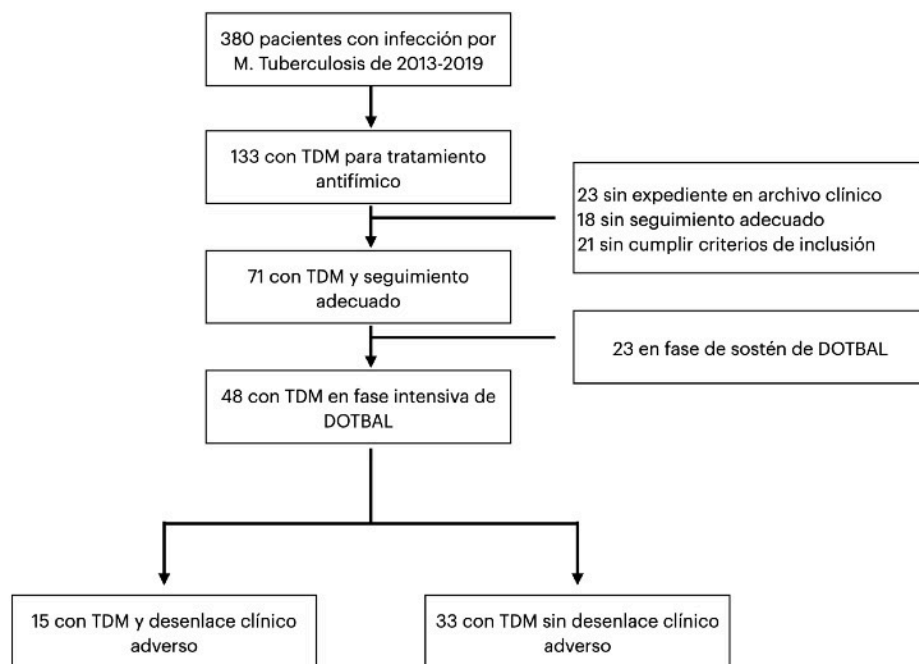
El estudio está acorde y basado en los principios de ética establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en octubre del 2013.

Adicionalmente, siguiendo lo fundamentado en la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de investigación para la salud en seres Humanos publicada en el Diario oficial de la Federación, Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20 y 22, este protocolo fue evaluado y aprobado por el comité académico de Medicina Interna del Hospital Central y la Facultad de Medicina. Se solicitó autorización por parte de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

La información obtenida se mantendrá resguardada y codificada. Para garantizar la confidencialidad de la información, los resultados serán reportados en conjunto, de manera que no será posible identificar individualmente cada uno de los casos. Se solicitó al director del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” autorización para revisión de los expedientes clínicos mediante una carta compromiso de confidencialidad.

## RESULTADOS.

Se identificaron 380 pacientes con diagnóstico de infección por *M. tuberculosis* tratados por el servicio de infectología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de enero de 2019, de los cuales, se obtuvieron 133 registros en quienes fue realizado estudio para TDM. Entre los registros obtenidos, se excluyeron 62 por distintas causas (ver Figura 1) y posteriormente, 23 que se encontraron en fase de sostén al momento de realizar TDM, teniéndose un grupo final de 48 pacientes: 15 sujetos (31.25%) tuvieron DCA vs 33 (68.75%) sin DCA. Dentro del grupo de 15 pacientes con DCA, 12 (80%) se clasificaron en este grupo por contar con reporte de falla al tratamiento, mientras que 3 (20%) más se clasificaron como recaída de la enfermedad. No hubo muertes identificadas en ninguno de los grupos.



**Figura 2. Diagrama de selección de pacientes para el protocolo**

El principal sitio de infección por *M. tuberculosis* fue pulmonar en ambos grupos (53.33% en el grupo con DCA vs. 33.33% en el grupo sin DCA), menor a lo reportado clásicamente en la bibliografía (2), sobre todo en el segundo grupo y posiblemente explicado por tratarse de un hospital de concentración. Los siguientes sitios de

Variable	DCA		p		
	Sí	No			
<i>Variables paramétricas Media± Desviación estándar</i>					
Edad	44 (18.8)	44.7 (17.3)	0.934		
Peso	57.2(14.6)	58.7 (16.8)	0.835		
IMC	22.1 (4.1)	23.4 (5.7)	0.388		
HbA1C	10.8 (1.8)	7.5 (2.3)	0.129		
AUC rifampicina	80.9 (37.8)	96.7 (48.6)	0.261		
Dosis RMP/peso	9.7 (1.9)	11.0 (3.2)	0.125		
Dosis INH/peso	4.9 (0.9)	5.5 (1.6)	0.138		
<i>Variables NO paramétricas Mediana, Rango</i>					
Semanas Fase intensiva	24 (8,72)	8 (8, 52)	<0.001		
Semanas en negativizar BAAR	20 (6,60)	8 (4,8)	<0.001		
Semanas resolución de síntomas	16 (8,52)	8 (4,52)	<0.001		
Índice Charlson	1 (0,8)	0 (0,4)	0.076		
Dosis RMP	600 (450,600)	600 (450,600)	0.114		
Dosis INH	300 (150,300)	300 (225,300)	0.105		
AUC INH	14.57 (7.55, 91.8)	20.59 (5.9, 152.28)	0.586		
<b>Prueba:Chi-cuadrada</b>					
Variable		DCA (n, %)			OR (IC,95%)
		Sí	No	p	
Género	Femenino	12 (46.2)	14 (53.8)	0.107	.
	Masculino	15 (68.2)	7 (31.8)		
DM	Sin DM	24 (60)	16 (40)	0.217	.
	Con DM	3 (37.5)	5 (62.5)		
VIH	Sin VIH	23 (52.3)	21 (47.7)	0.065	.
	Con VIH	4 (100)	0 (0)		
Fenotipo Lento	Rápido/Intermedio	17 (63)	10 (37)	0.221	.
	Lento	10 (47.6)	11 (52.4)		
Fenotipo Rápido	Lento/Intermedio	25 (55.6)	20 (44.4)	0.141	.
	Rápido	2 (66.7)	1 (33.3)		

**Tabla 2. Características antropométricas en pacientes con TB incluidos en el estudio y clasificados según desenlace clínico**



infección más comunes fueron abdominal (13.3 y 21.2%), ganglionar y meníngea (Ver Tabla 1).

Sitio de infección	Con DCA	Sin DCA	Total
Pulmonar	8 (53.33%)	11 (33.33%)	19 (39.58%)
Meníngea	3 (20.0%)	5 (15.15%)	8 (16.66%)
Ganglionar	1 (6.66%)	5 (15.15%)	6 (12.50%)
Abdominal	2 (13.33%)	7 (21.21%)	9 (18.75%)
Otros sitios	1 (6.66%)	5 (15.15%)	6 (12.50%)

**Tabla 1. Sitios de infección por M. tuberculosis en pacientes seleccionados**

Al comparar características demográficas de forma descriptiva, la media en edad entre grupos fue  $44 \pm 18.8$  vs.  $44.7 \pm 17.3$  años en pacientes con y sin DCA, respectivamente; con mayor prevalencia de sexo masculino en el grupo que presentó DCA (68.2 vs 31.8%,  $p=0.107$ ). El IMC no mostró diferencia importante entre ambos grupos, siendo que, como se detalla más adelante, puede traer consigo cambios en la absorción de los fármacos. Entre grupos se encontró prevalencia dispar de las comorbilidades estudiadas y que confieren riesgo para infección por M. tuberculosis (38, 39); 3 pacientes del grupo con DCA (20% del grupo) y en 5 del grupo sin DCA (15.15% del grupo) presentaron DM2 de manera concomitante. En el caso de VIH, se encontró presente en el 26.66% de los pacientes con DCA, mientras ningún paciente en el grupo sin DCA presentó infección por VIH. Cabe destacar, que hubo presencia de otras comorbilidades en 42.1% y 46.6% de pacientes con y sin DCA, respectivamente. La media de índice de Charlson para comorbilidades en el grupo con DCA fue de 1 (0.8) vs 0 (0.4) en el grupo sin DCA. Ninguno de los aspectos tocantes a comorbilidades mostró ser estadísticamente significativo para establecer riesgos en cuanto a su presencia o no. Todos los pacientes con DM2 o VIH contaban con hipoglucemiantes y antirretrovirales orales. El control glucémico fue deficiente en el grupo que presentó DCA, con HbA1C media de 10.80% vs. 7.50%, también sin ser estadísticamente significativa esta diferencia ( $p=0.129$ )

De igual manera, se obtuvieron datos sobre la frecuencia de fenotipos acetiladores, sin encontrarse diferencias importantes entre ambos grupos (Tabla 2). Todos los pacientes tuvieron medias similares al evaluar la dosis de ambos antituberculosos. Solamente fue posible obtener datos con respecto a AUC de RMP, en la cual no se identificaron diferencias que tuvieran relevancia estadística. Se obtuvo significancia estadística para las variables tocantes a semanas en fase intensiva totales, semanas para negativizar el estudio de baciloscopía ácido-alcohol resistente (BAAR) y para resolución de síntomas, siendo mayores en el grupo que tuvo DCA: Semanas en fase intensiva (24 vs 8,  $p < 0.001$ ), semanas en negativizar BAAR (20 vs 8  $p < 0.001$ ), semanas para resolución de síntomas (16 vs 8,  $p < 0.001$ ).

Se obtuvo significancia estadística para las variables tocantes a semanas en fase intensiva totales, semanas para negativizar el estudio de baciloscopía ácido-alcohol resistente (BAAR) y para resolución de síntomas, siendo mayores en el grupo que tuvo DCA: Semanas en fase intensiva (24 vs 8,  $p < 0.001$ ), semanas en negativizar BAAR (20 vs 8  $p < 0.001$ ), semanas para resolución de síntomas (16 vs 8,  $p < 0.001$ ).

En el análisis bivariado inicial (Tabla 3), se identificó mayor proporción de pacientes con cualquiera de los dos fármacos fuera de rango en el grupo con DCA (53.3% para RMP y 80% para INH) en comparación con el grupo sin DCA (21.87% para RMP y 46.87% para INH). Se calculó el OR para presentar DCA en caso de contar con medición de RMP fuera de rango de 4.24 ( $p = 0.026$ , 1.14-15.79; IC 95%) y de igual manera para INH fuera de rango de 4.8 ( $p = 0.032$ , 1.14-20.23; IC 95%). No se encontró diferencia estadística significativa inicial en cuanto a la asociación de DCA y contar con ambos fármacos fuera de rangos terapéuticos ( $p = 0.132$ ).

Prueba:Chi-cuadrada					
Variable		DCA (n, %)			OR (IC,95%)
		Sí	No	p	
RMP (8-24 mcg/mL).	Fuera del rango	8 (53.3)	7 (46.7)	<b>0.026</b>	4.24 (1.14, 15.79)
	Dentro del rango	7 (21.2)	26 (78.8)		
INH (3-6 mcg/mL)	Fuera del rango	12 (44.4)	15 (55.6)	<b>0.032*</b>	4.8 (1.14, 20.23)
	Dentro del rango	3 (14.3)	18 (85.7)		
RMP e INH	Fuera del rango	12 (38.7)	19 (61.3)	0.132*	
	Dentro del rango	3 (17.6)	14 (82.4)		

**Tabla 3. Análisis Bivariado inicial. Rangos terapéuticos en pacientes con TB incluidos en el estudio, clasificados según rango terapéutico y desenlace clínico.**

Posterior a la realización del análisis bivariado, se procedió a la elaboración de modelos de regresión logística para calcular probabilidades de falla terapéutica -o DCA- al contar con los antituberculosos fuera de rangos terapéuticos, de acuerdo con 4 escenarios potenciales:

1. Ambos fármacos fuera de rango terapéutico
2. Rifampicina dentro de rango terapéutico con Isoniacida fuera de rango
3. Isoniacida fuera de rango terapéutico con Rifampicina dentro de rango
4. Ambos fármacos dentro de rango terapéutico

Las probabilidades calculadas de acuerdo con escenarios para DCA en cada grupo fueron de 69, 33, 29 y 8.1%, respectivamente.

En cuanto a la aparición de eventos adversos, se encontraron 2 pacientes en el grupo con DCA (un paciente con neuritis óptica y uno más con toxicidad hepática) y 3 en el grupo sin desenlace adverso (los 3 con toxicidad hepática); todos los pacientes con toxicidad hepática resolvieron el daño una vez retirado y reiniciado el tratamiento antifímico.

Modelo	Contantes		Error	R <sup>2</sup>	p global	p
1		$\alpha=-1.312$	0.426	0.095	0.029	0.002
	RMP (1: Fuera de rango)	$\beta_1= 1.446$	0.67			0.031
Modelo	Contantes		Error	R <sup>2</sup>	p global	p
2		$\alpha=-1.792$	0.624	0.105	0.021	0.004
	INH (1: Fuera de rango)	$\beta_1= 1.569$	0.734			0.033
Modelo	Contantes		Error	R <sup>2</sup>	p global	p
3 (completo)		$\alpha=-2.422$	0.754	0.268	0.006	0.001
	RMP (1: Fuera del rango)	$\beta_1=1.556$	0.729			0.33
	INH (1: Fuera del rango)	$\beta_2= 1.672$	0.783			0.033

**Tabla 4. Modelos para calcular probabilidad de falla terapéutica de acuerdo a rangos terapéuticos.**

## DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en la presente investigación sugieren que, en el estudio descriptivo, se advierte que tanto las semanas para resolver los síntomas, como para negativización de las muestras de BAAR correlacionan con mayor riesgo para presentar DCA, objetivando diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin DCA. También se encontró diferencia significativa en el número de semanas en fase intensiva de tratamiento antifímico, siendo significativamente más prolongado el tiempo en esta fase para el grupo con DCA y relacionado con la conversión de BAAR. Lo anterior, concuerda con el estudio mencionado previamente por Babalik y cols., en el que se encontró también que los pacientes con niveles alterados mostraron mayor tiempo para conversión de muestras de expectoración al compararse vs. controles (7.8 vs 3.3 semanas) (12).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para medidas antropométricas (género, edad, peso, IMC), que previamente han sido identificadas como determinantes para  $C_{max}$  y  $AUC$  tanto de INH como para RMP (34), con ambos grupos teniendo números similares para género, edades e IMC, este último en ambos grupos con media menor a 25 kg/m<sup>2</sup>. Igualmente, aunque se observa mayor número de pacientes con fenotipo NAT2 acetilador rápido en el grupo con DCA, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para ese factor ( $p=0.141$ ), lo que puede hacernos suponer que no existieron diferencias importantes en  $AUC$  de INH, dato que nos fue imposible obtener en la base de datos anterior. Tampoco existieron diferencias entre grupos para  $AUC$  de RMP, que si bien, su media fue menor en el grupo con DCA (80.9 vs 96.7), no fue tampoco significativa y no se encontró por debajo de 52 mcg·h/mL<sup>-1</sup>, como se demostró se relaciona a peor resultado clínico en el estudio conducido por Pasipanodya en 2013 (32).

La población estudiada se compuso de una minoría de pacientes con DM2 e infección por VIH (los 4 pacientes en el grupo con DCA aunque sin diferencia estadísticamente significativa), además de tener comorbilidades similares entre ambos grupos con medidas con índice de Charlson [Charlson 1 en el grupo con DCA, 0 en el grupo sin

DCA;  $p$  0.076]. Lo anterior diferencia a nuestro grupo de los grupos en estudios previos, realizados por el grupo de Heysell (31), cuya población se integró principalmente de pacientes diabéticos y el de Pasypanodya (32) que contó con un 15% de pacientes con infección por VIH. A diferencia de los estudios de los autores mencionados, contamos con marcadores de control de enfermedad claros, con todos nuestros pacientes con infección por VIH concomitante recibiendo fármacos antituberculosos con seronegatividad y control de Hemoglobina Glicada (HbA1C) en todos los pacientes con el diagnóstico de DM2; esto último mostrándose con media de 10.8% en el grupo con DCA, aunque sin  $p$  significativa. Una ventaja adicional en cuanto a la selección de pacientes para nuestro estudio comprende el hecho de haberse tenido distintos sitios de infección por TB sin el antecedente de infección previa, teniendo un panorama más amplio para evaluar la utilidad de TDM de forma temprana. Estudios previos habían incluido solamente o, en su mayoría, pacientes con infección por *M. tuberculosis* pulmonar, algunos de ellos siendo casos de recurrencia de la enfermedad.

Identificamos que, aun tratándose nuestro trabajo de un modelo dicotómico, el cual dividió a los pacientes teniendo en cuenta la concentración plasmática a las 2 y 4 horas posterior a la toma de muestras -sin tener disponible AUC de ambos fármacos-, los pacientes cuyos niveles tanto de RMP y de INH que se encontraron por debajo del corte recomendado tuvieron mayor probabilidad de tener DCA. De manera interesante, se pudo calcular la probabilidad de tener escenarios de DCA dependiendo del fármaco que se encontró fuera de rangos adecuados, siendo del 69% con INH y RMP fuera de rango, en comparación a solo 8.1% en el caso de no tener ninguno fuera de rangos terapéuticos. Los OR obtenidos para DCA en pacientes fuera de rango terapéutico [4.24 en el caso de RMP y 4.8 para INH] fueron considerablemente menos importantes que el encontrado en el estudio mencionado con anterioridad (32), aunque ese OR se obtuvo al evaluar PZA en una población estrictamente monitorizada en un escenario de hospitalización, lo que podría suponer una ventaja para nuestro modelo al ser un escenario de “vida real”.

Dentro de este marco de estudio con infectados con TB, todos nuestros pacientes tuvieron la misma dosis de fármacos antituberculosos y adherencia verificada al

tratamiento con seguimiento adecuado, lo que pondría de manifiesto que existen diferencias entre respuesta clínica marcadas que son independientes de adherencia y posología, que dependen tanto de factores intrínsecos del paciente, como de las potenciales interacciones entre medicamentos al ser ingeridos (14). Lo anterior apoya la realización de TDM tempranamente en el seguimiento de los pacientes, al haberse identificado estos riesgos potenciales en nuestra población para identificar individuos en riesgo de falla terapéutica o para el desarrollo de multifarmacorresistencias, a pesar de contarse con dosis y seguimiento apropiados.

Aunque se ha descrito que hasta el 80% de pacientes que se encuentran en la fase intensiva de manejo con TAES pueden desarrollar algún tipo de toxicidad relacionada al tratamiento (40), en nuestra cohorte la detectamos solamente 6.6% en el grupo con DCA y 9% en el grupo sin DCA, esto sin contar un paciente con neuritis óptica que no se relacionó a INH o RMP; entre los pacientes con toxicidad hepática, se tuvieron niveles entre 1.6 y 10.8 mcg/mL de INH en el grupo sin DCA y de 1.4 mcg/mL en la paciente del grupo con DCA, aunado a que los 4 pacientes tuvieron la misma dosis inicial de DOTBAL, restándole importancia al nivel sérico medido de antituberculosos y posiblemente relacionado a algunos factores de riesgo propios del paciente, como previamente había sido documentado (41, 42).

## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.**

Una de las limitantes principales de nuestro estudio fue el haber sido diseñado con un tipo retrospectivo, además de no haber podido seleccionar la cohorte previo al estudio. Hubo considerable cantidad de pacientes que fueron eliminados debido a no contar con seguimiento adecuado, por lo que nuestro poder estadístico alcanzado se vio comprometido al 80%, sin haberse alcanzado el número necesario para tenerse 90%. Nuestro estudio dicotomizó a los pacientes de acuerdo a si se encontraron dentro de niveles terapéuticos aceptables de fármacos o no, lo cual puede ser criticable debido a que estos cortes están pre establecidos y necesitan mayor validación.

(Al momento de realizar el estudio) -1 año y medio que se hace- No tuvimos niveles detallados de los niveles de PZA, lo cual pudiese ser de interés para evaluarlo en un modelo combinado con los fármacos que estudiamos, a su vez que en estudios previos se ha demostrado el aumento de riesgo para fallas terapéuticas cuando se encuentra fuera de rangos terapéuticos y puede comportarse de manera modificada al estar en combinación con INH y RMP. No tuvimos tampoco estimaciones de todos los pacientes de AUC para INH, que refleja de mejor manera el comportamiento sérico de esta, pese a que no encontramos significancia estadística para diferencias en AUC de RMP.

## **CONCLUSIONES.**

Aun cuando existen indicaciones precisas para realizar TDM en pacientes con infección por *M. tuberculosis* en los lineamientos de trabajo, la aplicación temprana de estas técnicas puede ser de ayuda para identificar e intentar reducir los riesgos para desenlaces adversos en estos pacientes. Pudimos identificar diferencias para presentarse DCA en los pacientes que no contaron con niveles adecuados, por lo que un ensayo oportuno que determine los niveles terapéuticos de cada paciente puede ser costo-beneficio.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2005;1(1):e5
2. WHO. Global tuberculosis report 2020. Oct 14, 2020. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (accesado en Octubre 20, 2020).
3. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modeling. *PLoS Med* 2016; 13: e1002152
4. CENAPRECE. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades
5. Base de datos interna DAHOS. Departamento de Atención Hospitalaria, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”



6. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2011;6(4): E17601.
7. De Souza R, Nerv J, Rasella D, et al. Family health and conditional cash transfer in Brazil and its effect on tuberculosis mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22: 1300-06
8. Beavers SF, Pascopella L, Davidow AL, et al. Tuberculosis Mortality in the United States: Epidemiology and Prevention Opportunities. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15(6):683-692.
9. Zulma AI, Gillespie SH, Hoelscher M, et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 327-40.
10. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e195.
11. Martinez-Medina MA. Efecto del tratamiento acordado estrictamente supervisado (TAES) sobre la adherencia y la tasa de curación de la tuberculosis pulmonar. *Gac. Med. Mex* 2004; 140: 1-6.
12. Babalik A, Mannix S, Francis D, Menzies D. Therapeutic drug monitoring in the treatment of active tuberculosis. *Can Respir J*. 2011;(4):225-229
13. Tostmann, A., et al., Pharmacokinetics of first-line tuberculosis drugs in Tanzanian patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013. **57**(7): p. 3208-13.
14. Um SW., Lee SW., Kwon SY., et al. Serum concentrations of anti-tuberculosis drugs and determinants of their serum levels. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:972-978.
15. Milán-Segovia RC, Domínguez Ramírez A M, Jung-Cook H, et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed dose combination formulation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1454-1460.
16. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs* 2002;62:2169e83.
17. Donald, P.R., et al., The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. *Clin Infect Dis*, 2004. **39**(10): p. 1425-30.
18. Maggi N., Pasqualucci C, Ballotta R, Sensi P. Rifampicin: A new orally active rifamycin. *Chemotherapy* 1966; 11:285-292
19. Gumbo T, Louie A, DeZiel MR, Liu W, Parsons LM, Salfinger M, Drusano GL. Concentration-dependent mycobacterium tuberculosis killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:3781-3788
20. Thomas L, Sekhar Miraj S, Surulivelrajan M, Varma M, Sanju CSV, Rao M. Influence of Single Nucleotide Polymorphisms on Rifampin Pharmacokinetics in Tuberculosis Patients. *Antibiotics (BASEL)*. 2020;9(6):307
21. McIlleron H, Wash P, Burger A, Norman J, Folb PI, Smith P. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1170-1177
22. Prasad B, Bhutani H, Singh S. Study of the interaction between rifampentine and isoniazid under acid conditions. *J Pharm Biomed Anal*. 2006; 41:1438-1441

23. Agrawal S, Singh I, Kaur KJ, et al. Comparative bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from a four drug fixed combination with separate formulations at the same dose levels. *Int J Pharm.* 2004;276:41-49
24. Milán-Segovia RC, Domínguez Ramírez A M, Jung-Cook H, et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed dose combination formulation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:1454-1460.
25. Hao LH, Guo SC, Liu CC, et al. Comparative bioavailability of rifampicin and isoniazid in fixed-dose combinations and single-drug formulations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(12):1505-1512
26. Millard J, Ugarte-Gil C, Moore DA. Multidrug resistant tuberculosis. *BMJ.* 2015 Feb 26;350:h882.
27. Günther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges. *Clin Med(Lond).* 2014 Jun;14(3):279-85
28. Pooran A, Pieterse E, Davids M, et al. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? *PLoS One* 2013;8:e54587
29. Heysell SK, Moore JL, Keller SJ, Houpt ER. Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control program, Virginia, USA. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(10):1546-1553
30. Heysell SK, Moore JL, Staley D, Dodge D, Houpt ER. Early Therapeutic Drug Monitoring for Isoniazid and Rifampin among Diabetics with Newly Diagnosed Tuberculosis in Virginia, USA. *Tuberc Res Treat.* 2013;2013:129723
31. Alkabab, Y., Keller, S., Dodge, D. *et al.* Early interventions for diabetes related tuberculosis associate with hastened sputum microbiological clearance in Virginia, USA. *BMC Infect Dis.* 2017; 17,125
32. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1464-1473
33. Maguis-Escurra C, van der Boogaard J, Ijdema D, Boeree M, Aarnoutse R. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):83-86
34. Kim HJ, Seo KA, Kim HM, et al. Simple and accurate quantitative analysis of 20 anti-tuberculosis drugs in human plasma using liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2015;102:9-16
35. Huerta-García AP, Medellín-Garibay SE, Salazar-González RA, et al. Anthropometric and Genetic Factors Associated With the Exposure of Rifampicin and Isoniazid in Mexican Patients With Tuberculosis. *Ther Drug Monit.* 2019;41(5):648-656.
36. Medellín-Garibay SE, Huerta-García AP, Rodríguez-Báez AS, et al. A population approach of rifampicin pharmacogenetics and pharmacokinetics in Mexican patients with tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2020;124:101982.
37. Pértega-Díaz S, Pita-Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cad Aten Primaria.* 2002;9:148-150
38. Narasimhan P, Wood J, Macintyre C.R., Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med.* 2013;2013:828939.
39. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F., et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2.3 million patients with tuberculosis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(4):e448-e460.

40. Arbex MA., Varella M de C., Siqueira HR., et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 626-40
41. Sekaggya-Wiltshire C., Von Braun A., Scherrer A.U., et al. Anti-TB drug concentrations and drug-associated toxicities among TB/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1172-1177.
42. Tweed CD., Crook AM., Amukoye El., et al. Toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study. *BMC Infectious Diseases* 2018; 18: 317