



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

gea
hospital

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

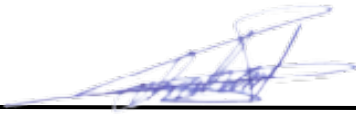
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“Plan de manejo de riesgos de rifampicina que se utiliza en el hospital Gea González”

Alumno: Duran Ruiz Brandon Osvaldo 2182031583

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Periodo: 13 de febrero de 2023 al 13 de agosto de 2023



Asesor Interno:

Dr. Abraham Faustino Vega

Departamento de Sistemas Biológicos

900028



Asesor Externo:

Mtra. Lucia Guadalupe Alcántara Acevedo

Jefa del departamento de Farmacia Intrahospitalaria

12292757

Índice

Agradecimientos	5
Resumen	6
Introducción	7
Objetivo general	8
Objetivos específicos	8
Material y métodos.....	8
Antecedentes	9
Rifampicina	10
Mecanismo de acción	11
Farmacocinética.....	11
Posología.....	12
Toxicidad y efectos adversos	13
Consideraciones	13
Polimorfismo	13
Desnutrición	14
Infección por VIH	14
Insuficiencia hepática	14
Insuficiencia renal	14
Dotbal S (rifampicina e isoniazida) y Dotbal (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y clorhidrato de etambutol)	15
Mecanismo de acción	15
• Isoniazida	15
• Pirazinamida	15
• Etambutol	15
Farmacocinética.....	16
• Isoniazida	16
• Pirazinamida	16
• Etambutol	16
Posología.....	17
Toxicidad y efectos adversos	17
Consideraciones	17
Insuficiencia renal	17

• Pirazinamida	17
• Etambutol	18
• Isoniazida	18
Insuficiencia hepática	18
• Pirazinamida	18
• Etambutol	18
• Isoniazida	18
Infección por VIH	18
• Pirazinamida	18
• Etambutol	19
• Isoniazida	19
Interacciones con medicamentos	19
• Etambutol	19
• Isoniazida	20
• Rifampicina	20
Plan de manejo de riesgos rifampicina, dotbal y dotbal s	24
Discusión	32
Conclusión	33
Referencias bibliográficas	34

Agradecimientos

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión del Doctor Abraham Faustino Vega y la Maestra Lucía Guadalupe Alcántara Acevedo a quienes agradezco por su tiempo, experiencia y conocimiento para poder elaborar esta investigación de la mejor manera, también agradezco al Químico Farmacéutico Biólogo Eduardo López Escamilla por compartir su conocimiento y experiencia en el área de farmacia intrahospitalaria.

También agradezco al área de enseñanza del Hospital Dr. Manuel Gea González por permitirme realizar mi servicio social en sus instalaciones y por brindarnos las herramientas necesarias para el desarrollo de nuestro conocimiento y crecimiento académico.

Por último, agradezco aquellas personas que directa o indirectamente participaron en la realización de esta investigación.

Resumen

En la actualidad los errores de medicación, se consideran un problema de salud, pues los resultados de dichos eventos pueden conducir a situaciones de mortalidad importante en los pacientes, existen algunas consecuencias graves como la muerte y cada vez se han vuelto más comunes, por lo que es importante tener un buen sistema de farmacovigilancia que tenga estrategias y herramientas que permitan detectar errores por ejemplo, un plan de manejo de riesgos permite tener un control en los pacientes que tengan prescrito un medicamento en concreto, lo cual facilita la detección de reacciones adversas, interacciones medicamento-medicamento, posología, con tradiciones etc. y así prevenir problemas potenciales que afecten la salud del paciente.

Por lo que es importante que instituciones cuenten con estas estrategias que faciliten información acerca del medicamento y evitar los efectos adversos o posibles reacciones con otros medicamentos, en el caso de la rifampicina toma mayor impacto ya que al ser un antimicrobiano de amplio espectro el mal uso puede generar resistencia al antibiótico, por lo que es necesario tener en cuenta la posología para realizar un buen uso del medicamento, esta información se sintetizó en tablas para elaborar un plan de manejo de riesgo (PMR) como método de prevención de posibles reacciones adversas.

Introducción

Un plan de manejo de riesgos (PMR) es un conjunto de estrategias y acciones destinadas para minimizar los riesgos asociados con el uso de medicamentos. Estos riesgos pueden incluir efectos secundarios, interacciones medicamentosas y errores de dosificación (Vermeer *et al.*, 2014).

El PMR puede incluir medidas como dar instrucciones al paciente sobre cómo tomar sus medicamentos de manera segura, la monitorización regular de los pacientes para detectar problemas potenciales y la implementación de protocolos para prevenir errores de dosificación. Además, el PMR también puede incluir la implementación de sistemas de seguimiento de medicamentos para detectar y corregir problemas de seguridad en un sistema de atención médica (Frau *et al.*, 2010). Esto es de gran ayuda debido a que los errores en la medicación son comunes además estos pueden provocar la muerte (Carver N *et al.*, 2022)

Tal es el caso de la rifampicina que es un antibiótico de la clase de las rifamicinas que se utiliza para tratar una amplia variedad de infecciones bacterianas, incluyen la tuberculosis, meningitis y sepsis. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas en las bacterias, lo que las mata y ayuda a prevenir la propagación de la infección. La rifampicina puede presentar efectos adversos, contradicciones e interacciones medicamento-medicamento, por lo que se debe llevar a cabo una revisión de los pacientes que tomen este medicamento (Beloor Suresh *et al.*, 2022).

Objetivo general

Elaborar un plan de manejo de riesgos del uso de rifampicina y así prevenir problemas potenciales que afecten la salud del paciente.

Objetivos específicos

- Realizar una investigación bibliográfica en revistas científicas, bases de datos y libros relacionada con la rifampicina.
- Realizar un plan de manejo de riesgos de rifampicina.
- Realizar un seguimiento farmacoterapéutico en pacientes del hospital Gea González y en caso de existir prescripción con rifampicina en sus diferentes presentaciones realizar un monitoreo detallado con base en el plan de manejo de riesgos.

Material y métodos

Se realizará una investigación en artículos científicos y base de datos en busca de información concreta y de utilidad acerca de rifampicina, etambutol, isoniacida y pirazinamida, para abordar los riesgos que pueden ocasionar dichos medicamentos, con el fin de elaborar un plan de manejo de riesgos que abarcara las reacciones adversas más comunes, interacciones entre medicamentos que se utilizan en el Hospital Gea González y el ajuste de dosis en poblaciones especiales, con la intención de tener un sistema más eficiente de farmacovigilancia y minimizar los riesgos que existen en el uso de estos medicamentos

Antecedentes

Los errores en la medicación son situaciones en las que un paciente recibe una dosis o un medicamento incorrectos, ya sea por error del médico, el farmacéutico o el paciente mismo. Estos errores pueden ser graves y poner en peligro la vida del paciente, o pueden ser menores y no tener consecuencias graves.

A partir del informe del Instituto de Medicina '*Errar es humano: construir un sistema de salud más seguro*' se generó el movimiento de seguridad del paciente al informar que hasta 98,000 muertes se debieron a medicamentos y al menos algunas de ellas podrían haberse evitado.

Por otra parte, en marzo de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una iniciativa global para desarrollar enfoques para reducir los daños graves y prevenibles de la medicación en todos los países.

Es importante mencionar que no todos los daños causados por errores de medicación se pueden prevenir. Sin embargo, la distinción entre daños prevenibles y no prevenibles es de suma importancia, ya que proporciona una indicación de dónde invertir mejor los recursos limitados para mejorar la atención médica a fin de obtener el mayor beneficio para el paciente (Hodkinson *et al.*, 2020).

Los errores de medicación ocurren en diversas situaciones un ejemplo son las transiciones asistenciales que pueden definirse como cambios en el nivel, la ubicación o los proveedores de atención a medida que los pacientes se mueven dentro del sistema de atención médica, las transiciones asistenciales ponen a los pacientes en riesgo de resultados adversos, incluidos errores de medicación (ME), resultados de pruebas perdidos y eventos adversos, incluida la readmisión hospitalaria. Es por ello que los desafíos de seguridad en el uso de los medicamentos comienzan desde el momento de la admisión al hospital hasta el alta hospitalaria (Alqenae *et al.*, 2020).

Por lo que una de las estrategias para promover la seguridad del paciente en las transiciones asistenciales es la conciliación de medicamentos (RM), que es

realizada por el farmacéutico **al alta hospitalaria del paciente**, ya que, aproximadamente dos de cada cinco pacientes presentan discrepancias en su medicación, prescripciones inapropiadas y dificultades en el suministro de medicamentos lo cual puede desencadenar posibles eventos adversos. Para reducir los errores en la medicación, es importante que los médicos, los farmacéuticos y los pacientes trabajen juntos para asegurar que se recete, se dosifique y se administre el medicamento de manera adecuada (Fernandes *et al.*, 2020).

Es importante mencionar que estas estrategias para minimizar los eventos adversos por la medicación sirven como recopilación de información para realizar un plan de manejo de riesgos el cual incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas por tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos (Beninger, 2018). Es por ello que se ha decidido utilizar estas estrategias para transformarlas en herramientas útiles en el Hospital General Gea González que favorezcan el debido uso de los medicamentos con los que disponen como lo es la Rifampicina.

Rifampicina

La rifampicina es un antibiótico de amplio espectro que se utiliza para tratar varias enfermedades infecciosas causadas por bacterias, incluyendo la tuberculosis, la lepra y algunas infecciones bacterianas de la piel y el tracto respiratorio. También se puede usar en combinación con otros medicamentos para tratar infecciones bacterianas más complejas. En el Hospital Gea González la rifampicina existe en diferentes presentaciones como tabletas o capsulas de rifampicina, rifampicina en combinación con isoniazida, pirazinamida y etambutol (Dotbal) y rifampicina con isoniazida (Dotbal-S), por lo que de igual manera en este proyecto se desarrollarán los respectivos planes de manejo de riesgos de estos medicamentos.

La rifampicina se introdujo por primera vez en uso clínico en 1968 y sigue siendo un fármaco clave para el tratamiento de la tuberculosis causada por bacilos susceptibles a ella, además es utilizada para la profilaxis después de la exposición a *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae*, y como agente adyuvante para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas profundas (Boeree *et al.*, 2015).

Mecanismo de acción

De acuerdo con diferentes estudios se cree que la rifampicina inhibe la ARN polimerasa dependiente del ADN bacteriano, ya sea bloqueando estéricamente la ruta del ARN en elongación en el extremo 5' debido a la unión del fármaco en la subunidad de la polimerasa en lo profundo del canal de ADN/ARN, lo que facilita el bloqueo directo del ARN en alargamiento o por otra parte disminuyendo la afinidad de RNAP por las transcripciones cortas de ARN. Inhibe específicamente el RNAP microbiano, deteniendo la síntesis de ARN adicional (Campbell *et al.*, 2001; McClure, 1978).

Farmacocinética

Después de la administración oral, la rifampicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal casi por completo. Una dosis única de 600 mg de rifampicina produce una concentración sérica máxima de 10 µg/ml alrededor de las 2 h. Es importante tomar en cuenta el pH gástrico en el proceso de absorción ya que la acidificación del jugo gástrico con histamina da como resultado concentraciones séricas dos veces más altas que las observadas después de la alcalinización con bicarbonato de sodio (Acocella, 1978; George, 2020). También se ha demostrado que las concentraciones séricas disminuyen cuando la administración se hace después del consumo con alimentos, por lo que es recomendable que se administre en ayunas (Donald *et al.*, 2011)

Una vez que se administra la vida media plasmática de la rifampicina para la dosis de 600 mg es de alrededor de 2,5 h, con la administración repetida, después de dosis consecutivas de 10 mg/kg se ha observado una disminución en la vida media y las concentraciones séricas tienen valores generalmente inferiores a los observados después de la primera dosis.

Después de la absorción, alrededor del 60% al 90% de rifampicina se une a las proteínas plasmáticas y se distribuye por todo el cuerpo y se alcanzan concentraciones eficaces del fármaco en la mayoría de los órganos y fluidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo y la leche materna (George, 2020).

Una vez que es distribuida la rifampicina es metabolizada en el hígado por las esterasas hepáticas convirtiéndola en desacetil rifampicina el cual también tiene actividad microbiana, aunque menor que la rifampicina. Tanto la rifampicina como el metabolito experimentan excreción biliar, solo un 17% de la rifampicina es recuperada sin cambios en la orina. Aunque la capacidad del hígado para metabolizar y excretar rifampicina es limitada, se saturará después de una dosis de entre 300 y 450 mg; en este punto aumenta la excreción de rifampicina en la orina (Donald *et al.*, 2011; Abulfathi *et al.*, 2019).

Posología

La rifampicina se administra en una dosis relativamente baja de 600 mg alrededor de 8 a 12 mg/kg de peso corporal (Abulfathi *et al.*, 2019).

Esta dosis se ha mantenido sin cambios desde principios de la década de 1970, sin embargo, se ha sugerido el cambio de esta dosis para mejorar la actividad bactericida y acortar el tratamiento sin aumentar las reacciones adversas o los porcentajes de recaída, también para evaluar la erradicación de la tuberculosis persistente y lograr efectos permanentes. Ya que diversos estudios han demostrado que la dosis estándar de 600 mg es subóptima, por lo que se sugiere un cambio en la dosis de máximo 800 mg por día (Grobbelaar *et al.*, 2019).

Se han iniciado estudios de actividad bactericida temprana (EBA) y ensayos clínicos de mayor duración para evaluar si el aumento de la dosis de rifampicina acortará el tratamiento sin el riesgo de reacciones adversas o aumentando el porcentaje de recaídas. Esto podría ser beneficioso ya que, al disminuir los períodos de tratamiento, aumentan el cumplimiento del tratamiento por parte de paciente y la aparición de resistencia a los medicamentos puede reducirse al mismo tiempo, pero también el uso de dosis altas también puede tratar mutaciones fenotípicas que causan resistencia a la rifampicina de nivel bajo (Grobbelaar *et al.*, 2019).

Toxicidad y efectos adversos

La rifampicina ocasionalmente causa una interferencia dependiente de la dosis con la captación de bilirrubina, lo que resulta en hiperbilirrubinemia no conjugada subclínica o ictericia sin daño hepatocelular. Esto puede ser transitorio y ocurrir temprano en el tratamiento o en algunos individuos con enfermedad hepática preexistente. Sin embargo, en ocasiones, la rifampicina puede causar lesión hepatocelular y potenciar la hepatotoxicidad de otros medicamentos. (Abulfathi *et al.*, 2019; Saukkonen *et al.*, 2006).

Los efectos adversos asociados con la administración de rifampicina incluyen efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), efectos en el sistema nervioso central (dolor de cabeza, fiebre), efectos dermatológicos (erupción cutánea, picazón, sofocos), efectos hematológicos (trombocitopenia, neutropenia y anemia hemolítica aguda).), y toxicidad pulmonar, puede ocurrir prurito (con o sin exantema) shock, nefritis intersticial aguda o insuficiencia renal aguda, puede desencadenar una erupción medicamentosa con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos (DRESS), una reacción de hipersensibilidad retardada (Grosset & Leventis, 1983; Kim *et al.*, 2014; Saukkonen *et al.*, 2006; Ye *et al.*, 2017).

Consideraciones

Polimorfismo

El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de los genes que codifican los transportadores de entrada o salida de rifampicina hacia el hígado o la bilis, respectivamente por lo que se requiere dosis mayores en pacientes con polimorfismo. Además, se ha asociado que en pacientes con tuberculosis con genotipificación de la enzima CYP3A4, la enzima CYP2C9 y la enzima CYP2C19 tienen más probabilidades de sufrir daño hepático (Chigutsa *et al.*, 2011; Su *et al.*, 2021).

Desnutrición

La desnutrición puede provocar un cambio en las concentraciones plasmáticas de rifampicina. Un Índice de Masa Corporal bajo, combinado con una absorción normal puede hacer que los pacientes reciban dosis mg/kg relativamente más altos en el intervalo de dosis y posteriormente, concentraciones plasmáticas más altas. Por otra parte, la desnutrición puede ir acompañada de concentraciones bajas de proteínas plasmáticas que dan como resultado concentraciones plasmáticas más altas de rifampicina libre (Abulfathi *et al.*, 2019).

Infección por VIH

Existen estudios y reportes de casos que indican la probabilidad que los pacientes con VIH presenten concentraciones séricas bajas de medicamentos antituberculosos, lo que puede atribuirse a factores gastrointestinales como hipoacidez gástrica, enteropatía, infecciones intestinales oportunistas o enfermedades que pueden predisponer a la malabsorción, aunque también se le atribuye al peso bajo, característico de los pacientes con VIH. Por lo que, cuando se toma en cuenta el peso, las concentraciones de rifampicina en pacientes con VIH sin malabsorción probablemente sean similares a las concentraciones en aquellos sin VIH (Gengiah *et al.*, 2014; Jaruratanasirikul, 1998).

Insuficiencia hepática

En investigaciones realizadas se sugiere que existen concentraciones séricas altas de rifampicina en pacientes con cirrosis hepática, esto puede implicar que la cirrosis hepática contrarresta la reducción anticipada dependiente del tiempo en las concentraciones de rifampicina lo que puede provocar su acumulación (Abulfathi *et al.*, 2019).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis con la dosis diaria de 600 mg, aunque puede considerarse un ajuste de dosis cuando se

administra rifampicina en dosis superiores que 600 mg, ya que la excreción renal parece depender de la dosis (Abulfathi *et al.*, 2019).

Dotbal S (rifampicina e isoniazida) y Dotbal (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y clorhidrato de etambutol)

Existen varios regímenes recomendados para el tratamiento de la tuberculosis susceptible a medicamentos, estos pueden durar 4, 6 o 9 meses.

Los nuevos casos de tuberculosis deben recibir tratamiento durante 6 o 9 meses, estos meses se dividen en dos fases, fase intensiva de 2 meses donde los pacientes reciben un régimen combinado que incluye etambutol, isoniazida, pirazinamida y rifampicina y fase de continuación donde el régimen consiste en isoniazida y rifampicina con una duración de 4 a 7 meses (Sotgiu *et al.*, 2015).

Mecanismo de acción

- Isoniazida

Su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de la síntesis de ácido micólico, ya que es un componente importante de la pared celular de las micobacterias (Erwin *et al.*, 2019).

- Pirazinamida

El modo de acción de este fármaco sigue sin estar claro, aunque existen diversos modelos que explican su posible acción (Lamont *et al.*, 2020)

- Etambutol

El mecanismo de acción de este fármaco consiste en la interrupción con la biosíntesis de arabinogalactano en la pared celular bacteriana, deteniendo la multiplicación de bacilos. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes siguen sin estar claros (De Medicamentos Y Productos Sanitarios, s. f.).

Farmacocinética

- Isoniazida

Tras la administración oral absorbe rápidamente, sin embargo, la velocidad y el grado de absorción disminuyen cuando se ingiere con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 1-2 horas después de la administración. Isoniazida se distribuye ampliamente en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales. Isoniazida es acetilada por la N-acetiltransferasa a N-acetilisoniazida y es biotransformada en ácido isonicotínico y monoacetilhidrazina. La monoacetilhidrazina se asocia con hepatotoxicidad.

Aproximadamente el 75-95 % de la dosis se excreta por vía renal en 24 horas, principalmente como los metabolitos inactivos N-acetilisoniazida y ácido isonicotínico. La semivida suele variar entre 1 y 4 horas, pero puede variar entre 0,5 y 6 horas, en función de la velocidad de acetilación (Wang et al., 2016).

- Pirazinamida

Se absorbe bien en el tracto digestivo, la absorción no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1-2 horas en adultos y unas 3 horas en niños. La pirazinamida se distribuye rápidamente por todo el organismo y se hidroliza mediante una desaminasa microsómica a ácido pirazinoico, un metabolito activo, el cual es posteriormente hidrolizado por xantina oxidasa a ácido 5-hidroxipirazinoico. Se excreta por vía renal, principalmente en forma de metabolitos y solo el 3 % de la dosis se excreta inalterada en la orina. La semivida es de aproximadamente 10 horas (De Medicamentos Y Productos Sanitarios, s. f.).

- Etambutol

Tras la administración oral se absorbe adecuadamente, además la absorción no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos, tiene una biodisponibilidad del 80 %, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan unas 2-4 horas después de la administración. El etambutol se distribuye ampliamente en la mayoría

de los tejidos con excepción del líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza en el hígado, hasta el 15 % a metabolitos inactivos y se excreta 80 % por vía renal en 24 horas (al menos el 50 % inalterado y hasta el 15 % en forma de metabolitos inactivos). Aproximadamente el 20 % se excreta inalterado en las heces Su semivida de es de 3 a 4 horas, pero aumenta hasta las 8 horas en pacientes con insuficiencia renal (Jones-López & Ellner, 2011; Kumar, 2017)

Posología

Dotbal: es una tableta que contiene 75 mg de isoniazida, 150 mg de rifampicina, 400 mg de pirazinamida y 300 mg de etambutol se recomienda tomar 4 tabletas en pacientes con un peso mayor a 45 kg de lunes a sábado, para pacientes con peso menor a 45 kg se debe administrar 3 tabletas diarias.

Dotbal S: es una tableta que contiene 400 mg de isoniazida y 300 mg de rifampicina, en la fase de sostén debe administrar 2 tabletas diarias 3 días a la semana (lunes, miércoles y viernes (TUBERCULOSIS PULMONAR (TBP) - Respiralivio. s.f.).

Toxicidad y efectos adversos

Los medicamentos antituberculosos comúnmente presentan diversas reacciones adversas a medicamento (RAM), sin embargo, en estudios se ha concluido que las reacciones más comunes son la hepatitis, erupción cutánea, prurito, náuseas/vómitos, artralgia, síntomas neuropsiquiátricos, ototoxicidad y neuropatía periférica siendo la más frecuente la hepatitis ya que rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida, son potencialmente hepatotóxicos, lo que dificulta la identificación del agente causal. (Kargar et al., 2014; Javadi et al., 2007).

Consideraciones

Insuficiencia renal

- Pirazinamida

La dosificación requiere un ajuste en pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieran hemodiálisis (H Drew, 2021b).

- Etambutol

Para pacientes con depuración de creatinina <30 ml/minuto o que requieren hemodiálisis intermitente, se debe administrar una dosis estándar de 15 a 25 mg/kg de peso corporal magro estimado (H Drew, 2021a).

- Isoniazida

No es necesario realizar ajuste de dosis (H Drew, 2021c).

Insuficiencia hepática

- Pirazinamida

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática, aunque no existe evidencia bibliográfica disponibles para la administración de pirazinamida a pacientes con enfermedad hepática significativa (H Drew, 2021b).

- Etambutol

No es necesario ajustar la dosis de etambutol en pacientes con insuficiencia hepática (H Drew, 2021a).

- Isoniazida

Isoniazida debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática, ya que tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad inducido. En pacientes con disfunción hepática grave, debe ser retirada del tratamiento y se justifica el uso de un régimen alternativo (H Drew, 2021c).

Infección por VIH

- Pirazinamida

En un estudio farmacocinético realizado por Sundell y colaboradores informaron que la administración de pirazinamida en pacientes con VIH la dosis es subterapéutica, esto debido a que se ve afectada por el uso concomitante de terapia antirretroviral (Sundell *et al.*, 2021)

- Etambutol

Las concentraciones séricas de etambutol no se ven afectadas en pacientes infectadas con VIH (Perlman *et al.*, 2005).

- Isoniazida

La isoniazida no se ve afectada en su farmacocinética en pacientes con VIH y tratamiento retroviral (Bhatt *et al.*, 2014).

Interacciones con medicamentos

Aunque los regímenes terapéuticos son efectivos, diversos estudios han demostrado que pueden ocurrir interacciones farmacológicas no deseadas entre los propios medicamentos antituberculosos o con otros medicamentos utilizados de manera concomitante por los pacientes (Arbex *et al.*, 2010).

- Pirazinamida

Interacción con rifampicina: La pirazinamida puede potenciar el efecto hepatotóxico de rifampicina, se han informado lesiones hepáticas graves (incluso fatales) en pacientes que recibieron estos 2 medicamentos como un régimen de tratamiento de 2 meses para la infección tuberculosa latente. Por lo tanto, no se recomienda un régimen de 2 meses de pirazinamida y rifampicina para el tratamiento de la infección tuberculosa latente, pero es aceptable el uso de pirazinamida y rifampicina como parte de un régimen de múltiples fármacos para el tratamiento de la tuberculosis activa (Centers for Disease Control and Prevention 2001a; 2001b)

- Etambutol

Interacción con voriconazol: El etambutol en combinación con voriconazol puede potenciar el riesgo de toxicidades oculares, incluida la neuropatía óptica tóxica (TON) (Orssaud *et al.*, 2021).

- Isoniazida

Interacción con carbamazepina: Debido a los inhibidores de CYP3A4, como la isoniazida, pueden aumentar los niveles de carbamazepina. Además, el uso concomitante de carbamazepina e isoniazida puede aumentar la hepatotoxicidad por isoniazida (Wright *et al.*, 1982).

Interacción con teofilina: La isoniazida puede aumentar las concentraciones séricas de teofilina, debido a que el índice terapéutico de la teofilina es estrecho, los niveles séricos de teofilina se deben monitorear de cerca y se deben hacer los ajustes de dosis apropiados de teofilina cuando se combinan estos fármacos.

Probablemente esta interacción es debido a la inhibición por isoniazida del metabolismo de la teofilina mediado por CYP3A4 (Torrent *et al.*, 1989).

Interacción con antiácidos: Los antiácidos pueden disminuir la absorción de isoniazida y eficacia, por lo que, se recomienda administrar isoniazida una hora antes de los antiácidos (Self *et al.*, 1999).

Interacción con ketoconazol: En diversos artículos se describe el fracaso aparente del tratamiento con ketoconazol o concentraciones séricas reducidas atribuidas a una interacción con isoniazida (con o sin rifampicina), es necesario evitar el uso de isoniazida desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con ketoconazol cuando sea posible, a menos que los beneficios superen el riesgo potencial de reducción de la eficacia de ketoconazol (Engelhard *et al.*, 1984; Abadie-Kemmerly *et al.*, 1988)

- Rifampicina

La rifampicina es un inductor, de diversas enzimas y transportadores que metabolizan fármacos, se incluyen los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4, UDP-glucuroniltransferasas (UGT), sulfotransferasas, carboxilesterasas y transportadoras, incluida la P-glicoproteína (P-gp) y la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por lo tanto, la rifampicina puede acelerar el metabolismo y disminuir la actividad de ciertos fármacos coadministrados o aumentar la actividad de un profármaco (donde se requiere

activación metabólica), y tiene el potencial de prolongar interacciones farmacológicas clínicamente importantes de muchos fármacos y en muchas clases de fármacos. Para mantener los niveles sanguíneos terapéuticos óptimos, las dosis de los medicamentos pueden requerir un ajuste cuando se inicia o se interrumpe la administración concomitante de la rifampicina (Niemi *et al.*, 2003)

Interacción con narcóticos: Se han revisado varios estudios e informes de casos entre rifampicina y analgésicos opioides

Metadona: Rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas del sustrato de metadona por la inducción de la enzima CYP3A4, debido a esto es necesario administrar dosis mayores de metadona

Morfina: La morfina pierde su efecto analgésico en uso concomitante con rifampicina, se cree que sucede por la inducción de UGTs o algún transportador intestinal, como la glicoproteína P o MRP2 (Liston & Markowitz, 1998; Venkatesan, 1992)

Interacción con antiinflamatorios: En un estudio se observó que en la administración concomitante de celecoxib con rifampicina, se observó la reducción del 50% de las concentraciones plasmáticas de celecoxib, por lo que es posible que rifampicina también reduzca las concentraciones plasmáticas y los efectos de otros antiinflamatorios no esteroideos como diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam. (Venkatesan, 1992)

Interacción con paracetamol: La rifampicina induce la glucuronidación de paracetamol lo que provoca la disminución de la concentración plasmática y por lo tanto sus efectos analgésicos y antipiréticos (Niemi *et al.*, 2003).

Interacción con diazepam: La rifampicina de 600 y 1200 mg diaria aumentan el aclaramiento de diazepam en un 60% y 98%, respectivamente, por lo que hay menor disposición de diazepam. La dosis de diazepam puede requerir un ajuste cuando se suspende el tratamiento con rifampicina (*CIMA FICHA TECNICA RIFALDIN 300 mg CAPSULAS*, s.f.).

Interacción con alprazolam: La rifampicina reduce en un 88% las concentraciones plasmáticas de alprazolam debido a la inducción de CYP3A4 (Arana *et al.*, 1998).

Interacción con antidiabéticos: Rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de glimepirida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida, debido a la inducción de CYP2C9 (Niemi *et al.*, 2003; Venkatesan, 1992).

Interacción con haloperidol: Los inductores potentes de CYP3A4 como la rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de haloperidol y conducir a una disminución de la eficacia (Takeda *et al.*, 1986).

Interacción con sertralina: La rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas y el efecto de sertralina, debido a la inducción de CYP3A4 causado por rifampicina (Finch *et al.*, 2002).

Interacción con antibióticos:

En fluoroquinolonas como perfloxacino, moxifloxacino, y fleroxacina disminuyen sus concentraciones plasmáticas, pero, probablemente no requieren modificación de dosis.

Rifampicina reduce las concentraciones de claritromicina, doxiciclina, sulfapiridina y dapsona. En pacientes pediátricos puede reducir las concentraciones de cloranfenicol (Niemi *et al.*, 2003).

Antimicóticos

La rifampicina reduce considerablemente las concentraciones plasmáticas de ketoconazol e itraconazol en un 80- 90%, además, se observó que en la administración concomitante de ketoconazol y rifampicina, la biodisponibilidad de rifampicina disminuye (Finch *et al.*, 2002).

Antivirales

La administración concomitante de rifampicina con antivirales como amprenavir, delaviridina, indinavir, nelfinavir o saquinavir esta contraindicada debido a que las

concentraciones plasmáticas de los antivirales disminuyen y no se logra alcanzar la ventana terapéutica (Maartens *et al.*, 2009b).

Interacción con medicamentos cardiovasculares

Simvastatina: La rifampicina reduce la concentración de simvastatina y su metabolito activo el de β -hidroxiácido simvastatina, debido a que la enzima inducida por rifampicina CYP3A4 inactiva al β -hidroxiácido de simvastatina. Por otra parte, se cree que rifampicina también disminuye la concentración plasmática de atorvastatina y lovastatina.

Digoxina: La rifampicina aumenta los niveles de glucoproteína-p, la cual regula la disposición de digoxina, por lo tanto, el uso concomitante de rifampicina y digoxina puede dar lugar a concentraciones alteradas de digoxina, por lo que es necesario monitorear de cerca a los pacientes para controlar la arritmia y los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (Finch *et al.*, 2002).

Interacción con Warfarina: La rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de Warfarina y el tiempo de protrombina, por lo que es necesario el aumento de la dosis de Warfarina cuando esté en concomitancia con rifampicina (Venkatesan, 1992).

Plan de manejo de riesgos rifampicina, dotbal y dotbal s

Denominación genérica

Rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida

Denominación distintiva

Rifacin, dotbal y dotbal s

Advertencia

Si se interrumpe la fase intensiva inicial del tratamiento con dotbal por cualquier motivo, está contraindicada la reanudación del tratamiento usando un producto de combinación fija de medicamentos como dotbal o dotbal s.

Ya que rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol se deben administrar por separado para reanudar el tratamiento, debido a que la administración única de los fármacos consigue picos séricos elevados inhibiendo la multiplicación de *Mycobacterium tuberculosis*.

Reacciones adversas e interacciones con otros medicamentos

De acuerdo con la información obtenida se realizaron tablas donde se presentan el ajuste de dosis en algunas situaciones con poblaciones especiales, reacciones adversas e interacciones con algunos medicamentos

Tabla 1. Escala de riesgo y frecuencia

Gravedad		Frecuencia	
Grave		Frecuente	F
Moderado		Poco Frecuente	PF
Menor		Raro	R
Insignificante		No conocida	NC

Tabla 2. Ajuste de dosis de rifampicina, dotbal y dotbal s en poblaciones especiales.

Medicamento	Dosis normal	Insuficiencia renal	Insuficiencia hepática	Diabetes	Infección por VIH
Rifampicina	600-900 mg c/24 h	sin ajuste de dosis	Reducir la dosis en pacientes con niveles de bilirrubina >2.92 mg/dL a 300 mg vía oral c/ 24 h	sin ajuste de dosis	sin ajuste de dosis
Dotbal	Rifampicina 150 mg, Isoniazida 75 mg, Pirazinamida 400 mg, Etambutol 300 mg > 45 kg tomar 4 comprimidos < 45 kg tomar 3 comprimidos	Con aclaramiento de CrCl <30 Pirazinamida 30-40mg/kg c/48 h Etambutol 15 mg/kg c/48 h Hemodiálisis intermitente 3 veces por semana después de las sesiones de diálisis	Retirar el tratamiento en caso de lesión hepática grave Omisión de la pirazinamida o la isoniazida, cambio por fluoroquinolona, aminoglucósidos o cicloserina	sin ajuste de dosis	sin ajuste de dosis
Dotbal S	Rifampicina 300 mg, Isoniazida 400 tomar 2 comprimidos diarios	sin ajuste de dosis	Retirar el tratamiento en caso de lesión hepática aguda Cambio de isoniazida por medicamentos de segunda línea para el tratamiento de tuberculosis	sin ajuste de dosis	sin ajuste de dosis

Tabla 3. Reacciones adversas de rifampicina, dotbal y dotbal s.

Reacción adversa	Rifampicina	Dotbal	Dotbal s	Gravedad	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso (Cansancio, somnolencia, cefalea, vahído, mareo)	X	X	X		F
Enrojecimiento de los ojos	X	X	X		F
Trastornos gastrointestinales (Anorexia, náuseas, dolor abdominal, sensación de estar hinchado)	X	X	X		F
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Rubefacción, picor con o sin erupción cutánea, urticaria)	X	X	X		R
Trastornos hepatobiliares Aumento asintomático del enzima s(hepáticas)	X	X	X		F
Cambio a color rojizo de líquidos y secreciones corporales	X	X	X		F

Presenta reacción adversa: (X)

No presenta reacción adversa: (-)

Continuación tabla 3.

Neuropatía periférica normalmente precedida de parestesias de pies y manos	-	x	x		PF
Vasculitis.	-	x	x		PF
Hiperuricemia (frecuentemente asintomática), gota que requiere tratamiento	-	x	-		PF
Neuritis óptica	-	x	-		F

Presenta reacción adversa: (X)

No presenta reacción adversa: (-)

Tabla 4. Interacciones con medicamentos de rifampicina, dotbal y dotbal s.

Medicamento	Rifampicina	Dotbal	Dotbal s	Efecto	Gravedad
Rifampicina	-	x	x	Daño hepático	
Voriconazol	-	x	-	Neuropatía óptica	
Carbamazepina	-	x	x	Aumento de las concentraciones de carbamazepina. Aumento de daño hepático	

Continuación tabla 4.

Teofilina	-	x	x	Aumento de las concentraciones de teofilina.	
Antiácidos	-	x	x	Disminución de la absorción y eficacia (dotbal y dotbal s)	
Ketoconazol	-	x	x	Ineficacia y disminución de concentraciones de ketoconazol Disminución de las concentraciones de rifampicina.	
Celecoxib	x	x	x	Disminución de concentraciones plasmáticas de celecoxib	
AINES (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam)	x	x	x	Disminución de las concentraciones plasmáticas de los AINES	
Paracetamol	x	x	x	Disminución de efecto analgésicos y antipiréticos.	
Diazepam	X	x	x	Menor disposición de diazepam debido al aumento de aclaramiento	
Alprazolam	X	x	x	Disminución de concentración de alprazolam	
Glimepirida	x	x	x	Disminución de concentración de glimepirida	

Presenta interacción: (X)

No presenta interacción: (-)

Continuación tabla 4.

Glibenclamida	x	x	x	Disminución de concentración de glibenclamida	
Glipizida	x	x	x	Disminución de concentración de glipizida	
Tolbutamida	x	x	x	Disminución de concentración de tolbutamida	
Haloperidol	x	x	x	Disminución de concentración de haloperidol e ineficacia	
Sertralina	x	x	x	Disminución de concentración de sertralina	
Perfloxacino	x	x	x	Disminución de concentración de perfloxacino	
Moxifloxacino	x	x	x	Disminución de concentración de moxifloxacino	
Claritromicina	x	x	x	Disminución de concentración de claritromicina	
Doxiciclina	x	x	x	Disminución de concentración de doxiciclina	
Sulfapiridina	x	x	x	Disminución de concentración de sulfapiridina	
Dapsona	x	x	x	Disminución de concentración de dapsona	
Itraconazol	x	x	x	Disminución de concentración de itraconazol	

Presenta interacción: (X)

No presenta interacción: (-)

Continuación tabla 4.

Amprenavir	x	x	x	Ineficacia	
Delaviridina	x	x	x	Ineficacia	
Indinavir	x	x	x	Ineficacia	
Nelfinavir	x	x	x	Ineficacia	
Saquinavir	x	x	x	Ineficacia	
Simvastatina	x	x	x	Disminución de concentración de simvastatina	
Digoxina	x	x	x	Concentraciones alteradas de digoxina	
Warfarina	x	x	x	Disminución de concentración de warfarina	
Fleroxacina	x	x	x	Disminución de concentración de fleroxacina	

Presenta interacción: (X)

No presenta interacción: (-)

Control de riesgo

- Actividades de rutina

Se deberá mantener en constante observación a pacientes que tengan tratamiento con rifampicina, dotbal o dotbal s, tomar sus signos vitales y realizar estudios generales como biometría hemática, química sanguínea, estudio general de orina, además de realizar una encuesta al paciente que ayude a identificar posibles reacciones adversas.

- Actividades específicas

Si se ha identificado alguna reacción adversa o alguna interacción con algún otro medicamento se deberán de tomar decisiones dependiendo del riesgo que presente.

Si el riesgo es grave se deberá de retirar el tratamiento para evitar un daño mayor, si el riesgo es controlado se podrá reanudar el tratamiento a consideración del médico o se deberá elegir otra alternativa como tratamiento. Si el riesgo es moderado a consideración del médico se deberá retirar el tratamiento o el paciente debe mantenerse en estricta vigilancia y observar que el daño no aumente, de ser así se deberá retirar el tratamiento. En riesgos menores o insignificantes es posible continuar con el tratamiento manteniendo al paciente en actividades de rutina y detectar algún posible riesgo que aparezca y así evitar el menor daño al paciente o evitarlo.

Minimización de riesgos

Es importante realizar las actividades de rutina para detectar a tiempo cualquier malestar que presente el paciente y descartar la posible interacción o reacción adversa del medicamento, de igual manera es importante que cuando estas aparezcan llevar una bitácora de los riesgos que comúnmente se presentan y prestar mayor atención por ello es importante reportar estos efectos a través de VigiFlow para crear una base de datos que ayude a disminuir o evitar posibles daños al paciente que podrían dejar secuelas o provocar la muerte.

Discusión

En la actualidad existen diversas herramientas que facilitan la farmacovigilancia, aun cuando existe estas herramientas diversas instituciones no las implementan o en algunos casos no cuentan con el área de farmacovigilancia, por lo que es necesario que las instituciones implementen algún sistema de farmacovigilancia efectivo y concreto que facilita la minimización de riesgos en el uso de medicamentos. En el caso del hospital Gea González existe un departamento encargado de autorizar la administración de antibióticos a pacientes que en realidad los necesiten, esta barrera de seguridad solo permite el control de administración de antibiótico de manera negligente, sin embargo, el tiempo de tratamiento con el medicamento se tiene descuidada y es cuando mayores reacciones adversas pueden ocurrir, por lo que, es necesario implementar un control de manejo de riesgos, que permita identificar posibles reacciones adversas y tomar medidas para prevenir riesgos que comprometan la salud y vida del paciente. Tal es el caso de rifampicina, dotbal y dotbal s, que su principal efecto adverso es el daño hepático por lo que es necesario realizar ajuste de dosis, monitoreo constante y si es necesario retirar el tratamiento o sustituirlo, existen diversos efectos adversos, por lo que es necesario tener la información sintetizada que permita facilitar la identificación y prevención de dichas reacciones, es importante mencionar que de igual manera es necesario personal capacitado que sepa interpretar estudios de laboratorio, pruebas, signos y síntomas que el paciente presente y con ello saber qué medidas tomar cuando se presente una reacción adversa o antes de que esta suceda y evitar posibles secuelas o la muerte del paciente.

Conclusión

El plan de manejo de riesgos es de gran utilidad, ya que permite sintetizar la información de medicamentos y acceder a ella rápidamente de tal manera que sea de fácil uso, lo que permite que los riesgos provocados por los medicamentos disminuyan. Por otra parte, es importante recordar la importancia de la comunicación que se debe mantener entre los trabajadores del área de la salud y el paciente, ya que, cualquier información en el uso del medicamento es de suma importancia para evitar riesgos.

Referencias bibliográficas

- Abadie-Kemmerly, S., Pankey, G. A., & Dalvisio, J. R. (1988). Failure of Ketoconazole Treatment of Blastomyces dermatidis Due to Interaction of Isoniazid and Rifampin. *Annals of Internal Medicine*, 109(10), 844. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-10-844>
- Abulfathi, A. A., Decloedt, E. H., Svensson, E. M., Diacon, A. H., Donald, P. R., & Reuter, H. (2019c). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifampicin in Human Tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(9), 1103-1129. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00764-2>
- Acocella, G. (1978). Clinical Pharmacokinetics of Rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics*, 3(2), 108-127. <https://doi.org/10.2165/00003088-197803020-00002>
- Algenae, F. A., Steinke, D., & Keers, R. N. (2020b). Prevalence and Nature of Medication Errors and Medication-Related Harm Following Discharge from Hospital to Community Settings: A Systematic Review. *Drug Safety*, 43(6), 517-537. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00918-3>
- Arana, G. W., Epstein, S., Molloy, M., & Greenblatt, D. J. (1988). Carbamazepine-induced reduction of plasma alprazolam concentrations: a clinical case report. *The Journal of clinical psychiatry*, 49(11), 448–449.
- Arbex, M. A., De Castro Lima Varella, M., De Siqueira, H. R., & De Mello, F. G. (2010). Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, 36(5), 626-640. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000500016>
- Beloor Suresh A, Rosani A, Wadhwa R. Rifampin. [Updated 2022 Apr 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557488/>

- Beninger, P. (2018). Pharmacovigilance: An Overview. *Clinical Therapeutics*, 40(12), 1991-2004. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.012>
- Bhatt, N., Barau, C., Amin, A., Baudin, E., Meggi, B., Silva, C. A., Furlan, V., Grinsztejn, B., Barrail-Tran, A., Bonnet, M., & Taburet, A. (2014). Pharmacokinetics of Rifampin and Isoniazid in Tuberculosis-HIV-Coinfected Patients Receiving Nevirapine- or Efavirenz-Based Antiretroviral Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(6), 3182-3190. <https://doi.org/10.1128/aac.02379-13>
- Boeree, M. J., Diacon, A. H., Dawson, R., Narunsky, K., Du Bois, J., Venter, A. M., Phillips, P., Gillespie, S. H., McHugh, T. D., Hoelscher, M., Heinrich, N., Rehal, S., Van Soolingen, D., Van Ingen, J., Ibanez, C. M., Burger, D. M., Van Balen, G. P., & Aarnoutse, R. E. (2015). A Dose-Ranging Trial to Optimize the Dose of Rifampin in the Treatment of Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(9), 1058-1065. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1264oc>
- Campbell, E., Korzheva, N., Mustaev, A., Murakami, K. S., Nair, S. K., Goldfarb, A., & Darst, S. A. (2001). Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. *Cell*, 104(6), 901-912. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00286-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00286-0)
- Carver N, Gupta V, Hipkind JE. Medical Error. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430763/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2001a). Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations--United States, 2001. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 50(34), 733–735.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2001b). Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of

- latent tuberculosis infection--New York and Georgia, 2000. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 50(15), 289–291.
- Chigutsa, E., Visser, M. E., Swart, R., Denti, P., Pushpakom, S., Egan, D., Holford, N. H. G., Smith, P., 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(9), 4122-4127. <https://doi.org/10.1128/aac.01833-10>
- CIMA FICHA TECNICA RIFALDIN 300 mg CAPSULAS. (s.f).
CIMA. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/46029/FT_46029.html#4.8
- De Medicamentos Y Productos Sanitarios, A. E. (s. f.). :: CIMA :: FICHA TECNICA RIMSTAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65904/FT_65904.html
- Donald, P. R., Maritz, J. S., & Diacon, A. H. (2011). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. *Tuberculosis*, 91(3), 196-207. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2011.02.004>
- Engelhard, D., Stutman, H. R., & Marks, M. I. (1984). Interaction of Ketoconazole with Rifampin and Isoniazid. *The New England Journal of Medicine*, 311(26), 1681-1683. <https://doi.org/10.1056/nejm198412273112606>
- Erwin, E. R., Addison, A. P., John, S. F., Olaleye, O. A., & Rosell, R. C. (2019). Pharmacokinetics of isoniazid: The good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis*, 116, S66-S70. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.012>
- Fernandes, B. D., Almeida, P. H. R. F., Foppa, A. A., Sousa, C. T., Ayres, L. R., & Chemello, C. (2020). Pharmacist-led medication reconciliation at patient discharge: A scoping review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 16(5), 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.08.001>

- Finch, C. K., Chrisman, C. R., Baciewicz, A. M., & Self, T. H. (2002). Rifampin and Rifabutin Drug Interactions. *Archives of internal medicine*, 162(9), 985.
<https://doi.org/10.1001/archinte.162.9.985>
- Frau, S., Font Pous, M., Luppino, M. R., & Conforti, A. (2010). Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(8), 785-790. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0848-8>
- George, J. (2020). Metabolism and interactions of antileprosy drugs. *Biochemical Pharmacology*, 177, 113993. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113993>
- Grobbelaar, M., Louw, G. E., Sampson, S. L., Van Helden, P. D., Donald, P. R., & Warren, R. M. (2019). Evolution of rifampicin treatment for tuberculosis. *Infection, Genetics and Evolution*, 74, 103937.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.103937>
- Grosset, J. H., & Leventis, S. (1983). Adverse Effects of Rifampin. *Clinical Infectious Diseases*, 5(Supplement_3), S440-S446.
https://doi.org/10.1093/clinids/5.supplement_3.s440
- H Drew, R. (2021a, 26 de octubre). Ethambutol: An overview. UpToDate. <https://uptodate.uam.elogim.com/contents/ethambutol-an-overview>
- H Drew, R. (2021b, 22 de noviembre). Pyrazinamide: An overview. UpToDate. <https://uptodate.uam.elogim.com/contents/pyrazinamide-an-overview>
- H Drew, R. (2021c, 22 de diciembre). Isoniazid: An overview. UpToDate. <https://uptodate.uam.elogim.com/contents/isoniazid-an-overview>
- Hodkinson, A., Tyler, N., Ashcroft, D. M., Keers, R. N., Khan, K., Phipps, D., Abuzour, A., Bower, P., Avery, A., Campbell, S., & Panagioti, M. (2020). Preventable medication harm across health care settings: a systematic

- review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 18(1).
<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01774-9>
- Jaruratanasirikul S. (1998). The pharmacokinetics of oral rifampicin in AIDS patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*, 81(1), 25–28.
- Javadi, M. S., Shalviri, G., Gholami, K., Salamzadeh, J., Maghooli, G., & Mirsaedi, S. M. (2007). Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(10), 1104-1110. <https://doi.org/10.1002/pds.1468>
- Jones-López, E. C., & Ellner, J. J. (2011). Tuberculosis and Atypical Mycobacterial Infections. En *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice* (Vol. 3). <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-3935-5.00035-5>
- Kargar, M., Mansouri, A., Hadjibabaie, M., Javadi, M. R., Radfar, M., & Gholami, K. (2014). Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(7), 875-891.
<https://doi.org/10.1517/14740338.2014.925443>
- Kim, D., Choi, Y. D., Kim, H. S., Yu, J. H., & Koh, Y. H. (2014). A Case of Serum Sickness-Like Reaction and Anaphylaxis - Induced Simultaneously by Rifampin. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 6(2), 183.
<https://doi.org/10.4168/aair.2014.6.2.183>
- Kumar, P. S. (2017). Pharmacology of Specific Drug Groups. En *Elsevier eBooks* (pp. 457-487). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39307-2.00033-3>
- Lamont, E. A., Dillon, N., & Baughn, A. D. (2020). The Bewildering Antitubercular Action of Pyrazinamide. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 84(2).
<https://doi.org/10.1128/mnbr.00070-19>
- Lee N, Nguyen H. Etambutol. [Actualizado el 31 de octubre de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559050/>

Liston, H. L., & Markowitz, J. C. (1998). Opioid Drug-Drug Interactions: A Review. *Journal of Pharmacy Practice*, 11(5), 325-341.

<https://doi.org/10.1177/089719009801100504>

Maartens, G., Decloedt, E. H., & Cohen, K. (2009b). Effectiveness and Safety of Antiretrovirals with Rifampicin: Crucial Issues for High-Burden Countries. *Antiviral Therapy*, 14(8), 1039-1043. <https://doi.org/10.3851/imp1455>

McClure, W. R., & Cech, C. L. (1978). On the mechanism of rifampicin inhibition of RNA synthesis. *The Journal of biological chemistry*, 253(24), 8949–8956.

Niemi, M., Backman, J. T., Fromm, M. F., Neuvonen, P. J., & Kivistö, K. T. (2003). Pharmacokinetic interactions with rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(9), 819-850. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342090-00003>

Orssaud, C., Guillemain, R., & Louët, A. L. (2021). Toxic optic neuropathy due to voriconazole: possible potentiation by reduction of CYP2C19 activity. *PubMed*, 25(24), 7823-7828.

https://doi.org/10.26355/eurrev_202112_27628

Perlman, D. C., Segal, Y., Rosenkranz, S. L., Rainey, P. M., Rimmel, R. P., Salomon, N., Hafner, R., & Peloquin, C. A. (2005). The Clinical Pharmacokinetics of Rifampin and Ethambutol in HIV-Infected Persons with Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 41(11), 1638-1647.

<https://doi.org/10.1086/498024>

RATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS: DIRECTRICES PARA LOS PROGRAMAS NACIONALES.

(s.f.). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64119/WHO_TB_97.2_20_spa.pdf?sequence=1

Saukkonen, J. J., Cohn, D. E., Jasmer, R. M., Schenker, S., Jereb, J. A., Nolan, C., Peloquin, C. A., Gordin, F. M., Nunes, D., Strader, D. B., Bernardo, J., Venkataramanan, R., & Sterling, T. R. (2006). An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *American Journal of Respiratory*

and Critical Care Medicine, 174(8), 935-952.

<https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1666st>

Self, T. H., Chrisman, C. R., Baciewicz, A. M., & Bronze, M. S. (1999). Isoniazid Drug and Food Interactions. *The American Journal of the Medical Sciences*, 317(5), 304-311. [https://doi.org/10.1016/s0002-9629\(15\)40533-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9629(15)40533-6)

Sotgiu, G., Centis, R., Centis, R., & Migliori, G. B. (2015). Tuberculosis Treatment and Drug Regimens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(5), a017822. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017822>

Su, Q., Liu, Q., Liu, J., Fu, L., Liu, T., Liang, J., Peng, H., & Pan, X. (2021b). Study on the associations between liver damage and antituberculosis drug rifampicin and relative metabolic enzyme gene polymorphisms. *Bioengineered*, 12(2), 11700-11708.

<https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2003930>

Sundell, J., Wijk, M., Bienvenu, E., Äbelö, A., Hoffmann, K., & Ashton, M. C. (2021). Factors Affecting the Pharmacokinetics of Pyrazinamide and Its Metabolites in Patients Coinfected with HIV and Implications for Individualized Dosing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(7).

<https://doi.org/10.1128/aac.00046-21>

Takeda, M., Nishinuma, K., Yamashita, S., Matsubayashi, T., Tanino, S., & Nishimura, T. (1986). Serum Haloperidol Levels of Schizophrenics Receiving Treatment for Tuberculosis. *Clinical Neuropharmacology*, 9(4), 386. <https://doi.org/10.1097/00002826-198608000-00006>

Torrent, J. M. U. I., Izquierdo, I., Cabezas, R., & Jané, F. (1989). Theophylline-Isoniazid Interaction. *DICP*. <https://doi.org/10.1177/106002808902300208>

TUBERCULOSIS PULMONAR (TBP) - Respiralivio. (s.f.).

Respiralivio. <https://www.respiralivio.com/noticias/estudiantes/tuberculosis-pulmonar->

[tpb/#:~:text=DOSIS%20DE%20DOTBAL%20EN%20M%C3%89XICO:&text=E](https://www.respiralivio.com/noticias/estudiantes/tuberculosis-pulmonar-#:~:text=DOSIS%20DE%20DOTBAL%20EN%20M%C3%89XICO:&text=E)

[n%20paciente%20con%20peso%20%3E%2045.deben%20usarse%20los%20medicamentos%20separados.](#)

- Venkatesan, K. A. (1992). Pharmacokinetic Drug Interactions with Rifampicin. Springer Link, 22(1), 47-65. <https://doi.org/10.2165/00003088-199222010-00005>
- Vermeer, N. S., Duijnhoven, R. G., Straus, S. M. J. M., Mantel-Teeuwisse, A. K., Arlett, P. R., Egberts, A. C. G., Leufkens, H. G. M., & De Bruin, M. L. (2014). Risk Management Plans as a Tool for Proactive Pharmacovigilance: A Cohort Study of Newly Approved Drugs in Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 96(6), 723-731. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.184>
- Wang, P., Pradhan, K., Zhong, X., & Ma, X. (2016). Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(5), 384-392.
- Wright, J. D., Stokes, E., & Sweeney, V. P. (1982). Isoniazid-Induced Carbamazepine Toxicity and Vice Versa. *The New England Journal of Medicine*, 307(21), 1325-1327. <https://doi.org/10.1056/nejm198211183072107>
- Ye, Y. M., Hur, G., Kim, S. H., Ban, G., Jee, Y. K., Naisbitt, D. J., & Park, H. (2017). Drug-specific CD4 + T-cell immune responses are responsible for antituberculosis drug-induced maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *British Journal of Dermatology*, 176(2), 378-386. <https://doi.org/10.1111/bjd.14839>