



Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud  
Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

**TESIS**

**“DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO  
RIFAMPICINA EN CÁPSULAS DE RIFAMPICINA (300 mg)”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**AUTOR: ARCE HUAYLLARO, Paola Carmen**

**ASESOR: GRANDE ORTIZ, Miguel Ángel**

**LIMA – PERÚ  
2014**

## **DEDICATORIA**

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más. A mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos. A mis hermanas por su amor incondicional. A mis sobrinos quienes han sido y son una motivación, inspiración y felicidad.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar doy infinitamente gracias a Dios, por haberme dado fuerza y valor para culminar esta etapa de mi vida.

A mis padres por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A mi asesor de tesis, Q.F. Miguel Ángel Grande Ortiz por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado en mí que pueda terminar mis estudios con éxito.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de esta investigación, hago extensivo mi más sincero agradecimiento

## RESUMEN

Mediante el presente trabajo se realizó la determinación de la concentración del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg), distribuidas en el Centro de Salud Edificadores Misti del distrito Miraflores - Arequipa de noviembre 2013 – al enero 2014.

La metodología fue espectrofotometría UV-VIS, para verificar si las cápsulas de Rifampicina de (300 mg) distribuidas en el Centro de Salud Edificadores Misti cumplen con las especificaciones descritas en la BP 2013.

Para lo cual se llevó a cabo un muestreo por conveniencia de las cápsulas elegidas, en las cantidades especificadas en los ensayos de valoración e identificación por triplicado, con el fin de obtener mejores resultados y evitar sesgos.

Para el análisis de resultados se utilizó la estadística descriptiva; los resultados se presentan por medio de tablas y figuras, los cuales nos indican si cumplen o no con los criterios establecidos por la BP 2013.

La identificación del principio activo rifampicina, se realizó mediante la técnica descrita BP 2013, lo cual demostró que cumple con los criterios según la BP 2013.

Los resultados obtenidos del análisis de valoración realizado a las cápsulas de Rifampicina (300 mg), cumplen con las especificaciones descritas en la BP 2013, presentando una concentración promedio del principio activo 296. 78 mg / cáp. Lo que nos indica que se encuentra dentro de los rangos establecidos por la BP 2013 por lo que garantiza la calidad del producto farmacéutico.

Palabra Clave: espectrofotometría, Farmacopea Británica (BP 2013)

## ABSTRACT

By means the present work was carried out the determination concentration of the rifampin active principle in the Rifampicin capsules (300 mg), distributed in the health center Edificadores Misti, in the district Miraflores - Arequipa november 2013 - January 2014.

It has been used spectrophotometry UV - VIS, as a methodology to check if the capsules of Rifampicina (300 mg) given in the medical center mentioned before, complies the specifications described in the British Pharmacopoeia 2013; To reach the objective, a convenience sampling was presented to the chosen capsules, in the specified quantities in the identification and titration tests done three times, to get the best results and minimize risks.

An analysis using descriptive and analytical statistics was made to test the results, finally showing these ones in tables and charts that tell us if they fulfill the criteria laid down in this regulation set by the British Pharmacopoeia 2013.

It has been used the technique described in the British Pharmacopoeia to identify the active ingredient rifampicina, which has demonstrated that they comply the established criteria according to the British Pharmacopoeia 2013

Finally the results gotten from the analysis comply the specifications described in the British Pharmacopoeia 2013, showing a concentration of the active ingredient that is in average 296.78 mg/cap. This show that that capsules are in the range established by the British Pharmacopoeia 2013, therefore it is guaranteed the quality of the mentioned product.

Keyword: spectrophotometry, British Pharmacopoeia 2013.

## ÍNDICE

CARÁTULA .....	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS .....	iii
ABSTRACT .....	v
ÍNDICE FIGURAS .....	viii
ÍNDICE CUADROS .....	ix
ÍNDICE TABLAS .....	x
INTRODUCCIÓN .....	xi
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
1.1 Descripción de la Realidad Problemática .....	12
1.2 Formulación del Problema:.....	13
1.3 Objetivos de la Investigación: .....	14
1.3.1 Objetivo General .....	14
1.3.2 Objetivos específicos .....	14
1.4 Hipótesis de la investigación: .....	14
1.4.1 Hipótesis General.....	14
1.4.2 Hipótesis Secundarias. ....	14
1.5 Justificación e Importancia de la Investigación .....	15
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	17
2.1 Antecedentes de la investigación .....	17
2.2 Bases teóricas.....	18
2.2.1 Tuberculosis.....	18
2.2.1.1 Etiología .....	19
2.2.1.2 Transmisión.....	20
2.2.1.3 Patogenia.....	20
2.2.1.4 Causas.....	21
2.2.1.5 Síntomas.....	22
2.2.1.6 Diagnostico .....	23
2.2.1.7 Tratamiento.....	24
2.2.2 Rifampicina .....	30
2.2.2.1 Características fisicoquímicas .....	30
2.2.2.2 Características farmacológicas.....	31

a.	Mecanismo acción .....	31
b.	Indicaciones .....	31
c.	Dosis .....	31
d.	Farmacocinética .....	32
e.	Reacciones adversas .....	32
f.	Mecanismo de resistencia .....	33
2.2.3	Espectrofotometría UV-visible .....	33
2.2.3.1	Ley de Lambert-Beer .....	34
2.2.3.2	Fundamento .....	35
2.2.3.3	Instrumentación .....	36
2.2.3.4	Obtención de un espectro de absorción .....	37
2.2.3.5	Aplicaciones .....	37
2.2.3.6	Calibración .....	38
2.3	Definición de términos básicos .....	38
CAPITULO III:METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....		41
3.1	Tipo de la investigación .....	41
3.1.1	Método .....	41
3.1.2	Técnica .....	41
3.1.3	Diseño .....	43
3.2	Población y Muestreo de la investigación .....	43
3.2.1	Población .....	43
3.2.2	Muestra .....	43
3.3	Variables e indicadores .....	44
3.4	Técnicas e instrumentos de Recolección de Datos: .....	44
3.4.1	Técnicas .....	44
3.4.2	Instrumentos .....	44
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS		45
4.1	RESULTADOS: .....	45
CONCLUSIONES .....		50
RECOMENDACIONES .....		51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....		52
ANEXOS .....		55

## ÍNDICE FIGURAS

<b>FIGURA N° 1:</b> Colonias de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en agar de Löwenstein-Jensen después de 8 semanas de incubación.....	19
<b>FIGURA N° 2:</b> Estructura química. ....	30
<b>FIGURA N° 3:</b> Tratamiento de la muestra.....	47
<b>FIGURA N° 4:</b> Espectro de absorción de la Rifampicina.....	55

## ÍNDICE CUADROS

<b>Cuadro N° 1:</b> Tratamiento con esquema uno: 2RHZE/4H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> .....	25
<b>Cuadro N° 2:</b> Tratamiento con esquema dos: 2HREZS 1HREZ/5H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> E <sub>2</sub> .....	27
<b>Cuadro.N° 3:</b> Fármacos anti TB para manejo de TB resistente - dosis recomendadas.....	28

## ÍNDICE TABLAS

<b>TABLA N° 1:</b> Diferentes regiones del espectro ultravioleta y visible y sus rangos o zonas comprendidas.....	34
<b>TABLA N° 2:</b> Datos de la muestra.....	45
<b>TABLA N° 3:</b> Cálculos para la obtención del peso promedio.....	45
<b>TABLA N° 4:</b> Cuantificación del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg).....	49

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos, en la sociedad, son de vital importancia para la protección, prevención y terapéutica de enfermedades que afectan a la población; en ese sentido, el estricto control de calidad de los medicamentos es fundamental para el cumplimiento de las medidas sanitarias de seguridad, a fin de prevenir la existencia de una situación que atente o pueda significar un riesgo contra la salud individual o colectiva.

Debido a que todo medicamento debe cumplir con especificaciones de calidad, es de suma importancia que se cumplan los requerimientos de valoración, identidad y pureza para garantizar al consumidor final su efectividad. Derivado de estos aspectos es necesario efectuar monitoreos periódicos del cumplimiento de la concentración del principio activo declarado por el fabricante.

La Rifampicina pertenece a un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos estructuralmente similares, producidos por *Streptomyces mediterranei*. Este fármaco es un antibiótico bactericida de amplio espectro usado en el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias, fundamentalmente *M. tuberculosis* y *M. leprae*, e indicado además en el tratamiento de infecciones por *Neisseria meningitidis*.

Este medicamento se comercializa, generalmente, en forma de cápsulas de 150 y 300 mg con una dosis máxima de 600 mg, aunque también puede presentarse en otras formas farmacéuticas, como por ejemplo, Rifampicina suspensión oral al 1 % y en forma de supositorios de 300 mg.

Por ello que el presente trabajo es de suma importancia por evaluar la calidad de las cápsulas de Rifampicina (300 mg) que se distribuyen en el Centro de Salud Edificadores Misti del distrito Miraflores – Arequipa, para comprobar que la concentración del principio activo cumple o no con las especificaciones de calidad indicadas en la Farmacopea Británica (BP 2013)

# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la Realidad Problemática

Una de cada tres personas en el mundo está infectada por el bacilo de Koch, lo que convierte a la tuberculosis (TB) en la pandemia más importante a nivel mundial. Esto se debe a su eficiente mecanismo de transmisión por vía aérea y de persona a persona; a su capacidad de desarrollar enfermedad crónica, discapacitante y fatal, sobre todo en personas afectadas por el VIH/SIDA y, recientemente, a su capacidad de desarrollar resistencia a las drogas anti-TB disponibles.

La tuberculosis tiene un comportamiento heterogéneo, dependiendo de factores como la densidad poblacional, la pobreza, el grado de urbanismo, patrones de contacto de las personas, migración interna, pobre respuesta de los servicios de salud, entre otros <sup>(1)</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2012 el Perú es el quinto país en incidencia de casos de tuberculosis en América, luego de Haití, Surinám, Bolivia y Guyana <sup>(2)</sup>, cada año se enferman 34 mil personas, de los cuales el 54% de casos se encuentran en Lima y Callao.

Además, el Perú ocupa el primer lugar en América por la alta incidencia de casos de tuberculosis multidrogo resistente (MDR) y extremadamente resistente (XDR) <sup>(2)</sup>.

Los casos tanto TB-MDR y TB- XDR se concentran en Lima y Callao donde, el 82% de TB - MDR y el 90% de los TB- XDR son reportados cada año <sup>(2)</sup>.

En Arequipa durante el año 2011, se han registrado 699 nuevos casos de TB, lo que representa una tasa de incidencia de 57.7 casos por 100.000 habitantes, (24 casos más que el año 2010) <sup>(3)</sup>.

Respecto a la TB MDR y TB- XDR, la región Arequipa en los últimos años se presentaron un promedio de 18 a 20 casos de TB-MDR por año, al término del

2011 se registraron en la ciudad de Arequipa un total de 19 casos de TB-MDR y un caso de TB- XDR del MINSA.

Los casos de TB-MDR, se manifiestan cuando las bacterias causantes de la tuberculosis son resistentes por lo menos a la Isoniacida y a la Rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos más potentes. La TB-XDR presenta resistencia a dichos medicamentos, adicionalmente es resistente a todos los tipos de fluoroquinolonas y a por lo menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (Capreomicina, Kanamicina y Amikacina).

Según Instituto Nacional de Salud (INS), en el 2011 en el Perú se observó 36 % resistencia a la Rifampicina y 49 % a la Isoniacida <sup>(4)</sup>.

Según la OMS las personas que padecen tuberculosis pulmonar pueden transmitir la enfermedad al toser, estornudar o sencillamente conversar, ya que al hacerlo expulsan al aire las bacterias causantes de la tuberculosis.

Basta respirar unas cuantas bacterias para infectarse. A veces, las bacterias ya son drogorresistentes si proceden de una persona que padece TB-MDR. Otra forma de contraer la TB-MDR o la TB-XDR es cuando las propias bacterias causantes de la tuberculosis en un paciente presentan resistencia. Esto puede ocurrir cuando los medicamentos antituberculosos se emplean o administran inadecuadamente, lo que acontece cuando los programas de control de la tuberculosis tienen pobre desempeño, por ejemplo, cuando no se proporciona el apoyo debido a los pacientes para que finalicen el tratamiento completo; cuando los proveedores de asistencia sanitaria prescriben el tratamiento o la dosis equivocados, o bien, por un periodo corto, o cuando los medicamentos son de mala calidad <sup>(5)</sup>.

## **1.2 Formulación del Problema:**

### **1.2.1 Problema Principal**

¿Cuál es la concentración exacta del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg)?

### **1.3 Objetivos de la Investigación:**

#### **1.3.1 Objetivo General**

Determinar la concentración exacta del principio activo rifampicina en las cápsulas de Rifampicina (300 mg).

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

**1.3.2.1** Identificar el principio activo rifampicina en las cápsulas de Rifampicina (300 mg) de la muestra.

**1.3.2.2** Cuantificar el contenido del principio activo de las cápsulas de Rifampicina (300 mg).

### **1.4 Hipótesis de la investigación:**

#### **1.4.1 Hipótesis General**

La concentración del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg), que se distribuyen en el Centro de Salud Edificadores Misti del distrito Miraflores – Arequipa cumpliría con las especificaciones establecidas en la BP 2013.

#### **1.4.2 Hipótesis Secundarias.**

**1.4.2.1** Las cápsulas de Rifampicina (300 mg) presentan el principio activo rifampicina, según establecido BP 2013.

**1.4.2.2** Las cápsulas de Rifampicina (300 mg) presentan la concentración, según los límites establecidos según el BP 2013.

## 1.5 Justificación e Importancia de la Investigación

La tuberculosis sigue constituyendo un problema de salud pública en el mundo, particularmente en los países en vías de desarrollo. En estos y aún en los países desarrollados, se debe a su eficiente mecanismo de transmisión por vía aérea y de persona a persona; a su capacidad de convertirse en enfermedad crónica, sobre todo en personas afectadas por el VIH/SIDA y, recientemente, a su capacidad de desarrollar resistencia a las drogas anti-TB disponibles.

Además, el Perú es el país con mayor número de personas afectadas de tuberculosis multidrogorresistente (TBMDR), es decir con resistencia simultánea a isoniazida (INH) y Rifampicina (R), y uno de los veinte países con mayor severidad de la enfermedad en el mundo <sup>(6-7)</sup>. Cada año se registran más de 1800 personas que ingresan al tratamiento de TB MDR; pero, solo el 70% accede a la prueba de sensibilidad; de ellos, el 80% son casos de TB MDR, por lo que se registran aproximadamente 1500 personas como casos comprobados de TB-MDR por el Ministerio de Salud (MINSa).

La frecuencia de casos clínicos resistentes a antituberculosos de primera línea se ha incrementado substancialmente en el mundo entero en los últimos 20 años. Donde la mayor frecuencia de resistencia global se observó para Isoniacida y Rifampicina, siendo 49 y 36%, respectivamente según Instituto Nacional Salud (INS) en el año 2011.

La resistencia al tratamiento antituberculoso puede ocurrir cuando los medicamentos antituberculosos se emplean o administran inadecuadamente, lo que acontece cuando los programas de control de la tuberculosis tienen pobre desempeño; por ejemplo, cuando no se proporciona el apoyo debido a los pacientes para que finalicen el tratamiento completo; cuando los proveedores de asistencia sanitaria prescriben el tratamiento o la dosis equivocados, o bien, por un período demasiado corto; o cuando los medicamentos son de mala calidad<sup>(5)</sup>.

En nuestro país el control de calidad de los productos farmacéuticos es un requisito previo a su comercialización, de acuerdo al artículo N° 45 de la nueva Ley N° 29459 promulgado el 26 de noviembre del 2011, se precisa realizar el control al primer lote y de los lotes sub-siguientes.

Pero cabe resaltar que la mayoría de los medicamentos que llegan al Perú no pasan por un control de calidad sino que sólo presentan un certificado de buenas prácticas de manufactura realizadas en el país de origen del medicamento. Sin embargo, ocurre que en países asiáticos e incluso africanos existen laboratorios de dudosa procedencia.

En consecuencia, para garantizar que la población consume medicamentos de calidad, durante el tratamiento de la enfermedad o algún mal, es necesario realizar una evaluación de la calidad de los medicamentos que se distribuyen en los centros de salud, hospitales, droguerías y almacenes especializados.

En el caso de las cápsulas de Rifampicina (300 mg), es de gran importancia monitorear que se mantenga la concentración del principio activo según lo declarado por el fabricante, ya que es un medicamento utilizado como tratamiento de primera línea, para la enfermedad de tuberculosis y al ser empleado en un programa de salud a nivel nacional; el acceso es amplio por lo que se distribuye de forma gratuita a los pacientes que están padeciendo de la enfermedad de tuberculosis, por lo que es importante verificar que se esté produciendo bajo los criterios de calidad establecidos, ya que al ser administrado en dosis erróneas pueda ser una de las causas de la aparición de la resistencia al medicamento.

Con dicho estudio se busca demostrar que la concentración o contenido del principio activo de las cápsulas de Rifampicina (300 mg), cumplan con los requerimientos y criterios establecidos en la BP 2013.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Antecedentes de la investigación

La investigación realizada por Ana Requena-Méndez, Geraint Davies, Alison Ardrey, Oswaldo Jave, Sonia L. López-Romero, Stephen A. Ward y David A. J. Moore (2012). **FARMACOCINÉTICA DE LA RIFAMPICINA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PERUANAS CON Y SIN COMÓRBIDOS DIABETES O VIH**, en este estudio transversal, hace referencia de la farmacocinética de la Rifampicina de los pacientes con tuberculosis, reclutados de los centros de salud en Lima, Perú, que se les tomaron muestras de sangre, para determinar las concentraciones plasmáticas de la Rifampicina. Finalmente concluyen que un aumento en la dosis de Rifampicina dio lugar a un resultado de tratamiento mejor. Por lo tanto, si suponemos una mediana de la concentración más alta en los pacientes que recibieron una dosis más alta, podríamos considerar que existe una correlación entre la concentración y el tratamiento resultado. <sup>(8)</sup>

La investigación realizada por Nina Mamani, Odon (2001) **ESTANDARIZACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE RIFAMPICINA EN CÁPSULAS**, hace referencia que la Rifampicina es uno de los antibióticos que más se utiliza asociado con otros en la terapia de la tuberculosis. Muchas veces el control de calidad realizado por los analistas es muy variado respecto a las modificaciones que se realizan a los libros de control de calidad oficiales. En el presente estudio se estandariza un técnica analítica modificada en la utilización de Tampón Fosfato pH 7,4; en la última dilución, con agua desionizada y lecturas en el espectrofotómetro a una longitud de 475 nm, está técnica la podemos encontrar en la Farmacopea Internacional del año de 1989. Antes de realizar la estandarización de la técnica modificada, se comprobó que las absorbancias no sufrían ninguna variación con los disolventes a una longitud de onda de 475 nm por lo que se procedió a la elaboración del Protocolo de su estandarización y su informe final. Los parámetros que se utilización en la estandarización de esta metodología de análisis

corresponden a la categoría "I" y se realizan los siguientes ensayos: la precisión que lo componen los siguientes análisis, la repetibilidad, reproducibilidad y la robustez, también se realizó una prueba para observar la especificidad del método, la linealidad y finalmente la exactitud.<sup>(9)</sup>

La investigación realizada por Shaheen A, Najmi MH, Saeed W, Farooqi ZU **FARMACOCINÉTICA DE LOS REGÍMENES DE DOSIS ESTÁNDAR DE RIFAMPICINA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN PAKISTÁN (2012)**, el estudio muestra evidencia de concentraciones subóptimas Rifampicina en un pequeño grupo de pacientes con tuberculosis paquistaníes y pone de relieve la necesidad de estudios clínicos más grandes para identificar las posibles causas y consecuencias de los bajos niveles de Rifampicina en términos de los resultados del tratamiento. Problemas de control de calidad en las preparaciones de drogas locales utilizados ampliamente entre los pacientes con tuberculosis en Pakistán deben abordarse como una cuestión de urgencia.<sup>(10)</sup>

## 2.2 Bases teóricas

### 2.2.1 Tuberculosis

La tuberculosis, es una infección bacteriana contagiosa que compromete principalmente a los pulmones, pero puede propagarse a otros órganos. La especie de bacterias más importante y representativa causante de tuberculosis es *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, perteneciente al género *Mycobacterium*.<sup>(11)</sup>

Aunque la tuberculosis es una enfermedad predominantemente de los pulmones (tuberculosis pulmonar), puede afectar también el sistema nervioso central, el sistema linfático, el sistema circulatorio, el sistema genitourinario, el aparato digestivo, los huesos, las articulaciones e incluso la piel (tuberculosis extrapulmonar).<sup>(11)(12)</sup>

### 2.2.1.1 Etiología

*Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo descubierto por Roberto Koch en 1882. La denominación bacilo tuberculoso incluye dos especies, *M. tuberculosis* y *M. bovis*, capaces de producir esta enfermedad. <sup>(12)</sup>

*Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria aerobia, no esporulada, que precisa de un tiempo muy prolongado (15-20 horas) para su multiplicación y que puede sobrevivir con facilidad en el medio intracelular.

**Figura N° 1: Colonias de *Mycobacterium tuberculosis* en agar de Löwenstein-Jensen después de 8 semanas de incubación**



Fuente: Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Bailey and Scott's diagnostic microbiology, 9ª ed. St Louis Mosby, 1994

### 2.2.1.2 Transmisión

El reservorio de la tuberculosis es el hombre enfermo. Cuando la tuberculosis se localiza en el pulmón, los individuos enfermos podrán diseminar el bacilo, ya que al toser, hablar o expectorar eliminarán pequeñas gotas de saliva (gotas de Flugge) que contienen bacilos, que podrán ser aspirados por individuos susceptibles.

Los factores determinantes del contagio incluyen la localización de la tuberculosis (pulmonar o no), características de la enfermedad (mayor o menor cantidad de bacilos en el esputo), la duración y frecuencia del contacto entre la persona sana y la enferma, las características del ambiente en que ocurre (inadecuada ventilación) y las condiciones del individuo expuesto (nutrición, enfermedades concomitantes): el 50% de los contactos cercanos de casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopías positivas (pacientes bacilíferos) podrían infectarse, mientras que solo se infectarían el 6% de los contactos cercanos de los enfermos con baciloscopías negativas.

La mayoría de las personas que se infectan con el bacilo tuberculoso, podrán controlarlo y no desarrollarán la enfermedad. Entre los que se enfermarán de tuberculosis, el 80% manifestará la enfermedad durante los dos primeros años posteriores al primer contacto con el bacilo (primoinfección).<sup>(13)</sup>

### 2.2.1.3 Patogenia

**a. Primo-infección tuberculosa (típica de los niños):** En la tuberculosis pulmonar el primer contacto con el bacilo se realiza siempre por vía aérea mediante la inhalación de partículas aéreas contaminadas con bacilos procedentes de otros pacientes. La inhalación de estas partículas

contaminadas posibilitan que los bacilos pueden penetrar hasta los alvéolos, anidando especialmente en las zonas subpleurales, preferentemente de los vértices.<sup>(14)</sup>

**b. Tuberculosis de re-infección (típica de los adultos):**La tuberculosis del adulto puede hacerse de dos maneras:<sup>(14)</sup>

- **PRIMARIA:** Se trata de un nuevo contagio externo por vía aérea que se desarrolla de manera similar a la primoinfección.
- **SECUNDARIA:** Es una reactivación a partir de focos endógenos previos inactivos, generalmente silentes (complejo primario, focos apicales, adenopatías, tuberculomas). Esto suele ocurrir cuando existen procesos intercurrentes que deprimen los mecanismos de defensa del organismo.

A partir de un foco infeccioso inicial, tanto en la primoinfección tuberculosa como en la tuberculosis de re-infección, puede producirse una diseminación por contigüidad, por vía broncogena, hemátogena y linfática. La diseminación puede afectar a otras zonas del pulmón, al pulmón contralateral, a la pleura y a otros órganos y estructuras extrapulmonares.<sup>(14)</sup>

#### **2.2.1.4 Causas**

Los factores de riesgo relacionados con infección, morbilidad y mortalidad tuberculosa son: contacto con fuente de infección, hacinamiento en viviendas mal ventiladas y oscuras, desnutrición, estados mórbidos asociados a inmunodepresión, marginación cultural y socioeconómica y limitada, o nula atención en la salud<sup>(12)</sup>  
<sup>(13)</sup>.

La epidemia de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) favorece la propagación de la tuberculosis y aumenta el riesgo de

contraer esa enfermedad para toda la población. Para las personas seropositivas, el riesgo de tuberculosis es particularmente grande y el desenlace a menudo es mortal.

Como el VIH debilita lentamente el sistema inmunitario, el paciente se vuelve gradualmente incapaz de luchar contra las «infecciones oportunistas»: las infecciones causadas por virus, bacterias, parásitos y hongos que normal mente no plantearían una gran amenaza.

La tuberculosis, una infección oportunista importante, plantea una amenaza especial para el bienestar y la supervivencia de las personas seropositivas. <sup>(12,13)</sup>

#### **2.2.1.5 Síntomas**

Las personas que tienen tuberculosis pueden tener algunos o todos los siguientes síntomas <sup>(13)</sup>:

- Tos seca o productiva por más de 15 días.
- Expectoración con o sin hemoptisis
- Dolor torácico
- Debilidad y cansancio constante
- Pérdida de peso
- Fiebre
- Sudores nocturnos
- Pérdida de apetito

### 2.2.1.6 Diagnostico

La TBC activa se diagnostica por la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier muestra del tracto respiratorio (TBC pulmonar) o fuera de él (TBC extrapulmonar) <sup>(13)</sup>.

- **Autofluorescencia:** las micobacterias son capaces de emitir fluorescencia, lo que permite verlas en un microscopio de fluorescencia sin necesidad de una tinción previa.
- **Radiografía de tórax:** La radiografía es esencial en el diagnóstico de la enfermedad. Las lesiones típicas radiológicas son apicales, en segmentos posteriores y generalmente formando cavidades.
- **Baciloscopia de esputo:** Consiste en un prueba seriada (tres días consecutivos), donde se toma una muestra de esputo para ver qué bacteria se encuentra presente. Para esta prueba no se necesita estar en ayunas o sin cepillarse.
- **Cultivo de muestra biológica:** El cultivo puede hacerse en medio Löwenstein-Jensen, crece muy lentamente (30 a 90 días) a 37 °C en atmósfera con dióxido de carbono (en cultivo crecen mejor a pesar de ser aerobio estricto), dando colonias con aspecto de migas de pan (o huevos de araña), secas amarillentas y rugosas.
- **Prueba de la tuberculina mediante la técnica de Mantoux:** Es una prueba cutánea (intradermoreacción) para detectar infección tuberculosa. Se utiliza como reactivo el PPD (Derivado Proteico Purificado). La prueba cutánea de tuberculina nos indica si la persona es sensible a la tuberculina.

- **ODS (*Microscopic observation drug susceptibility*):** la observación microscópica de susceptibilidad de medicamentos (MODS) es un método de desarrollo reciente que posee una sensibilidad y especificidad muy elevadas, como también una gran reducción del tiempo para el diagnóstico de infección por el *Mycobacterium tuberculosis*, a la vez que evalúa la resistencia antibióticos de primera línea, como la Isoniacida y la Rifampicina para los pacientes TB-MDR (multidrogorresistentes)

#### 2.2.1.7 Tratamiento

##### **Esquema uno: 2RHZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>**

El tratamiento primario ESQUEMA UNO incluye los siguientes fármacos: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E). La Isoniacida y la Rifampicina son consideradas como el Núcleo Básico del tratamiento antituberculoso a la que se agregó posteriormente la Pirazinamida; todas ellas pueden eliminar el bacilo de la TB (*Mycobacterium tuberculosis*) en cualquier localización, a nivel intracelular y extracelular.<sup>(15)</sup>

El esquema de tratamiento primario acortado se debe administrar durante 6 meses, hasta completar 82 dosis, dividido en dos etapas:

- **Primera Fase:** 50 dosis (diario de lunes a sábado con HRZE).
- **Segunda Fase:** 32 dosis (intermitente, 2 veces por semana, con RH)

**Cuadro N° 1: Tratamiento con esquema uno: 2RHZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>**

<b>Fases</b>	<b>Duración</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Medicamento y dosis</b>	<b>Total por enfermo</b>
1ra.	2 meses (50 dosis)	Diario, excepto domingos y feriados	Rifampicina x 300 mg 2 cápsulas  Isoniacida x 100 mg 3 tabletas  Pirazinamida x 500 mg 3 tabletas  Etambutol x 400 mg 3 tabletas	R x 300 mg= 164 cáp.  H x 100 mg = 1306 tab.  Z x 500 mg. = 150 tab.
2da	4 meses (32 dosis)	Dos veces por semana	Rifampicina x 300 mg 2 capsulas  Isoniacida x 100 mg 8 tabletas	E x 400 mg. = 150 tab.
<p>Nota: Enfermos con menos de 50 kg. de peso, tanto adultos como niños, la dosis de medicación se administra en relación al peso del paciente.</p> <p>No usar Etambutol en menores de 7 años por el riesgo de producir neuritis óptica.</p> <p>Utilizar Estreptomina como medicamento alternativo al Etambutol en menores de 7 años con diagnóstico de meningocelalitis TB o tuberculosis generalizada.</p>				

Fuente: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/VFCapTrat.pdf>.

### **Esquema dos: 2HREZS – 1HREZ/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>E<sub>2</sub>**

El tratamiento primario ESQUEMA DOS incluye los siguientes fármacos: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E) y Estreptomicina (S).<sup>(15)</sup>

Para los pacientes que han ingresado al Programa Nacional Control de Tuberculosis, como casos de recaídas o abandonos recuperados.

Duración: durante 8 meses, hasta completar 115 dosis, dividido en dos etapas:

- **Primera Fase:** 50 dosis (diario de lunes a sábado con HRZES) y un mes de 25 dosis (diario de lunes a sábado con HRZE)
- **Segunda Fase:** 40 dosis (2 veces por semana, con RHE)

**Cuadro N° 2: Tratamiento con esquema dos: 2HREZS – 1HREZ/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>E<sub>2</sub>**

Fases	Duración	Frecuencia	Medicamento y dosis	Total por enfermo
1ra.	2 meses (50 dosis)	Diario, excepto domingos y feriados	Rifampicina x 300 mg. 2 capsulas Isoniacida x 100 mg. 3 tabletas Pirazinamida x 500 mg. 3 tabletas Etambutol x 400 mg. 3 tabletas Estreptomicona x 1 g.	R x 300 mg. = 230 cáp. H x 100 mg. = 545 tab.
	1 mes (25 dosis)	Diario, excepto domingos y feriados	Rifampicina x 300 mg. 2 capsulas Isoniacida x 100 mg. 3 tabletas Pirazinamida x 500 mg. 3 tabletas Etambutol x 400 mg. 3 tabletas	Z x 500 mg. = 225 tab. E x 400 mg. = 465 tab. S x 1g. = 50 amp.
2da.	5 meses (40 dosis)	Dos veces por semana.	Rifampicina x 300 mg. 2 capsulas Isoniacida x 100 mg. 8 tabletas Etambutol x 400 mg. 6 tabletas	

Nota: En enfermos con de 50 kg. de peso, tanto adultos como niños, la dosis de medicamentos se administra en relación al peso del paciente.

No usar Etambutol en menores de 7 años por el riesgo de producir neuritis óptica.

No usar Estreptomicona en embarazadas por su eventual toxicidad sobre el feto. En caso de ser necesario, evaluar su riesgo-beneficio con consentimiento informado de la paciente y su familia.

En mayores de 60 años la dosis diaria de Estreptomicona utilizada no deberá exceder de 0,75 g.

Fuente: <http://es.slideshare.net/alertomendoza/norma-tnica-de-salud-para-la-atencin-integral-de-la-persona-afectada-con-tuberculosis-en-per>

- **Tratamiento de la Tuberculosis Multidrogorresistente (TBMDR)**

En el cuadro N° 3 se describe la dosificación de los medicamentos de primera y segunda línea para el tratamiento del TB Drogorresistente. <sup>(15)</sup>

**Cuadro N° 3: Fármacos anti TB para manejo de TB resistente - Dosis Recomendadas**

Fármacos	Siglas	Dosificación diaria	Dosis máxima/día	Presentación
Acido Paramito salicílico (PAS)	PAS	150 mg / kg	Dependiente de la Presentación	PAS 60%, PAS 80%, PAS Sachet 4g
Amikacina	Amk	15 mg/Kg	1 gr	Ampollas x 500 mg Ampollas x 1000 mg
Amoxicilina/ácido clavulánico <sup>b</sup>	Amx/Clv	20 – 40 mg/Kg	2000 mg	Tabletas x 500 mg Tabletas x 875 mg
Capreomicina	Cm	15 mg / Kg	1 gr	Ampollas x 1 gr.
Ciprofloxacina	Cpx	25 mg / kg	1500 mg	Comprimidos x 500 mg.
Cicloserina	Cs	15 mg/Kg	1 gr	Tabletas x 250 mg.
Claritromicina <sup>b</sup>	Clr	7.5 mg/Kg c/12h	1 gr	Tableta x 500 mg
Clofazimina <sup>b</sup>	Cf	100-200 mg	200 mg	Cápsula de 100 mg
Etambutol	E	20 – 25 mg / kg	1600 mg	Tabletas x 400 mg.
Estreptomicina	S	15 mg / Kg	1 gr	Ampollas x 5 gr.
Etionamida	Eto	15 mg / kg	1 gr	Tabletas x 250 mg.
Imipenem/cilastina <sup>b</sup>	Imp/Cln	500 a 1000 mg EV c/6Hs o 1 gramo c/12 H (30 mg/Kg/día - 2 dosis)	2000 mg.	Ampollas x 500 mg
Isoniacida altas dosis <sup>b</sup>	H	15 mg / kg/día	900 mg	Tabletas x 100 mg.
Kanamicina	Km	15 mg / Kg	1 gr	Ampollas x 1 gr.
Levofloxacino <sup>a</sup>	Lfx	10 a 15 mg/Kg	750 a 1000 mg	Tabletas x 500 mg Tabletas x 750 mg
Linezolid <sup>a b c</sup>	Lzd	10 a 30 mg/Kg	1200 mg	Tabletas x 600 mg Ampollas x 600 mg
Meropenem <sup>b</sup>	Mp	20-40 mg/Kg c/8h	2000 mg	Ampollas x 500 mg
Moxifloxacino <sup>a</sup>	Mfx	10 mg/Kg	400 mg.	Tabletas x 400 mg.
Pirazinamida	Z	25 - 30 mg / kg	2000 mg	Tabletas x 500 mg.
Rifabutina <sup>a b c d</sup>	Rb	5mg/K/dosis	300 mg	Cáp. De 150 mg
Thiocetazona <sup>a b c</sup>	Thz		150 mg	Tableta con 150 mg de Th y 300mg de INH
Thioridazina <sup>a b c</sup>	Tio	20 mg/Kg	800 mg	Tabletas x 100 mg

<sup>a</sup> No se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, sin embargo la ESN PCT puede gestionar ante DIGEMID la autorización para la adquisición según las normas vigentes.  
<sup>b</sup> Estas Drogas deben ser consideradas para el tratamiento de Tuberculosis extremadamente resistente.  
<sup>c</sup> Estos productos no están considerados en el PNUME y su adquisición se podrá gestionar siguiendo las disposiciones establecidas por el Ministerio de Salud.  
<sup>d</sup> Considerar en el manejo de pacientes con co-infección TB-VIH, en quienes debe usarse antivirales que interfieran con la farmacodinamia de la Rifampicina. (Requiere aprobación de CERN).

Fuente:<http://es.slideshare.net/alertomendoza/norma-cnica-de-salud-para-la-atencin-integral-de-la-persona-afectada-con-tuberculosis-en-per>

### 2.2.1.8 Resistencia a medicamentos

La resistencia a los medicamentos aparece como consecuencia de un uso indebido de los antibióticos al tratar con ellos a pacientes afectados de tuberculosis farmacosensible. El uso indebido es resultado de una serie de acciones; en particular, la administración de regímenes terapéuticos inadecuados por parte de los agentes de salud y el hecho de que éstos no se aseguren que el paciente siga el tratamiento hasta el final. La farmacorresistencia surge principalmente en zonas donde los programas de lucha antituberculosa son deficientes <sup>(11)</sup>.

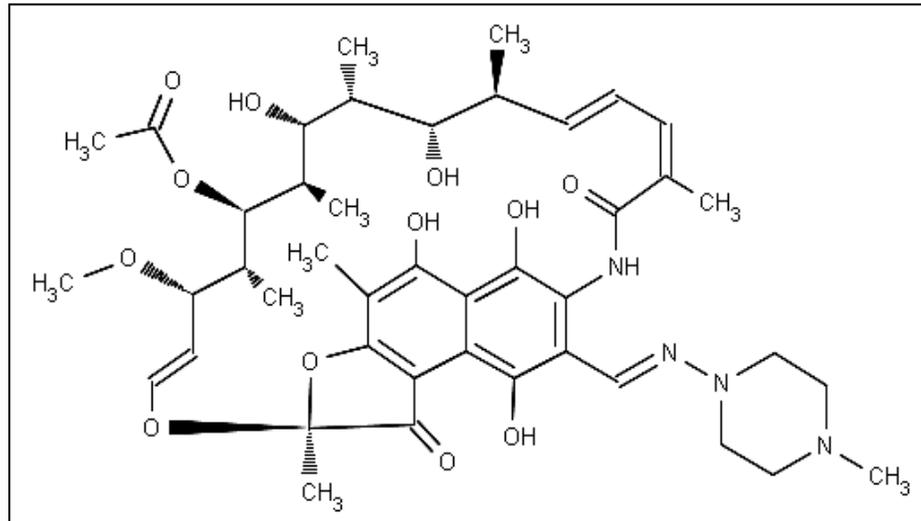
- **Tuberculosis multirresistente (MDR TB):** Es una forma específica de tuberculosis farmacorresistente, causada por un bacilo que es resistente por lo menos a la Isoniazida y la Rifampicina, los dos medicamentos más poderosos que existen contra la enfermedad.
- **Tuberculosis extremadamente resistente (XDR TB):** Es un tipo de tuberculosis MDR relativamente poco común. La tuberculosis XDR se define como una tuberculosis resistente a la Isoniacida y a la Rifampicina, así como a todas las fluoroquinolonas y a por lo menos uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (p. ej., Amicacina, Kanamicina o Capreomicina).

Debido a que la tuberculosis XDR es resistente a los medicamentos más poderosos para su tratamiento, las opciones de tratamiento para los pacientes con esta enfermedad son mucho menos eficaces. La tuberculosis XDR es motivo de preocupación particular para personas con la infección por VIH y otras afecciones que debilitan el sistema inmunitario. Ya que tienen más probabilidad de enfermarse de tuberculosis después de adquirir la infección y un mayor riesgo de morir por la enfermedad.

## 2.2.2 Rifampicina

### 2.2.2.1 Características fisicoquímicas

Figura N° 2: Estructura química



Fuente: U.S. National Library of Medicine

- **Formula empírica:**  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$
- **Peso molecular:** 823,00
- **pH:** 4,5 – 6,5
- **Solubilidad:** Poco soluble en acetona, alcohol y éter; soluble en metanol.

### 2.2.2.2 Características farmacológicas

#### a. Mecanismo acción

Rifampicina tiene acción bactericida o bacteriostática, lo que depende de la concentración alcanzada por la droga, el sitio de infección y la susceptibilidad del microorganismo. Ejerce su efecto antimicrobiano al inhibir la subunidad beta de la enzima RNA polimerasa DNA dependiente, uniéndose a la subunidad beta, lo que impide la iniciación de la cadena polipeptídica, pero no su elongación. <sup>(16)</sup>

#### b. Indicaciones

- Tratamiento de tuberculosis (en asociación con otros antituberculosos), en todas sus formas, incluido meningitis tuberculosa.
- Profilaxis de meningitis meningocócica.
- Prevención de infecciones por Haemophilus influenzae tipo B.
- Lepra.
- Brucelosis

#### c. Dosis

Adultos:

- Tuberculosis: 600 mg/día VO, o (10mg/kg/día), en asociación con otros antituberculosos según programa control tuberculosis (PCT).
- Portadores asintomáticos de meningitis meningocócica (profilaxis): 600 mg c/12 h por 2 días.

- Lepra multibacilar, en asociación con Dapsona, Clofazimina: 600 mg una vez al día cada 30 días por 12 meses.
- Lepra paucibacilar en asociación con dapsona: 600 mg una vez al día cada 30 d por 6 meses.

Reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática.

#### **d. Farmacocinética**

Se absorbe completamente en el TGI; los alimentos retrasan la absorción. Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos del cuerpo, incluyendo LCR, seminal, pleural, seroso, lágrimas y saliva; hígado, próstata, pulmón y huesos. Se une a proteínas plasmáticas en un 84 a 91%. Se metaboliza en el hígado por desacetilación. Sufre circulación entero hepática. Se excreta sin cambios entre un 6 a 30%.<sup>(16)</sup>

#### **e. Reacciones adversas**

- **Frecuentes:** orina, lágrimas, saliva, líquido cefalorraquídeo, lentes de contacto blandos adquieren una coloración rojo anaranjada.
- **Poco frecuentes:** hepatotoxicidad, disturbios gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal), colitis pseudomembranosa; reacciones alérgicas; cefalea, somnolencia, vértigo.
- **Raras:** Síndrome gripal, trombocitopenia, púrpura, anemia hemolítica, eosinofilia, leucopenia; shock y falla renal, particularmente con terapia intermitente; crisis adrenal aguda en pacientes con insuficiencia adrenocortical; hiperuricemia; anafilaxia; miopatía proximal severa y debilidad muscular.

#### f. Mecanismo de resistencia

Los microorganismos, incluidas las micobacterias, pueden presentar resistencia a la Rifampicina a muy breve plazo "in Vitro" como un proceso monofásico, y uno de cada  $10^7$  a  $10^8$  bacilos de la tuberculosis es resistente al fármaco. La resistencia casi siempre se debe a mutaciones puntuales entre los codones 507 y 533 del gen *rpoB* que codifica para polimerasa. Ello parece ser la situación que priva "in Vivo", y por ello no debe utilizarse la Rifampicina sola en la quimioterapia de la tuberculosis.<sup>(16)</sup>

### 2.2.3 Espectrofotometría UV-visible

Es una técnica analítica que permite determinar la concentración de un compuesto en solución. Se basa en que las moléculas absorben las radiaciones electromagnéticas y a su vez que la cantidad de luz absorbida depende de forma lineal de la concentración. Para hacer este tipo de medidas se emplea un espectrofotómetro, en el que se puede seleccionar la longitud de onda de la luz que pasa por una solución y medir la cantidad de luz absorbida por la misma.<sup>(17)</sup>

- **Región UV** se define como el rango de longitudes de onda de 195 a 400 nm. Es una región de energía muy alta. Provoca daño al ojo humano así como quemadura común. Los compuestos con dobles enlaces aislados, triples enlaces, enlaces peptídicos, sistemas aromáticos, grupos carbonilos y otros heteroátomos tienen su máxima absorbancia en la región UV, por lo que ésta es muy importante para la determinación cualitativa y cuantitativa de compuestos orgánicos. Diversos factores como pH, concentración de sal y el disolvente- que alteran la carga de las moléculas, provocan desplazamientos de los espectros UV.<sup>(17)</sup>

La fuente de radiación ultravioleta es una lámpara de deuterio.

- **Región visible** se aprecia el color visible de una solución que corresponde a las longitudes de onda de luz que transmite, no que absorbe. El color que absorbe es el complementario del color que transmite.

Por tanto, para realizar mediciones de absorción es necesario utilizar la longitud de onda en la que absorbe luz la solución coloreada.

La fuente de radiación visible suele ser una lámpara de tungsteno y no proporciona suficiente energía por debajo de 320 nm.

**Tabla N° 1: Diferentes regiones del espectro ultravioleta y visible y sus rangos o zonas comprendidas.**

<b>Longitud de onda aproximada</b>	<b>Color de luz que se absorbe</b>	<b>Color de luz que se refleja o ve</b>
390 – 435	Violeta	Amarillo verdoso
435 – 490	Azul	Amarillo
490 – 580	Verde	Rojo
580 - 595	Amarillo	Azul
595 – 650	Naranja	Azul verdoso
650 - 780	Rojo	Verde azulado

Fuente y elaboración propia

### **2.2.3.1 Ley de Lambert-Beer**

Es una ecuación fundamental en los métodos espectrométricos de análisis, ya que permite calcular la concentración de una

sustancia a partir de la radiación absorbida por disolución de la misma.

$$A = a.b.C$$

Donde  $a$  es la **absortividad**,  $b$  es la trayectoria de la luz incidente (camino o paso óptico generalmente 1 cm) y  $C$  es la concentración de la disolución. La absortividad es la constante que relaciona la absorbancia con la concentración de la especie absorbente y sus unidades dependerán de las unidades empleadas para la concentración. Así, si  $C$  se expresa en g/L, la absortividad se denomina **absortividad molar**, representada por el símbolo  $\epsilon$ , y tendrá unidades de L/ mol. cm. <sup>(18)</sup>

### 2.2.3.2 Fundamento

La absorción de este tipo de radiación se produce como consecuencia de la excitación de los electrones externos de los átomos. Nos centraremos en la absorción que presentan los compuestos orgánicos, aunque existen aniones inorgánicos capaces de absorber (ej. Carbonato o el nitrito). <sup>(19)</sup>

Para que una molécula sea capaz de absorber en la región UV-VIS ha de tener grupos **cromóforos**. Estos grupos son grupos funcionales que contienen dobles o triples enlaces, dobles enlaces conjugados. Ejemplos: alquenos, alquinos, carbonilo o carboxilo. <sup>(19)</sup>

Otros grupos que contribuyen a las características de absorción de una molécula orgánica son los **auxocromos**. Un auxocromo es un grupo funcional que por sí no absorbe pero que presenta la capacidad de modificar la absorción del cromóforo al que estén unidos.

Suelen ser sustituyentes con pares electrónicos sin compartir (oxígeno, halógenos, azufre y nitrógeno).<sup>(19)</sup>

Si representamos la absorbancia a varias longitudes de onda obtendremos una curva característica de cada elemento que se denomina espectro de absorción. Este espectro se puede ver modificado por la presencia de auxocromos, por factores como el pH, la concentración salina de la solución en que se encuentre el elemento.<sup>(19)</sup>

Efectos sobre el espectro de absorción:

- **Efecto hipsocrómico:** desplazamiento a menor longitud de onda, es decir, a mayores frecuencias.
- **Efecto batocrómico:** desplazamiento a mayor longitud de onda, es decir, a menor frecuencia.
- **Efecto hipercrómico:** desplazamiento a mayor intensidad.
- **Efecto hipocrómico:** desplazamiento a menor intensidad.

### **2.2.3.3 Instrumentación para la medición de absorbancias de la luz visible y ultravioleta: espectrofotómetro UV-visible**

La medición de absorbancia de la luz por las moléculas se realiza en unos aparatos llamados espectrofotómetros. Aunque pueden variar en diseño, en especial con la incorporación de ordenadores para el análisis de datos, todos los espectrofotómetros constan, de:

- Una fuente de energía radiante: lámpara de deuterio y tungsteno.
- Un monocromador para la selección de radiaciones de una determinada longitud de onda: filtros, prismas, redes de difracción.
- Un compartimento donde se aloja un recipiente transparente (cubetas o tubos) que contenga la muestra Pueden ser de

vidrio, cuarzo o plástico transparente. Para medir en UV se deben usar las de cuarzo o sílice fundido, porque el vidrio no transmite la radiación UV.

- Un detector de luz y un amplificador convertidor de las señales luminosas en señales eléctricas.
- Un registrador o sistema de lectura de datos.

#### **2.2.3.4 Obtención de un espectro de absorción**

El espectro de absorción es una representación gráfica que indica cantidad de luz absorbida ( $\epsilon$ ) a diferentes valores de  $\lambda$ .

A partir de una solución diluida de un compuesto, cuya absorbancia máxima entra dentro del rango de medida del espectrofotómetro, se verá el valor de absorbancia a diferentes longitudes de onda frente a un blanco que contenga el disolvente de la solución de la muestra a caracterizar. A partir del espectro de absorción se obtendrá el valor de  $\lambda$  al que el compuesto presenta la mayor absorbancia ( $\lambda_{\max}$ ). Dicho  $\lambda$  se utilizará a la hora de hacer determinaciones cualitativas y cuantitativas del compuesto. El espectro de absorción de un cromóforo depende, fundamentalmente, de la estructura química de la molécula. <sup>(17)</sup>

#### **2.2.3.5 Aplicaciones**

Las aplicaciones principales son:

- Determinar la cantidad de concentración en una solución de algún compuesto utilizando las fórmulas ya mencionadas.
- Para la determinación de estructuras moleculares.
- La identificación de unidades estructurales específicas ya que estas tienen distintos tipos de absorbancia (grupos funcionales o isomerías).

- Determinar constantes de disociación de indicadores ácido-base.

#### 2.2.3.6 Calibración

Para obtener una curva de calibrado de un compuesto se preparan soluciones de diferentes concentraciones del mismo, determinándose para cada una de ellas el valor de absorbancia a  $\lambda$  máx. Estos valores de absorbancia se representan en el eje de ordenadas (eje de y) y los de concentración en el eje de abscisas (eje de x). Se observará que, a bajas concentraciones, el aumento de concentración se corresponde con un incremento lineal en la absorbancia (zona de cumplimiento de la ley de Lambert-Beer). A concentraciones altas la linealidad se pierde y se observa que la línea se aplana, por lo que las medidas son poco fiables. La representación de Lambert-Beer,  $A = \epsilon \cdot c \cdot l$ , nos permitirá calcular el valor del coeficiente de extinción molar, que corresponde a la pendiente de la recta.

### 2.3 Definición de términos básicos

**Control de calidad.-** Conjunto de procedimientos técnicos y actividades, incluyendo muestreo, análisis, certificado analítico, para asegurar que los insumos, materiales, productos o dispositivos, en cualquier etapa, cumplen con las especificaciones establecidas para identidad, potencia, pureza y otras características que sean requeridas.

**Concentración.-** Cantidad de principio activo contenido en un determinado peso o volumen de medicamento. La concentración de la sustancia medicamentosa o principio activo se expresa generalmente de las siguientes formas: peso/peso, peso/volumen, dosis unitaria/volumen. No es sinónimo de dosis de un medicamento.

**Especificación técnica:** Una lista de requisitos detallados (criterios de aceptación para los procedimientos de ensayo establecidos) con los que la sustancia o producto farmacéutico tiene que cumplir para asegurar una calidad adecuada.

**Laboratorio fabricante:** Empresa que se encarga de todas las operaciones que incluyen la adquisición de insumos o componentes y productos, producción, empaque o acondicionamiento, reacondicionamiento, aseguramiento de calidad y control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de productos o dispositivos terminados y los controles relacionados con estas operaciones

**Medicamento:** Producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado. Incluye especialidad farmacéutica, agentes de diagnóstico, radiofármacos y gases medicinales.

**Principio activo/Ingrediente farmacéutico activo:** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser utilizada en la fabricación de un producto farmacéutico como una sustancia terapéuticamente activa.

**Reacción adversa a medicamentos (RAM):** Es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece tras el uso de un medicamento o producto farmacéutico en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.

**Registro sanitario:** Instrumento legal otorgado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y productos sanitarios que autoriza la fabricación, importación y comercialización de los productos farmacéuticos y dispositivos médicos previa evaluación en base a criterios de eficacia, seguridad, calidad y funcionalidad, según corresponda.

**Absorbancia:** Es la cantidad de intensidad de luz que absorbe la muestra.

**Cromóforo:** Grupo químico de un compuesto orgánico que tiene muchos electrones capaces de absorber energía o luz visible, y excitarse para así emitir diversos colores.

**Colorimetría:** Es la ciencia que estudia la medida de los colores y que desarrolla métodos para la cuantificación del color, es decir la obtención de valores numéricos del color.

## CAPITULO III METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

### 3.1 Tipo de la investigación

Es una investigación de tipo descriptivo porque se presentan todos los pasos para determinar la concentración del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg).

#### 3.1.1 Método

**Transversal:** Se realizó durante el periodo de noviembre 2013 al enero 2014.

**Cuantitativo:** Se cuantifico el principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg).

**Inductivo:** Se utilizó una muestra de referencia para elaborar la conclusión general.

#### 3.1.2 Técnica

**Técnicas:** Cuantificación e identificación del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg) mediante la técnica espectrofotometría UV-VIS.

##### a. Materiales de laboratorio

- Cápsulas de Rifampicina (300 mg)
- Balanza analítica
- Espátulas
- Beakers 100 ml, 250 ml y 500 ml.
- Probetas

- Pipetas
- Matraces de 100 mL
- Papel tisú

**b. Instrumentos**

- Espectrofotómetro UV-VIS marca Varian modelo Cary 50

**c. Reactivos**

- Fosfato de potasio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 0,2 M
- Hidróxido de sodio (NaOH) 0,2 M
- Metanol (CH<sub>4</sub>O)
- Agua destilada

**3.1.2.1 Identificación del principio activo:**

La absorción de la luz, en el rango de 220 a 500 nm de la solución final obtenida en el ensayo el cual debe exhibir máximos a 237, 254, 334 y a 475nm.<sup>(20)</sup>

**3.1.2.2 Valoración de la Rifampicina: Ensayo por espectrofotometría UV-VIS:**

**Procedimiento**

**a. Tratamiento de la muestra**

Pesar una cantidad de los contenidos mezclados de 20 cápsulas que contienen 0,1 g de rifampicina con 80 ml de metanol para enrasar 100 ml y el filtrar. Diluir 2 ml del filtrado a 100 ml con tampón fosfato pH 7,4 y medir la absorbancia de la solución resultante a la máxima 475 nm. Calcular el

contenido de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  tomando como 187 el valor de A (1%, 1 cm) a 475 nm. <sup>(20)</sup>

**b. Criterios de aceptación:** Las cápsulas de Rifampicina contienen el equivalente a no menos de **92.5%** y no más de **107.5%** de la cantidad de rifampicina declarada en la etiqueta. <sup>(20)</sup>

### 3.1.3 Diseño

No experimental: porque no se manipuló ni se tuvo control directo sobre la variable, ni se intervino sobre ella.

## 3.2 Población y Muestreo de la investigación

### 3.2.1 Población

Todas las cápsulas de Rifampicina (300 mg) genéricas, distribuidas en el Centro de Salud Edificadores Misti del distrito Miraflores - Arequipa.

### 3.2.2 Muestra

Las 20 cápsulas tomadas de forma aleatoria de un mismo lote de cápsulas de Rifampicina de 300 mg, distribuidas en las en el Centro de Salud Edificadores Misti del distrito Miraflores - Arequipa.

### 3.3 Variables e indicadores

VARIABLE	INDICADORES
Concentración del principio activo rifampicina en cápsulas de 300 mg	Las cápsulas de Rifampicina contienen el equivalente a no menos 92.5% y no más de 107.5% de la cantidad de rifampicina

### 3.4 Técnicas e instrumentos de Recolección de Datos:

#### 3.4.1 Técnicas

- Observación
- Análisis documental ( libros, revistas e internet)
- Espectrofotometría UV-VIS

#### 3.4.2 Instrumentos

- Hoja de datos
- Espectrofotómetro

## CAPÍTULO IV

### PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

#### 4.1 RESULTADOS:

**TABLA N° 2: DATOS DE LA MUESTRA**

<b>Nombre medicamento</b>	Rifampicina
<b>N° de lote</b>	1075213
<b>Laboratorio</b>	D.A. CARRION S.A.C

Fuente y elaboración propia

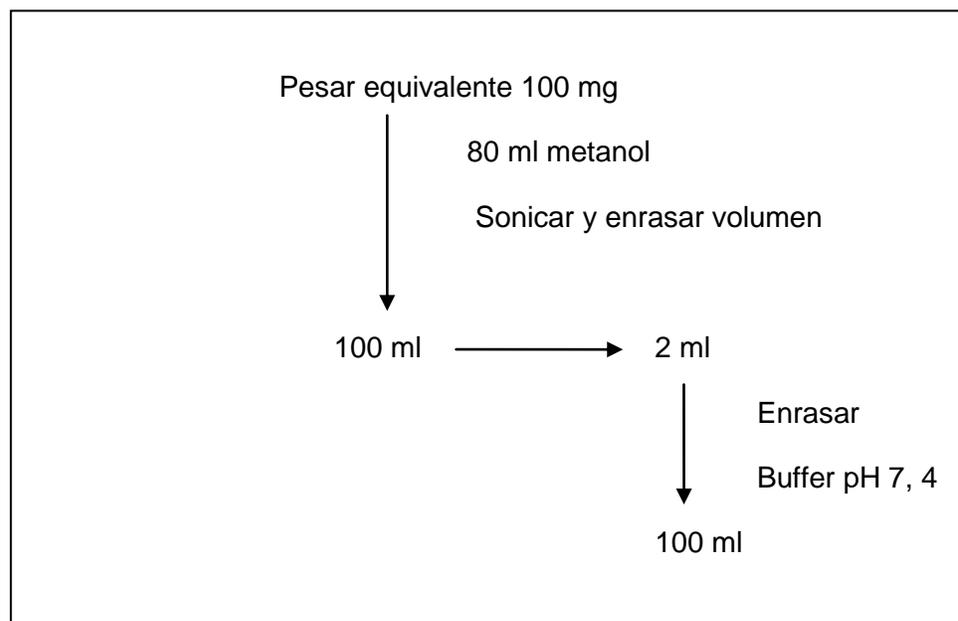
**TABLA N° 3: CÁLCULOS PARA LA OBTENCIÓN DEL PESO PROMEDIO**

<b>N° cápsula</b>	<b>Cápsula con contenido (mg)</b>	<b>Cápsula sin contenido (mg)</b>	<b>Peso final (mg)</b>
1	490.3	99.72	390.58
2	485.13	97.59	387.54
3	501.78	100.35	401.43
4	490.95	97.38	393.57
5	480.87	100.44	380.43
6	492.74	95.92	396.82
7	497.44	99.52	397.92

8	494.64	96.59	398.05
9	497.72	97.97	399.75
10	484.53	95.57	388.96
11	478.66	96.83	381.83
12	500.57	98.26	402.31
13	505.35	100.62	404.73
14	502.07	99.38	402.69
15	486.3	99.96	386.34
16	504.31	102.26	402.05
17	491.55	98.6	392.95
18	492.32	98.22	394.1
19	515.56	101.15	414.41
20	507.62	97.95	409.67
<b>Peso promedio</b>			396.31

Fuente y elaboración propia

**FIGURA N° 3: TRATAMIENTO DE LA MUESTRA**



Fuente y elaboración propia

### Formulas

#### Concentración muestra

$$\text{ConcM} = \frac{AMP}{a \times c} \times FDM$$

**Conc M** = concentración de la muestra

**AMP**= absorbencia de la muestra promedio

**a** = absortividad rifampicina \*

**c**= longitud de la celda

**FDM** = factor dilución de la muestra

**Nota:** Para rifampicina el valor de absortividad corresponde a 187

## FACTOR DE DILUCIÓN MUESTRA (FDM):

$$\mathbf{FDM} = \frac{100}{PM} \times \frac{100}{2} \times PPM$$

**FDM** = factor dilución de la muestra

**PM** = peso muestra

**PPM** = peso promedio muestra

### Cálculos

$$\text{ConcM1} = \frac{0.3649}{187} \times \frac{100}{130.27} \times \frac{100}{2} \times 396.31 \times 10 = 296.82 \text{ mg /cáp}$$

$$\text{ConcM2} = \frac{0.3710}{187} \times \frac{100}{130.35} \times \frac{100}{2} \times 396.31 \times 10 = 296.64 \text{ mg /cáp}$$

$$\text{ConcM3} = \frac{0.3782}{187} \times \frac{100}{130.24} \times \frac{100}{2} \times 396.31 \times 10 = 296.89 \text{ mg /cáp}$$

**TABLA N° 4: CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO RIFAMPICINA EN CÁPSULAS DE RIFAMPICINA (300 mg).**

<b>Nro muestra</b>	<b>Concentración mg / cáp</b>	<b>% de rifampicina</b>
1	296.82	98.94 %
2	296.64	98.88%
3	296.89	98.96%
<b>Promedio</b>	296.78	98.93 %

Fuente y elaboracion propia

**ESPECIFICACIONES:** Se considera satisfactorio entre el rango de 92.5 – 107.5 % de rifampicina.

#### **Identificación**

Resultados: La absorción de la luz, en el rango de 220 a 500 nm de la solución final obtenida en el ensayo, nos exhibe máximos 235, 254, 334 y 471 nm, lo cual nos indica que la prueba de identificación es positiva para el principio activo rifampicina. (Ver anexos)

## CONCLUSIONES

1. La identificación del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina de (300 mg) cumple con lo establecido en la BP 2013, distribuidas en el Centro de Salud Edificadores Misti.
2. La concentración del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg) cumple con los límites establecidos en la BP 2013, distribuidas en el Centro de Salud Edificadores Misti
3. La Rifampicina en cápsulas de 300 mg cumplen con la evaluación de la valoración del principio activo de acuerdo a la BP 2013, distribuidas en el Centro de Salud Edificadores Misti.

## **RECOMENDACIONES**

1. Efectuar estudios de perfiles de disolución in vitro a fin de poder predecir el comportamiento in vivo del fármaco al momento de su uso.
2. Realizar monitoreo terapéutico de la Rifampicina en pacientes que se encuentran Programa Nacional Control de la Tuberculosis a fin de realizar el ajuste de dosis correspondiente.
3. Realizar estudios clínicos para evaluar la efectividad terapéutica de las cápsulas de Rifampicina (300 mg); en pacientes que se encuentran Programa Nacional Control de la Tuberculosis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de Investigación del Programa de Epidemiología en el Perú. Bol. Epidemiol Lima. [en línea] 2012 Junio 21 [fecha de acceso 20 de noviembre de 2013]; 21 (29). URL disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletines/2012/29.pdf>
2. Alarcón A. Plan de reducción de la tuberculosis en el Perú. ESN-PCT-DGSP/MINSA. [en línea] 2013 Junio 20 [fecha de acceso 20 de noviembre de 2013].  
  
URL disponible en: <http://www.parsalud.gob.pe/phocadownload/plan/plan11.pdf>
3. Resumen de la situación de la tuberculosis Arequipa 2011. [página en internet]. GERESA Arequipa. [fecha de acceso 18 de noviembre de 2013]. URL disponible en: [http://www.saludarequipa.gob.pe/archivos/SITUACION\\_TUBERCULOSIS\\_AREQUIPA\\_2011.pdf](http://www.saludarequipa.gob.pe/archivos/SITUACION_TUBERCULOSIS_AREQUIPA_2011.pdf)
4. Estadísticas Generales: Resistencia a rifampicina, isoniacida y TB-MDR en pacientes antes tratado. [página en internet]. [fecha de acceso 18 de noviembre de 2013]. URL disponible en: <http://www.tuberculosis.pe/content/estadisticas-generales-resistencia-rifampicina-isoniacida-tb-mdr-pacientes-antes-tratados>
5. La tuberculosis extremadamente drogorresistente (XDR-TB). [página en internet]. [fecha de acceso 20 de noviembre de 2013]. URL disponible en: <http://www.who.int/tb/challenges/xdr/faqs/es/>
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010: Annex 2 [Internet]. Ginebra: WHO; 2010 [citado el 11 de noviembre de 2011]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2010/gtbr10\\_a2.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/gtbr10_a2.pdf)
7. Comité de Tuberculosis Extremadamente Resistente. Análisis de la situación actual y propuesta de lineamientos técnicos para el control y prevención de la tuberculosis resistente en el Perú, 2008. Lima: TB XDR; 2008.
8. Ana Requena-Méndez, Geraint Davies, Alison Ardrey, Oswaldo Jave, Sonia L. López-Romero, Stephen A. Ward y David A. J. Moore. Farmacocinética de la

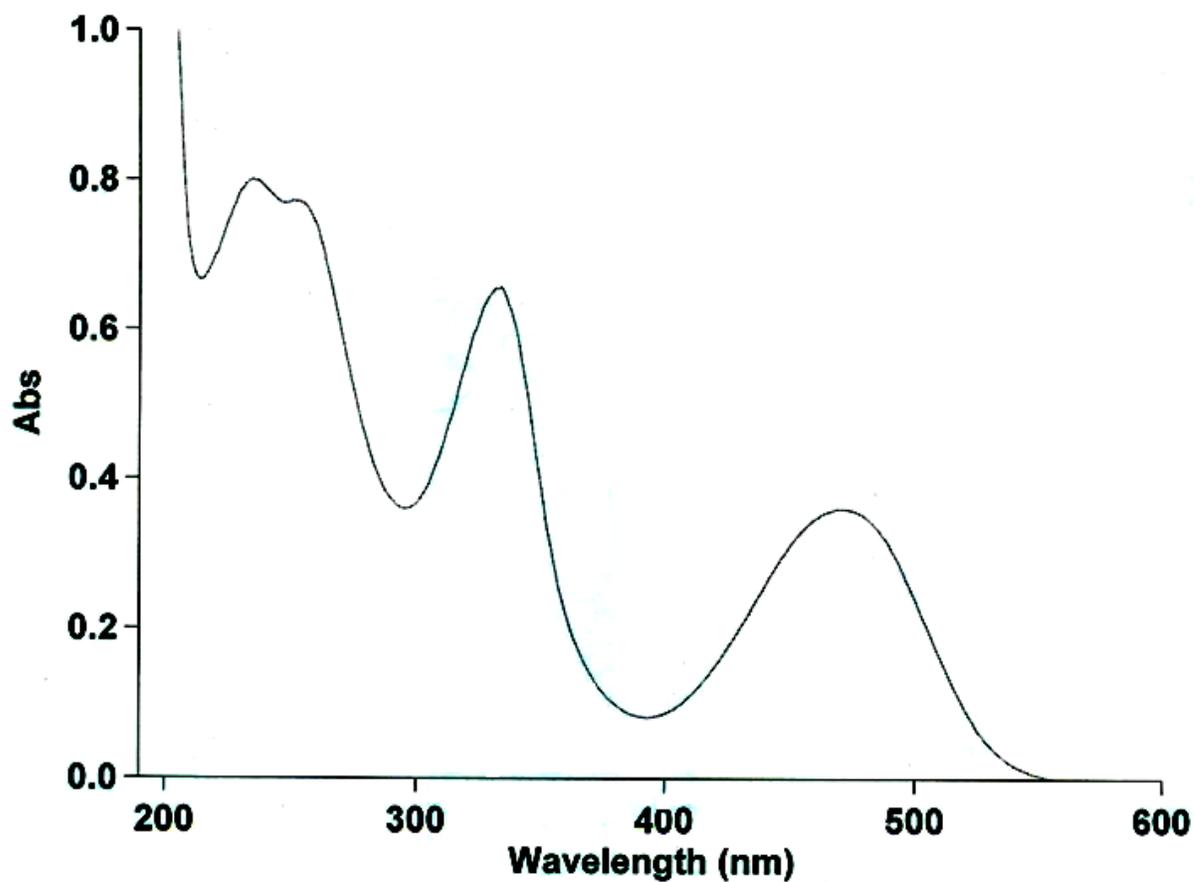
rifampicina en pacientes con tuberculosis peruanas con y sin comórbidos diabetes o VIH. [Tesis]. Lima: servicio de publicaciones e intercambio científico, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2012.

9. Nina Mamani, Odon. Estandarización del método analítico para la determinación cuantitativa por espectrofotometría de rifampicina en cápsulas. [Tesis]. La Paz: Sn. Universidad Mayor de San Andrés; 2001.
10. Shaheen A, Najmi MH, Saeed W, Farooqi ZU. Farmacocinética de los regímenes de dosis estándar de rifampicina en pacientes con tuberculosis pulmonar en Pakistán [Tesis]. Pakistán: Departamento de Farmacología. Universidad Nacional de Ciencias y Tecnología, Rawalpindi, Pakistán. 2012.
11. Toman K. Tuberculosis: Detección de casos, tratamiento y vigilancia. Preguntas y vigilancia. 2ª ed. Washington: DS; 2006.
12. Farga V. Tuberculosis. 3ª ed. Mediterraneo. 2011.
13. GUÍA PARA EL EQUIPO DE SALUD. Nro. 3. Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación. Mayo/2009 URL disponible en [http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia\\_tuberculosis.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia_tuberculosis.pdf)
14. Tuberculosis pulmonar. Tema 13. [Página de internet]. [Fecha de acceso 10 de diciembre de 2013]. URL disponible en: <http://web.udl.es/usuaris/w4137451/copia%20webresp/teoria/t13/tema.htm>
15. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS DE LA NTS N° 041-MINSA/DGSP-V.01 N° 041-MINSA/DGSP-V.01. “Norma Técnica de Salud para el control de de la Tuberculosis” aprobada por R.M. N° 383-2006/MINSA. URL disponible en: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/VFCapTrat.pdf>
16. Centro de atención farmaceutica DIGEMID. [Página de internet]. [fecha de acceso 10 de diciembre de 2013]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Rifampicina.pdf>

17. Nieves Abril Díaz, J. Antonio Bárcena Ruiz, Emilio Fernández Reyes, Aurora Galván Cejudo, Jesús Jorrín Novo, José Peinado Peinado, Fermín Toribio Meléndez-Valdés<sup>1</sup>, Isaac Túnez Fiñana. . Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. [Página de internet]. [Fecha de acceso 10 de diciembre de 2013]. URL disponible en: [http://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/08\\_ESPECTROFOTOMETR%C3%8DA.pdf](http://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/08_ESPECTROFOTOMETR%C3%8DA.pdf)
18. Isabel S.Gómez S.Pérez D.Morante S. Análisis Instrumental. Netbiblo. España. 2010
19. Garcia J. Colom F. Jaramillo J. Manual auxiliar de laboratorio. 2ª ed. MAD,S.L. España. 2003
20. British Pharmacopeia 2013. Vol. III.

## ANEXOS

FIGURA N° 4: ESPECTRO ABSORCIÓN DE LA RIFAMPICINA



En la siguiente figura, se muestra el espectro de absorción de la solución final de la muestra, lo cual nos indica los máximos correspondientes a la identificación positiva del principio activo rifampicina. A una longitud de onda 220 a 500 nm.

## MATRIZ DE CONSISTENCIA

**Título:** “DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO RIFAMPICINA EN CÁPSULAS DE RIFAMPICINA (300 mg).

**Presentado por:** Bach. Arce Huayllaro, Paola Carmen

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	TIPO	Población:
¿Cuál es la concentración exacta del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg)?	<b>O.G.:</b> Determinar la concentración del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg).	<b>H.G.:</b> La concentración del principio activo rifampicina en cápsulas de Rifampicina (300 mg), que se distribuyen en el Centro Salud Edificadores Misti del distrito Miraflores – Arequipa cumpliría con las especificaciones establecidas en la BP 2013.	<b>Variable</b> Concentración del principio activo	Descriptiva	Todas las cápsulas de Rifampicina de (300 mg), distribuidas por el Centro de Salud Edificadores Misti del distrito Miraflores – Arequipa
	<b>Objetivos específicos</b>	<b>Hipótesis específicas</b>			
	<b>O.E.1</b> Identificar el principio activo rifampicina en las cápsulas de Rifampicina (300 mg) de la muestra.	<b>H.E.1:</b> Las cápsulas de Rifampicina (300 mg) presentan el principio activo rifampicina según establecido BP 2013.			
	<b>O.E.2.</b> Cuantificar el contenido del principio activo de las cápsulas de Rifampicina (300 mg).	<b>H.E.2:</b> Las cápsulas de Rifampicina (300 mg) presentan la concentración según los límites establecidos según el BP 2013.	<b>Indicadores</b> no menos 92.5% y no más de 107.5 % de la cantidad de rifampicina	“Valoración de las cápsulas de Rifampicina mediante espectrofotometría UV-VIS según BP 2013”	<b>Muestra:</b> Las 20 cápsulas tomadas de forma aleatoria de un mismo lote de cápsulas de Rifampicina de 300 mg, distribuidas en las en el Centro de Salud Edificadores Misti del distrito Miraflores - Arequipa.
				<b>Diseño de la investigación:</b> No experimental	