

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA
TRABAJO DE SEMINARIO DE GRADUACION PARA OPTAR AL
TITULO DE LIC. EN QUIMICA FARMACEUTICA.**



Título: “Uso de alopurinol en pacientes ambulatorios de 20- 40 años de edad que asisten al Hospital Japón- Nicaragua Granada y la incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa, Septiembre a Diciembre 2009”

Autores: Br. Orión Antonio Lazo PARRALES
Br. José María Agurto ULMOS

Tutora: Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas

Asesora: Lic. Eliu del Carmen Pérez Rivas

Managua, 19 de febrero del 2009

DEDICATORIA

Ofrecemos este trabajo a nuestros padres: Javier Lazo, Luís Agurto, Catalina parrales y Maria José Ulmos quienes con su amor y dedicación contribuyeron a el.

Lo ofrecemos a la población nicaragüense en especial a la facultad de ciencias puras y departamento de química y farmacia, a nuestros profesores Yanett Mora y Félix López quienes apoyaron y incentivaron desde un comienzo y lic: Ana Treminio por su apoyo técnico y a los trabajadores del “Hospital Japón-Nicaragua”. Quienes nos motivaron y enriquecieron nuestro trabajo con sus comentarios y sugerencias.

“El acceso a la comunicación en su sentido mas amplio es el acceso al conocimiento, y eso es de importancia vital para nosotros si no queremos continuar siendo despreciados o protegidos por personas videntes compasivas. No necesitamos piedad ni que nos recuerden que somos vulnerables. Tenemos que ser tratados como iguales, y la comunicación es el medio por el que podemos conseguirlo”. **R. Duarte**

AGRADECIMIENTO

Damos las gracias a través de estas líneas a las personas que en forma directa o indirecta nos brindaron su ayuda en la elaboración de este precioso trabajo.

Deseamos demostrar nuestro leal agradecimiento a los licenciados Janett Mora y Félix López profesores de la carrera Química- Farmacéutica de la UNAN Managua y a la farmacéutica Vilma Romero por su amistad, su aliento en los momentos difíciles y su apoyo decidido en la realización de este trabajo.

También al Dr. Eudoro Trejos y a la Lic. Natalia Gutiérrez, por la labor técnica que realizaron.

Queremos expresar nuestra gratitud sincera a las siguientes personas y organizaciones:

Licenciados: Eliu Pérez Casal, Ana Treminio Gonzáles, Zoila Parrales Ulloa, Heidi Lazo Parrales.

Doctores: Silvio Lacayo, Juan Barrios Quiroz, Mario Delgadillo, Luís Manuel Sandigo.

Organizaciones: Asociación de Lupus en Nicaragua (ASONIL).

RESUMEN

El presente trabajo estudió el uso de alopurinol en pacientes ambulatorios de 20 a 40 años de edad que asisten al hospital Japón- Nicaragua y la incidencia de exantema como la principal reacción adversa en el periodo de septiembre- diciembre 2009.

El estudio fue descriptivo de corte transversal, analizándose y entrevistándose a 112 pacientes y sus expedientes valorando la incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa.

De los resultados se destacan:

El grupo femenino con el intervalo de edad más afectado con hiperuricemia fue de 37 a 40 años (8.03%) que equivale a 9 personas de la muestra total, en el caso del grupo masculino más afectado es el mismo, pero se encontró con el 34.82% que equivale a 39 personas de la muestra, demostrando que el hombre es más propenso que la mujer a tener hiperuricemia.

La incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa tiene un valor de 43.75% que equivale a 49 pacientes notificados de un total de 112, el resto no presentó reacción adversa medicamentosa.

Queda en evidencia que los hombres padecen más la hiperuricemia que las mujeres, pero son ellas las más afectadas por el exantema como reacción adversa medicamentosa causada por el alopurinol.

Por lo antes expuesto, se recomienda a los médicos y farmacéuticos correspondientes informar a los pacientes de que el uso de alopurinol debe ser combinado con una dieta pobre en purinas y grasas, y que el alopurinol es bien tolerado por todos los pacientes pero cuando el uso es prolongado aparece su principal reacción adversa exantema.

INDICE

CONTENIDO

PÁGINAS

1- APARTADO I ASPECTOS GENERALES

1.1- Introducción.....	1
1.2- Justificación.....	2
1.3- Planteamiento del problema	3
1.4- Objetivos.....	4
1.5- Preguntas directrices.....	5

2- APARTADO II MARCO TEÓRICO

2.1- Exantema.....	6
2.2- Reacciones de hipersensibilidad.....	6
2.3- Farmacovigilancia.....	8
2.4- Alopurinol.....	9
2.5- Descripción de la visita al hospital Japón Nicaragua.....	20

3- APARTADO III DISEÑO METODOLÓGICO

3.1- Tipo de estudio.....	22
3.2- Descripción del ámbito de estudio.....	22
3.3- Universo y muestra.....	22
3.4- Criterios de selección.....	24
3.4.1- Criterios de inclusión.....	24
3.4.2- Criterios de exclusión.....	24
3.5.1- Variables.....	25
3.5.2- Operacionalización de variables.....	26
3.6- Materiales y métodos.....	27
3.6.1- Materiales para recolectar información.....	27
3.6.2- Materiales para procesar la información.....	27
3.6.3- Método según el tipo de estudio.....	27

4- APARTADO IV RESULTADOS

4.1- Análisis y discusión de los resultados.....	28
--	----

5- APARTADO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1- Conclusiones.....	35
5.2- Recomendaciones.....	36

BIBLIOGRAFÍA.....	37
ANEXOS.....	38
GLOSARIO.....	54

APARTADO I

ASPECTOS GENERALES

1.1- INTRODUCCIÓN

En el departamento de granada- Nicaragua, existe una población aproximada de 155,683 habitantes, de los cuales casi sólo el 52% asisten al “Hospital Japón-Nicaragua” el cual está ubicado en el Kilómetro 45 en la entrada a dicho departamento, carretera a Masaya, en el hospital las enfermedades se clasifican en grupos, perteneciendo la Hiperuricemia al área de enfermedades reumáticas.

En el año 2008 se atendieron 4,857 pacientes con problemas reumáticos de los cuales sólo el 13% (631 pacientes) de esta población padecían hiperuricemia o altos niveles de ácido úrico en el cuerpo (Gota) estas personas son tratadas muchas veces con Colchicina o alopurinol que cae dentro del intervalo de los medicamentos de Nefrología y Urología, siendo del grupo de los hipouricemiantes.

Según el formulario nacional de medicamento estos dos fármacos se usan en la misma enfermedad pero con indicaciones distintas, actualmente se ha demostrado que la principal reacción adversa de alopurinol es exantema y la gran mayoría de los pacientes la experimenta pero a un uso muy prolongado.

En el año 2008 según estadísticas del hospital Japón- Nicaragua, el exantema se ha estado presentando a corto plazo, esto representa una problemática para las personas poco informadas que poseen el diagnóstico de hiperuricemia. Uno de los principales factores es el uso inadecuado de alopurinol por la prescripción mecánica de los médicos que al encontrarse con un diagnóstico de hiperuricemia instantáneamente responden con alopurinol.

Con este trabajo se pretende determinar la incidencia de exantema con el uso de alopurinol y también recomendaciones necesarias para disminuir el uso inadecuado de alopurinol, como parte de un beneficio a la sociedad y desarrollo en la seguridad del uso de los medicamentos.

1.2- JUSTIFICACIÓN

Para un sector importante del hospital Japón Nicaragua ubicado en el departamento de Granada, el consumo de productos farmacéuticos como el alopurinol que es para tratar la gota crónica y ayuda a prevenir los ataques de gota, su uso está aumentando, cada día que pasa aparece una persona más con esta enfermedad sobre todo en personas de 20 a 40 años de edad, ocasionando un aumento de la demanda del medicamento en el país, por lo que se necesitan más estudios relacionados con el uso de alopurinol.

Este presente trabajo es conveniente para las personas que acuden al hospital Japón Nicaragua que presentan un diagnóstico de hiperuricemia y van en busca de un tratamiento farmacológico seguro y efectivo ya que brinda información relevante acerca del tratamiento con alopurinol.

También ofrece información importante para la sociedad en general, por que estudia la incidencia de exantema por el uso de alopurinol y aborda los principales factores que hacen más propensa la aparición de la reacción adversa antes mencionada para que la población pueda tomar precauciones, si en futuro se ven en la necesidad de usar este medicamento, Y por último y no menos importante este trabajo será un gran aporte para el sector farmacéutico ya que le permitirá dotarse de las herramientas necesarias para dispensar correctamente este fármaco con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes a los cuales se les administra alopurinol.

1.3- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La problemática de las reacciones adversas es inherente a los medicamentos, esto quiere decir que no podemos evitar la aparición de las reacciones adversas en una población en donde se consuman medicamentos, definitivamente la población más afectadas por reacciones adversas son los pacientes con enfermedades crónicas como es el caso de la hiperuricemia.

En el hospital Japón de Nicaragua se ha visto una ausencia del seguimiento al tratamiento farmacológico de los pacientes crónicos que usan alopurinol, esto puede causar un aumento de reacciones adversas no notificadas siendo la principal exantema poniendo en riesgo la vida de los pacientes.

Según los datos estadísticos del hospital Japón Nicaragua en el 2008 se atendieron a 373 pacientes que tomaban alopurinol de manera crónica, con este dato las preguntas más importantes que se pueden formular son: ¿Se habrán presentado casos de exantema como reacción adversa por el uso de alopurinol? ¿Y si se presentaron dichos casos cual es el valor de su incidencia?

Aunque conociendo el valor de la incidencia de exantema, no es suficiente información para el beneficio de la población sino que también es necesario conocer los principales factores que influyeron para que se presente exantema, siendo algunos de ellos sexo, edad, dosis y duración del tratamiento. Por último enunciar los grupos etarios y el género más afectado por el exantema cuando se toma alopurinol.

El presente trabajo representa los primeros esfuerzos de darle la verdadera importancia a la farmacovigilancia en Nicaragua, investigando la incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa con el uso de alopurinol en pacientes ambulatorios de 20 – 40 años de edad que asisten al hospital Japón – Nicaragua.

1.4- OBJETIVOS

General

- Averiguar el uso de alopurinol en pacientes ambulatorios de 20-40 años de edad que asisten al Hospital Japón-Nicaragua y la incidencia de exantema, según el sexo, como reacción adversa medicamentosa.

Específicos

- Indicar la edad y el sexo de los pacientes tratados con alopurinol.
- Decir dosis y duración del tratamiento de los pacientes que usaron alopurinol.
- Medir la incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa según el sexo de los pacientes atendidos.

1.5- PREGUNTAS DIRECTRICES

- ¿La gravedad del diagnóstico de hiperuricemia está influenciada por la edad y el sexo?
- ¿El consumo de alopurinol en hombres y mujeres de 20 a 40 años causa exantema?

APARTADO II

MARCO TEÓRICO

2.1- EXANTEMA

Exantema (gr. *exantheo*, “florezco“) es una erupción cutánea que aparece de forma aguda. Aparece frecuentemente con enfermedades generales infecciosas como sarampión, rubéola, varicela, escarlatina o tifus. Un exantema también puede ser la consecuencia de una incompatibilidad de fármaco (“drug eruption”). La piel puede presentar varios tipos de erupciones, de úlceras y de ampollas (erupciones cutáneas). En ocasiones la piel vuelve a la normalidad, pero algunas erupciones cutáneas son duraderas e incluso peligrosas para la vida. Muchas veces la causa no se descubre jamás. Frecuentemente, los medicamentos ingeridos provocan diversas reacciones cutáneas. El exantema puede clasificarse en leve, moderado y grave antes de la clasificación de las enfermedades antes dichas. (*Anexo 11 y 12*)

2.2- REACCIONES HIPERSENSIBILIDAD

Estas reacciones son procesos patológicos que resultan de las interacciones específicas entre antígenos (Ag) y anticuerpos (Ac) o linfocitos sensibilizados.

Hipersensibilidad se refiere a la excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico.

Tipos de Hipersensibilidad:

Clásicamente se diferencian cuatro tipos:

- Reacción de tipo I

a) *Reacciones de tipo I, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata.*

El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, en general mastocitos o leucocitos basófilos.

Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, cininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.).

Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncospasmo, angioedema o shock anafiláctico. Algunos fármacos, como los contrastes radiológicos, desencadenan reacciones clínicamente idénticas a las reacciones alérgicas, sin que exista un mecanismo inmunológico en su producción. Se trata de las reacciones denominadas «anafilactoides» que se producen merced a la capacidad del fármaco para provocar la liberación de mediadores endógenos.

A diferencia de las inmunológicas, se clasifican como reacciones de tipo A. La broncoconstricción que algunos fármacos pueden desencadenar en el paciente asmático pertenece también a este grupo de reacciones no inmunológicas.

Ejemplo:

- Rinitis Alérgica
- Conjuntivitis alérgica
- Asma alérgica
- Alteraciones cutáneas: Urticaria, exantema, dermatitis tópica.
- Alergias físicas (Frió, luz solar, calor, traumatismo leve).
- Alergias a alimentos.
- Alergias a los fármacos.

- Reacciones de tipo II

b) Reacciones de tipo II, de carácter citotóxico.

Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM e IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula, por lo general un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a ello se suma el complemento que es activado y produce la lisis celular. Se producen, por consiguiente, hemólisis, trombopenia o agranulocitosis.

- Reacciones de tipo III

c) Reacciones de tipo III por inmunocomplejos.

El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares y al activarse el complemento, se provoca una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre, urticaria, artritis, adenopatías, erupción maculopapular, glomerulonefritis y neuritis).

- Reacciones de tipo IV

d) Reacciones de tipo IV, de hipersensibilidad diferida.

El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular. A éste pertenecen las dermatitis por contacto. **(Dr. Emilio Rosentein, 2003 Pág. 1,213)**

2.3- FÁRMACOVIGILANCIA

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) define la Farmacovigilancia como “La ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos”.

Implica la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos que se despachan con o sin receta.

La definición de Farmacovigilancia va más allá de los efectos adversos que se producen a nivel clínico y permite incluir la generación de daño infringida por el medicamento a otros niveles que abarcan el psicológico, el económico y el social.

2.4- ALOPURINOL

Descripción de alopurinol

El alopurinol es un medicamento hipouricemiente que pertenece al grupo de nefrología y urología, es un análogo estructural de la hipoxantina, sintetizado inicialmente con fines antineoplásicos, pero que carece de acción antitumoral. Es en cambio, un buen sustrato de la xantinaoxidasa.

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa, que se utiliza en el tratamiento de la gota. Se puede administrar por vía oral o intravenosa

El alopurinol se usa para tratar la gota crónica. Ayuda a prevenir los ataques de gota, pero no aliviará un ataque que ya haya comenzado. El alopurinol también se usa para prevenir o tratar problemas médicos causados por demasiado ácido úrico en el cuerpo, incluyendo ciertos tipos de cálculos de riñón u otros problemas del riñón.

También es un comprimidos que está indicado para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos y/o afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos.

Estas manifestaciones se producen en:

- Gota idiopática.
- Litiasis por ácido úrico
- Nefropatía aguda por ácido úrico.

- Enfermedad neoplásica y enfermedad mieloproliferativa con alta frecuencia de recambio celular, en las que se producen altos niveles de urato, tanto espontáneamente como después de un tratamiento citotóxico.
- Alteraciones enzimáticas que llevan a la sobreproducción de urato, que incluyen:
 - Hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan.
 - Glucosa-6-fosfatasa incluyendo enfermedad de almacenamiento de glucógeno.
 - Fosforribosilpirofosfato sintetasa.
 - Fosforribosilpirofosfato amido-transferasa.
 - Adenina fosforribosiltransferasa.
 - Lutación reductasa.
 - Glutamato deshidrogenasa.

Presentaciones

Tabletas de 100 y 300 mg. (*Ministerio de salud Nicaragua, formulario nacional de medicamentos 2005 pág. 24*) (*Anexo 15*)

Mecanismo de acción

El alopurinol actúa sobre el catabolismo de las purinas sin modificar su biosíntesis. Reduce la producción de ácido úrico al inhibir las reacciones bioquímicas que conducen a su formación. El alopurinol es un análogo estructural de la base puríca natural hipoxantina y actúa como un inhibidor de la xantina-oxidasa, la enzima responsable de la conversión de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico el producto final de catabolismo de las purinas en el hombre.

El alopurinol es metabolizado al oxipurinol que también es un inhibidor de la xantina oxidasa.

Se ha comprobado que la reutilización de la xantina y de la hipoxantina para la síntesis de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos se mejora cuando sus oxidaciones son inhibidas por el alopurinol y oxipurinol. Esta reutilización no afecta el normal anabolismo de los ácidos nucleicos. (*Anexo 16*)

Como resultado de la inhibición de la xantina oxidasa, en los pacientes tratados con alopurinol se han detectado unos niveles de xantina + hipoxantina de 0.3 a 0.4 mg/dl en comparación con los niveles normales de aproximadamente 0.15 mg/dl. El valor máximo detectado, de 0.9 mg/dl de estas oxipurinas después de dosis muy altas de alopurinol están muy por encima de la saturación (> 7 mg/dl).

El aclaramiento renal de la hipoxantina y de la xantina es unas 10 veces mayor que el del ácido úrico. Los niveles urinarios más elevados de estos compuestos no están acompañados por problemas de nefrolitiasis. Solo ha habido tres informes de casos de cristaluria por xantinas: en dos casos se trataba de pacientes con el síndrome de Lesh-Nyhan (caracterizado por una producción excesiva de ácido úrico por la carencia de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRTasa).

Esta enzima es necesaria para la conversión de la hipoxantina, la xantina y la guanina a sus respectivos nucleótidos). El tercer caso era un paciente con un linfosarcoma en el que se producían grandes cantidades de ácido úrico por la lisis de las células durante la quimioterapia.

También el alopurinol se comporta como sustrato y, al mismo tiempo, como inhibidor competitivo de la xantina oxidasa, enzima que transforma la hipoxantina en xantina, y ésta en ácido úrico; a concentraciones altas, la inhibición se hace no competitiva.

Al ser sustrato, el alopurinol es oxidado en oxipurinol, que también tiene capacidad de inhibir la enzima, de manera no competitiva.

El resultado final se debe a la acción conjunta de ambos productos, teniendo en cuenta, además, que la semivida del oxipurinol es más prolongada que la del alopurinol.

Como consecuencia, se reducen la formación de ácido úrico y su concentración en tejidos, plasma y orina, por debajo de los límites de solubilidad, y aumenta la concentración de oxipurinas, pero no en grado suficiente para precipitar, ya que tienen un aclaramiento renal muy elevado.

El aumento de hipoxantina produce, además, un aumento de su reutilización si hay suficiente actividad de la enzima HGRPT, e inhibición de la síntesis de nucleótidos por retroalimentación negativa.

La reducción de la concentración de ácido úrico favorece la disolución de los precipitados, evita la aparición de ataques agudos e impide la aparición de las complicaciones.

Farmacocinética

El alopurinol se absorbe en un 90% en el tracto digestivo. Los niveles plasmáticos son máximos aproximadamente a las 1.5 y 4.5 horas para el alopurinol y el oxipurinol, respectivamente. Después de una dosis única de 300 mg los niveles máximos alcanzados son 3 mg/ml de alopurinol y de 6.5 mg/ml de oxipurinol. Aproximadamente el 20% del alopurinol ingerido se excreta en las heces.

Debido a su rápida oxidación a oxipurinol y a un aclaramiento renal igual a su filtración glomerular, la semi-vida plasmática del alopurinol es de 1.5 horas. El oxipurinol tiene una semivida más larga (unas 15 horas). Mientras que el alopurinol es eliminado por filtración glomerular, el oxipurinol se reabsorbe por los túbulos renales de una forma similar a como lo hace el ácido úrico. El aclaramiento del oxipurinol es aumentado por los fármacos uricosúricos y, en consecuencia, la asociación de un uricosúrico al alopurinol reduce los efectos de este sobre la xantina oxidasa y aumenta la excreción de ácido úrico en la orina

En la práctica clínica el efecto neto de una asociación de alopurinol con un agente uricosúrico puede ser beneficiosa en algunos pacientes siempre y cuando no exceda la capacidad funcional renal para eliminar el ácido úrico.

La hiperuricemia puede ser primaria, como en la gota, o secundaria a una condición grave como la leucemia, policitemia vera, mieloma múltiple o psoriasis. También puede producirse durante los tratamientos con diuréticos, diálisis renal, lesiones renales o dietas salvajes. La hiperuricemia asintomática no es una indicación para el tratamiento con alopurinol.

La gota es un desorden metabólico que se caracteriza por hiperuricemia y depósitos de cristales de urato monosódico en los tejidos, en particular en las articulaciones y en los riñones.

La etiología de la hiperuricemia es una superproducción de ácido úrico frente a la capacidad de su eliminación por el paciente. Para interrumpir la precipitación de estos cristales, es necesario reducir la producción de ácido úrico de forma que los niveles plasmáticos estén por debajo de la saturación.

La administración de alopurinol reduce tanto los niveles plasmáticos como la excreción urinaria de ácido úrico en 2 o 3 días, siendo necesaria una semana de tratamiento para conseguir los efectos máximos. Después de la interrupción del tratamiento los niveles de ácido úrico pueden volver lentamente a los valores de pretratamiento.

El alopurinol difiere de otros fármacos empleados contra la gota en el sentido en que no aumenta la eliminación urinaria del ácido úrico (con los problemas a nivel renal que puede suponer una eliminación masiva), sino que impide su producción. Por lo tanto, el alopurinol puede ser eficaz en pacientes refractarios a los fármacos uricosúricos, incluso en presencia de una insuficiencia renal. (*Goodman y Gilman, 1996 pág. 697*)

Indicaciones Terapéuticas

Se utiliza para reducir las concentraciones de urato en los líquidos corporales y/o en la orina para prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos. Para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos.

Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos y/o afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos.

Estas manifestaciones se producen en la gota idiopática, litiasis por ácido úrico, nefropatía aguda por ácido úrico, enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas con alta frecuencia de recambio celular, en las que se producen altos niveles de urato, tanto espontáneamente como después de un tratamiento citotóxico.

Alteraciones enzimáticas que llevan a la sobreproducción de urato, que incluyen: la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan, la glucosa-6-fosfatasa, incluyendo enfermedad de almacenamiento de glucógeno, la fosforribosilpirofosfato sintetasa, la fosforribosilpirofosfato amidotransferasa, adenina fosforribosiltransferasa, y glutatión-reductasa y glutamato deshidrogenasa.

También está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2-hidroxiadenina, relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosiltransferasa y para el tratamiento de litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas tales como la dieta, ingesta de líquidos u otras medidas terapéuticas.

Se han descrito algunos casos de sarcoidosis cutánea en los que el alopurinol en dosis de 200 a 600 mg/día durante 4 o más semanas ocasionó la remisión total o parcial de más del 50% de los pacientes. Sin embargo, el pequeño número de casos y la ausencia de grupos de pacientes de control hace la eficacia del alopurinol en esta indicación no esté totalmente confirmada.

Posología y Forma de administración

La dosis se debe ajustar mediante el control, de las concentraciones séricas de uratos y los niveles urinarios de uratos / ácido úrico. Frecuencia de la dosificación: se puede administrar una vez al día después de las comidas. Si la dosis excede de 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

- **Adultos:** 2 a 10 mg/kg peso corporal/día o 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves. 300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas. 700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

- **Niños:** 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día o 100 a 400 mg diarios. El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas tales como el síndrome de Lesch-Nyhan

-**Ancianos:** se deberá usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de uratos. Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal.

Dosis recomendada en alteración de la función renal: como el alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o sus metabolitos con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática. En presencia de alteración de la función renal, se deberá tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar sólo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos no es satisfactoria.

En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg por día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día. No se deben establecer pautas posológicas basadas en el aclaramiento de creatinina debido a la imprecisión de los valores bajos de aclaramiento. Si se dispone de instalaciones, se deberán controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 mmol/litro (15,5 g/ml). (*Ministerio de salud Nicaragua, lista básica de medicamentos 2001 pág.247*)

Dosis recomendada en casos de diálisis renal: el alopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si el tratamiento con diálisis se realiza 2 o 3 veces por semana, se deberá considerar la alternativa de una pauta posológica en la que se administre una dosis de 300 a 400 mg de alopurinol inmediatamente después de cada sesión de diálisis sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique la diálisis renal.

Tratamiento en los casos de alto recambio de uratos, como neoplasia o síndrome de Lesch-Nyhan: se aconseja corregir la hiperuricemia existente y/o la hiperuricosuria con alopurinol antes de empezar la terapia citotóxica. Es importante asegurar la hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad de uratos/ácido úrico en orina. Se deberá mantener la dosis de alopurinol en el rango menor. Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deberá seguir la advertencia incluida en el apartado Dosis recomendada en alteración de la función renal. Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/o oxipurinol, que complica la situación clínica.

Contraindicaciones y precauciones.

El alopurinol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sus componentes. El alopurinol se deberá interrumpir tan pronto como aparezca una erupción o se tengan evidencias de hipersensibilidad al compuesto. Se deberá considerar la reducción de la dosis en presencia de alteración hepática o renal grave.

La hiperuricemia asintomática no es una indicación del alopurinol, si otras situaciones sugieren la necesidad del alopurinol, se debe empezar con dosis bajas (50 a 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y sólo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria.

Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada. El alopurinol se deberá interrumpir permanentemente en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al fármaco.

Ataques agudos de gota: en las etapas iniciales de tratamiento con alopurinol, se puede precipitar un ataque de artrosis gotosa. Por ello, se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina (0,5 mg 3 veces al día), durante al menos un mes.

Depósito de xantinas: en los procesos clínicos en los que la formación de urato está muy aumentada (p. ej., enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan, etc.) la concentración absoluta de xantina en la orina, podría, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar mediante una hidratación adecuada para alcanzar la dilución urinaria óptima.

Papel del ácido úrico en la litiasis renal: la terapia adecuada con alopurinol conduce a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota de que se queden retenidos en el uréter.

El alopurinol se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis 20 veces más elevadas que las utilizadas en la clínica han demostrado que este fármaco no afecta la función reproductora ni la fertilidad, aunque en algún estudio, las dosis de 100 mg/kg/día originaron un aumento de las muertes fetales acompañadas de malformaciones esqueléticas.

Sin embargo, los autores del estudio no pudieron determinar si estos efectos tóxicos del alopurinol eran consecuencia de una toxicidad directa sobre los fetos, o consecuencia de la toxicidad maternal. No se han llevado a cabo estudios controlados en el hombre por lo que su uso en el embarazo será sólo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el niño.

El alopurinol y su metabolitos aparecen en la leche humana no siendo recomendable la lactancia durante los tratamientos con este fármaco.

Interacciones con otros medicamentos.

- **6-mercaptopurina y azatioprina:** cuando se administra por vía oral concomitantemente con alopurinol, sólo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.

- **Arabinósido de adenina:** la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de alopurinol. Vigilar más, para reconocer los efectos tóxicos aumentados.
- **Salicilatos y agentes uricosúricos:** el oxipurinol, principal metabolito de alopurinol y activo por sí mismo, se excreta por vía renal de forma similar a los uratos. Por ello, los fármacos con actividad uricosúrica como el probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica del alopurinol.
- **Clorpropamida:** si se administra alopurinol concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal es escasa, puede haber un riesgo aumentado de actividad hipoglucémica prolongada
- **Anticoagulantes cumarínicos:** No hay evidencia de interacciones. Sin embargo, todos los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente.
- **Fenitoína:** el alopurinol puede inhibir la oxidación hepática de fenitoína, pero no se ha demostrado la significación clínica de esto.
- **Teofilina:** los estudios experimentales del efecto de alopurinol sobre el metabolismo de teofilina han producido hallazgos contradictorios. No se han recibido informes clínicos de interacciones.

Reacciones Adversas

La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

- **Reacciones cutáneas:** son las más comunes y pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Estas reacciones pueden ser exantema, prurito, maculopápulas, a veces aparece descamación, otras veces aparición de lesiones purpúricas y raramente, exfoliación. El tratamiento con alopurinol deberá interrumpirse inmediatamente si se producen tales reacciones.

- Después de la recuperación de las reacciones leves, se puede reiniciar el tratamiento a una dosis menor (como 50 mg/día), incrementándola de forma gradual. Si se produce rash, se deberá retirar permanentemente.
- **Hipersensibilidad generalizada:** raramente se han producido reacciones cutáneas asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o eosinofilia que se asemejan al síndrome de Stevens-Johnson y/o al de Lyell. La vasculitis asociada a alopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y más raramente, epilepsia. Si se producen esas reacciones, el alopurinol se deberá interrumpir de forma inmediata y permanente. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos en esas situaciones. Cuando se presentaron reacciones de hipersensibilidad generalizadas, por lo general se produjo también una alteración renal o hepática particularmente cuando estas reacciones tuvieron una consecuencia fatal.
- **Linfadenopatía angioinmunoblástica:** raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción del tratamiento con alopurinol.
- **Hepatitis granulomatosa:** muy raramente se ha descrito la presencia de hepatitis granulomatosa, sin evidencia obvia de una hipersensibilidad más generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción del alopurinol.
- **Alteraciones gastrointestinales:** se han registrado náuseas y vómitos. Se pueden evitar tomando el alopurinol tras las comidas. Tanto la hematemesis recurrente como la ateatorrea han sido consideradas como efectos adversos muy raros.
- **Sangre y sistema linfático:** existen informes ocasionales de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función renal alterada remarcando la necesidad de precaución especial en este grupo de pacientes.

- **Varias:** Se ha registrado las siguientes reacciones ocasionalmente: fiebre, malestar general, astenia, cefalea, vértigo, ataxia, somnolencia, coma, depresión, parálisis, parestesia, neuropatía, alteraciones visuales, cataratas, cambios maculares, cambio de gusto, estomatitis, cambios en los hábitos intestinales,
- infertilidad, impotencia, emisión nocturna, diabetes mellitus, hiperlipemia, forunculosis, alopecia, decoloración del cabello, angina, hipertensión, bradicardia, edema, uremia, hematuria y ginecomastia.
- En el *anexo 13* se representa un cuadro de los principales fármacos responsables de reacciones cutáneas encabezando el medicamento con mayor riesgo conocido como alopurinol, luego esta la amoxicilina, ampicilina y así sucesivamente también se representan los fármacos que tienen poco riesgo de reacciones cutáneas.

Criterios básicos

La dieta especial que se debe seguir mientras se usa este medicamento

Tome al menos ocho vasos de agua o de otros líquidos todos los días mientras toma alopurinol, a menos que su doctor le diga lo contrario.

En caso de que el paciente haya olvidado la dosis

Tome la dosis que olvidó tan pronto como lo recuerde, sin embargo, si es hora para la siguiente, sátese aquella que no tomó y siga con la dosificación regular. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó.

Manifestaciones y manejo de la sobre dosificación o ingesta accidental

Se ha reportado un caso de ingestión de 22.5 g de alopurinol, en el que no se observaron consecuencias adversas. La toxicidad es más común entre los pacientes con insuficiencia renal que ingieren dosis altas durante periodos largos. En estos casos, las reacciones de hipersensibilidad y dermatológicas son las manifestaciones tóxicas más comunes.

En caso de intoxicación aguda, se debe proceder a suministrar las medidas de soporte usuales y, si está indicado, el lavado gástrico y la administración de carbón activado, es recomendable mantener un buen estado de hidratación.

A pesar de que nunca se ha reportado la formación de litos urinarios después de una sobredosis de alopurinol, es prudente alcalinizar la orina para prevenir esta complicación.

Tanto alopurinol como oxipurinol son dializables; sin embargo, no se conoce la utilidad de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal en el manejo de la sobre dosificación con alopurinol. (*Goodman y Gilman, 1996 pág 705*)

2.5- DESCRIPCIÓN DE LA VISITA AL HOSPITAL JAPÓN-NICARAGUA EN EL DEPARTAMENTO DE GRANADA.

El hospital Japón-Nicaragua es el centro de atención más importante en el departamento de Granada, atiende aproximadamente un 52% de la población granadina, también tiene una atención previsional. (*Anexo 8,9 y 10*)

Cada año el hospital Japón-Nicaragua brinda 80,955 atenciones, que para su mejor comprensión se han clasificado en grupos de enfermedades relacionadas, entre las cuales se destacan las enfermedades respiratorias con un porcentaje de 45%, luego le siguen las enfermedades del oído y de la apófisis mastoidea con un porcentaje de 21%, mientras que las enfermedades reumáticas y del tejido conjuntivo tienen apenas una incidencia del 6%, cabe mencionar que dentro de esta clasificación está la hiperuricemia (gota). (*Anexo 1 y 2*)

Inicialmente se presentó un problema, con nuestro tema de estudio ya que el alopurinol, para estos tiempos es cero nacional en la parte pública, eso nos obligó a buscar en la atención para asegurados del hospital Japón-Nicaragua. En el centro de estadística de dicho hospital se encontraron 373 pacientes con diagnóstico de hiperuricemia tratados con alopurinol, entre un intervalo de antigüedad de 1-12 meses. (*Anexo 3*)

No menos de un mes y no más de 12 meses, se trabajó con este criterio para encontrar con mayor facilidad a las personas a entrevistar ya que es de suma importancia, para el presente estudio el contacto con los pacientes para la obtención de datos fidedignos.

Luego sólo se tiene que hacer efectivo 112 entrevistas elegidas de manera aleatoria simple, para que el nivel que resultara de incidencia de exantema como reacción adversa fuera estadísticamente significativo.

APARTADO III

DISEÑO METODOLÓGICO

3.1- Tipo de estudio

Se realizó un estudio Descriptivo de corte transversal, descriptivo ya que especifica las propiedades importantes de los grupos de personas sometido a análisis desde el punto de vista científico, en resumen describir es medir lo que se investiga, de corte transversal porque se recolectaron datos en un sólo momento, en un tiempo único 2008. Su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado.

3.2- Descripción del ámbito de estudio

Este estudio se realizó en el hospital de referencia de Granada “Hospital Japón-Nicaragua”. El cual esta ubicado en el Kilómetro 45 en la entrada a dicho departamento, carretera a Masaya.

3.3- Universo y muestra

Universo

373 pacientes con Gota (Acido Úrico) son tratados con Alopurinol que actualmente acuden al Hospital Japón- Nicaragua en el departamento de Granada, estos pacientes fueron clasificados de acuerdo a los criterios de exclusión y inclusión de nuestro trabajo.

Muestra

Constituida por 112 pacientes con tratamiento de alopurinol (gota), los cuales equivalen a un 30% de la muestra total según los intervalos de edad (20- 40 años)

La muestra fue seleccionada por un muestreo aleatorio simple, la fórmula que se utilizó para calcular el tamaño de la muestra fue la enunciada por Hernández Sampieri.

$$n = \frac{n'}{1 + n'/N}$$

Se llegó al valor de 112 pacientes que es el tamaño de la muestra con los siguientes parámetros:

- Error estándar (Se) menor que 0.01
- Porcentaje de ocurrencia (p) del 99%.

Se trabajó con un intervalo de confianza del 99%, esto quiere decir que de acuerdo a nuestros resultados de cada 100 casos 99 veces la predicción sea correcta con un margen de error de 1, mientras que el porcentaje de ocurrencia es para calcular la varianza de la población que se aplica cuando se extrapolan los resultados calculados a poblaciones más grandes.

3.4- Criterios de selección

3.4.1- Inclusión

- ✓ Pacientes tratados con alopurinol por más de un mes.
- ✓ Pacientes en las edades de 20-40 años de edad.

3.4.2- Exclusión

- ✓ Pacientes que no toman alopurinol.
- ✓ Pacientes que no están dentro del intervalo de 20 a 40 años de edad.

3.5 Variables

Dependientes

- ❖ Incidencia de exantema.
- ❖ Dosis.
- ❖ Duración del tratamiento

Independientes

- ❖ Edad
- ❖ Sexo

Variables independientes debido a que la duración del tratamiento, la dosis administrada de alopurinol e incidencia de exantema van a estar en dependencia de la edad y el sexo.

3.5.2 Operacionalización de variables

Variable independiente	Definición de variables	Indicadores	Categorías
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.	Media de la edad	20-40 años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres vivos, animales y plantas.	% Varones % Mujeres	-Masculino -Femenino
Variable dependiente	Definición de variables	Indicadores	Categorías
Incidencia	Número de casos nuevos en un periodo generalmente de un año entre el total de la población a estudiar por cien.	% Incidencia	-Alta -Media -Baja
Reacciones Adversas Medicamentosas	Efecto indeseable que aparece cuando se toma un fármaco a dosis terapéuticas normales.	Presencia/Ausencia	-Grave -Moderada -Leve
Duración del tratamiento	Período en que se administra un fármaco o conjunto de fármacos para curar una enfermedad.	12 meses	-A corto plazo (Agudo) -A largo plazo (Crónico)
Dosis	Concentración de medicamento que el médico indica para una determinada patología.	-100 mg -300 mg	-Niños -Adultos -Ancianos

3.6 Materiales y métodos

3.6.1 Materiales para recolectar información

Encuestas diseñadas para este propósito y expedientes clínicos.

Se utilizaron preguntas cerradas en las encuestas ya que es más fácil codificar y preparar los datos para un análisis estadístico.

3.6.2-Materiales para procesar la información

Gráficos de barras (Excel), tablas estadísticas (Excel), PC (Microsoft power point).

3.6.3-Método según tipo de estudio

Este estudio es de tipo cualitativo, retrospectivo ya que se centra en una interpretación para generar perspectivas teóricas de lo particular a lo general.

Ya que exantema y fiebre es tomado como un atributo que algunos lo pueden presentar y otros no.

Retrospectivo por que los datos recopilados pertenecen a pacientes que asistieron al hospital en el 2008.

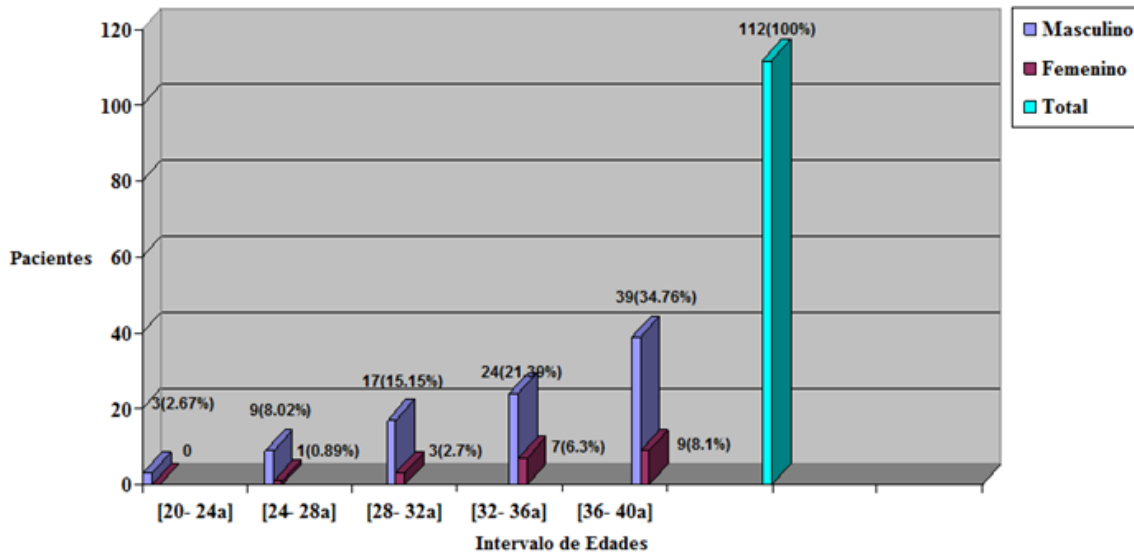
APARTADO IV

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4-Análisis y Discusión de resultados

Gráfico No. 3

Distribución de los 112 pacientes con diagnóstico de hiperuricemia respecto al sexo en intervalos de edades



En el presente estudio se realizó una investigación de los 112 pacientes con hiperuricemia que se seleccionaron de manera aleatoria simple.

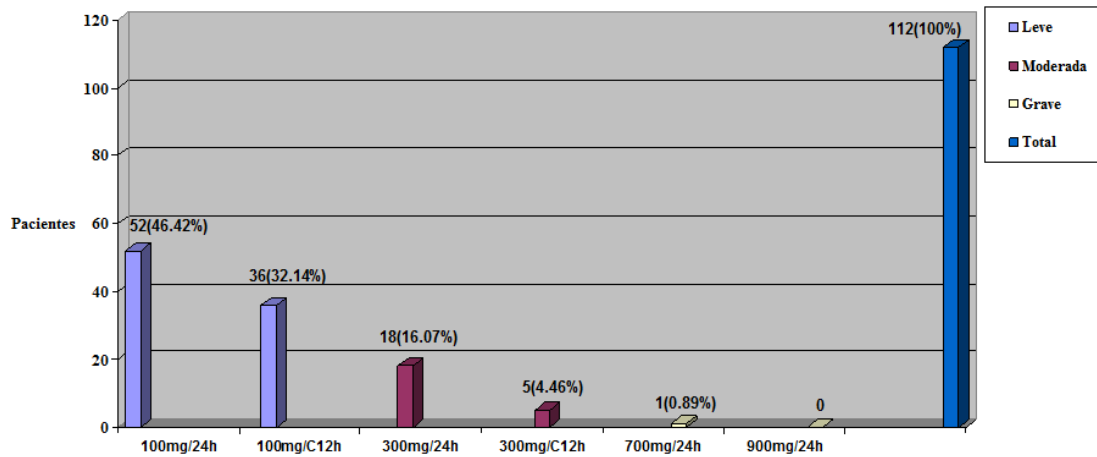
Al relacionar la edad de los pacientes con el sexo encontramos que en todos los intervalos de edades predominó el sexo masculino, del total de la muestra son 20 mujeres y 92 varones de lo cual podemos decir que la hiperuricemia afecta más al sexo masculino que al sexo femenino a razón de 4:1, esto puede deberse principalmente a la alimentación rica en grasas, purinas y algunos vicios como el licor y tabaquismo siendo características del sexo masculino.

Los pacientes seleccionados de 20 a 40 años de edad se agruparon en 5 intervalos de una amplitud de 4 años, para su mejor comprensión, donde existen menos pacientes es en el primer grupo de edades con 3 varones y 0 mujeres., mientras que el grupo de edades que va de 36 a 40 contiene la mayor cantidad de pacientes con 39 hombres y 9 mujeres.

Todo lo anterior nos lleva a comprender la tendencia que conforme aumenta la edad incrementa el número de pacientes con hiperuricemia, que de 5 diagnóstico 4 son hombres y solamente 1 es mujer.

Extrapolando los datos a la población aplicando la relación 4:1 de la muestra, podemos decir que de los 373 pacientes totales objeto de estudio según nuestros criterios de inclusión, contiene a 298 hombres y 75 mujeres. La edad es directamente proporcional con respecto a la hiperuricemia. (*Anexo 4 y 5*)

Gráfica No. 4
Diagnóstico de hiperuricemia vs dosis y frecuencia del tratamiento



Dosis Administrada por pacientes
Fuente: Recopilación de datos por encuesta a los pacientes diagnosticados con hiperuricemia que asistieron al hospital Japón- Nicaragua 2008.

.....

Según la gráfica No. 4, se conoce que la clasificación de la Hiperuricemia según sus complicaciones son: leve, moderado y grave, se hizo una distribución de todas las dosis tomadas que se encontraron y la cantidad de pacientes que hay en cada una, siendo la que aglomeró más pacientes la de 100 mg por día, los que presentan una artritis úrica leve que necesitan una pequeña dosis al día para poder recuperar los niveles normales de ácido úrico; también se representaron pacientes con hiperuricemia moderada su cantidad es menos considerable pero sigue siendo significativo, los cuales necesitan tomar 300 mg una o dos veces al día; y por último la que tiene apenas un paciente es la dosis de 700 mg al día que es una dosis necesaria para regular una hiperuricemia grave. Aquí no se especifica cuantos de cada grupo presentaron exantema, únicamente es una visión panorámica de dosis diaria por pacientes.

Todo esto quiere decir que a medida aumenta la dosis disminuye la cantidad de pacientes, la cantidad de pacientes es inversamente proporcional a la concentración de la dosis. (*Anexo 6*)

Con respecto a la duración del tratamiento la muestra total se clasificó en intervalos según la cantidad de tiempo que tenían tomando el medicamento, la persona de más tiempo con el tratamiento es de aproximadamente 1 año, las dosis y la frecuencia que encontramos van de 100mg diarios hasta 700mg cada 24 horas.

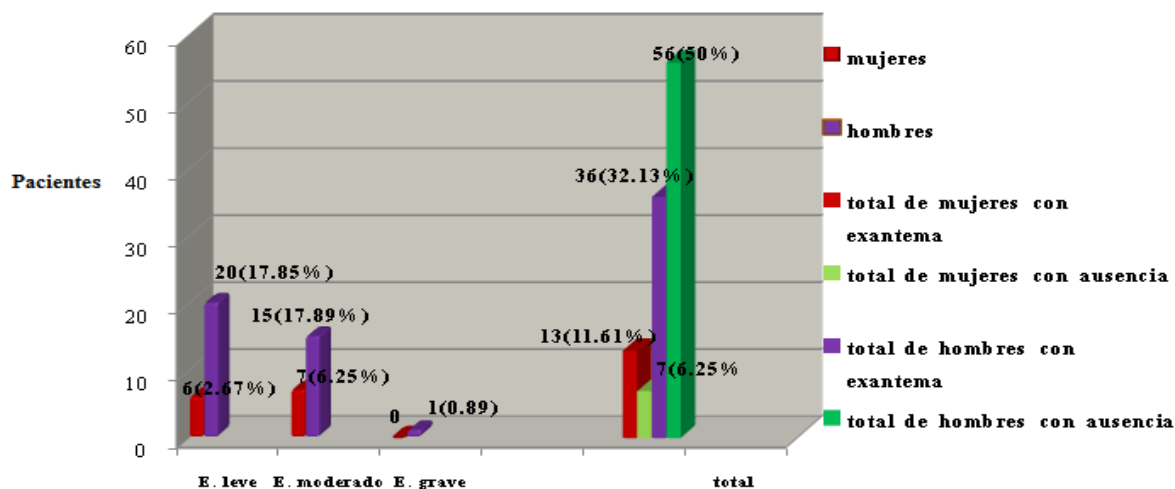
Sólo encontramos 1 caso grave, en el cual el paciente aducía haber tenido un exantema generalizado profundo.

Podemos apreciar que las reacciones indeseables se agravan cuando aumenta la concentración y el tiempo del tratamiento, 23 pacientes que representan el 47% de los que presentaron la reacción adversa medicamentosa en estudio tomaban 100mg diarios y sólo presentaron de leve a moderado y también la mayoría de los pacientes que están dentro del intervalo de duración de tratamiento de 9 a 10 meses, mientras que los que toman 100 mg cada 12 horas presentan exantema leve y moderado, destacándose principalmente los primeros 6 meses con 11 pacientes y en el resto de tiempo sólo aparecieron 4 pacientes más, con un total de 15 pacientes que tomaron 100 mg cada 12 horas.

También en nuestras entrevistas encontramos un caso peculiar que tomaba 700 mg cada 24 horas, y ya tenía un tiempo de de tratamiento continuo el cual presentó un exantema grave, este caso nos demuestra que las concentraciones entre 700 y 900 mg de tratamiento diario deben de estar rigurosamente vigiladas, por que las reacciones adversas causadas pueden poner en riesgo la vida.

Cabe destacar que no encontramos ningún paciente que tomara 900 mg diarios para hiperuricemia grave. (*Anexo 7*)

Gráfico No. 5
Incidencia de exantema con respecto al sexo



Presencia del exantema en el sexo masculino y femenino clasificado de acuerdo a su gravedad: Leve, Moderado, Grave.

Fuente: Recopilación de datos por encuesta a los pacientes diagnosticado con hiperuricemia que asistieron al hospital Japón Nicaragua 2008.

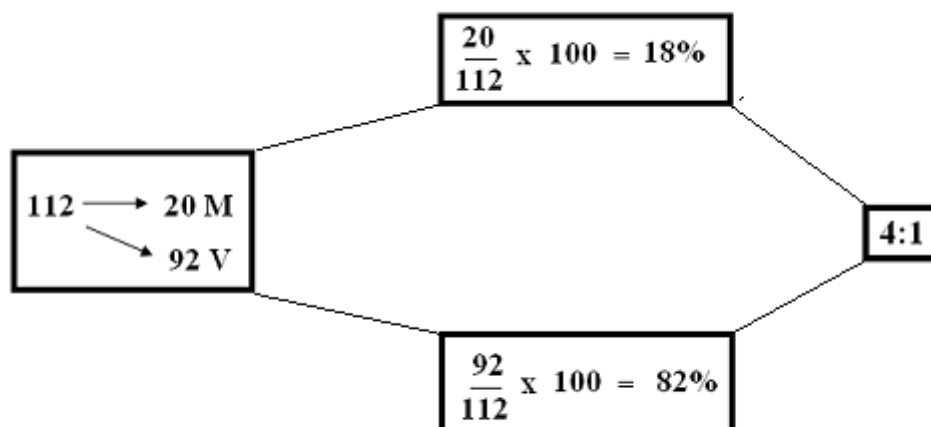
Al estudiar la relación de ausencia y presencia de reacciones adversas se encontraron 49 pacientes que presentaron exantema que equivalen al 43.75% del total (112), se clasificó la enfermedad cutánea en leve, moderado y grave, dándose la mayor población en el exantema leve y el moderado, siendo el sexo masculino el más afectado y sólo se encontró un caso grave de toda la población total a analizar y el resto que son 63 pacientes que equivale al 56.25% del total no presentaron ninguna reacción evidente.

Se representan los datos de manera estratificada, relacionando las dosis y frecuencia con el tiempo en meses en el cual se presentó la reacción indeseable, siendo el intervalo de tiempo con más pacientes afectados el de 5- 8 meses en el cual se distribuye sólo en reacciones leve y moderado, se encontró un paciente que tomaba 700 mg diarios de alopurinol el cual decía haber padecido de un exantema grave era una persona obesa con un hábito alimenticio desordenado y que el doctor le suspendió el tratamiento temporalmente mostrando una gran mejoría después de la suspensión.

Debe mencionarse que no se encontraron pacientes que tomaran 900 mg cada 24 horas de Alopurinol en este estudio.

La mayoría de los pacientes que presentaron exantema cuando estaban siendo tratados con alopurinol, aducían tomar licor y comer carne roja cotidianamente y cuando se les presentó el problema no suspendieron el tratamiento porque no era demasiado grave, desapareciendo la reacción adversa poco a poco, otra parte sí suspendió el tratamiento por un tiempo determinado hasta que desapareciera la reacción adversa, únicamente dos personas tomaron otros medicamentos al mismo tiempo, ambas del grupo masculino una tomaba amoxicilina y la otra aspirina, estas dos personas no presentaron exantema a pesar del factor de riesgo presente, en toda la muestra de estudio sólo una persona presentaba deterioro de la función renal, que fue la única que presentó un exantema generalizado grave.

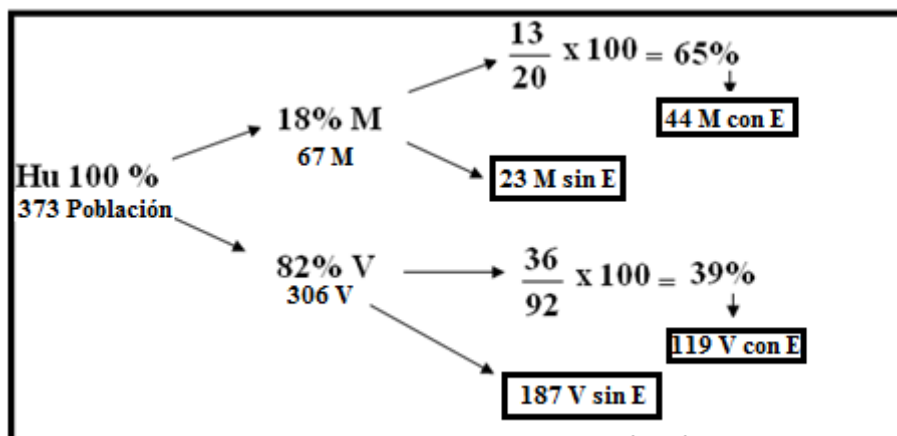
Cálculos de la distribución de hiperuricemia en pacientes atendidos en el hospital
Japón Nicaragua.



Fuente: Entrevistas y encuestas.

Este gráfico representa los cálculos de la distribución de hiperuricemia en los 112 pacientes de la muestra de estudio, de los cuales 20 que equivale al 18% son mujeres y 92 con el 82% son varones a razón de 4:1.

Cálculos de la incidencia de exantema con respecto al sexo.



Fuente: Entrevistas y encuestas.

Extrapolando los datos nos queda que de cada cien pacientes que tienen hiperuricemia, que son tratados con alopurinol de manera constante en el hospital Japón Nicaragua, 18 serán mujeres y 82 varones, la incidencia de las mujeres según nuestros resultados tiene un valor de 65%, En el caso de los hombres la incidencia según nuestros resultados expresados en el cuadro es de 39% a razón de 2:1 de las mujeres con respecto a los hombres.

De acuerdo a la población y al valor de la incidencia tenemos que de 373 pacientes 67 serán mujeres y 306 serán varones, de la 67 mujeres 44 presentarán exantema en el transcurso de un año de tratamiento continuo y 23 no lo presentarán. Mientras que de los 306 varones 119 presentarán exantema y 187 no lo presentarán.

APARTADO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1-Conclusiones

El alopurinol es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, las reacciones adversas más comunes son el exantema que puede aparecer después de meses o años de medicación continua.

Se encontró que la incidencia de la muestra de estudio (112 pacientes) fue de 43.75% esto quiere decir que por cada 100 pacientes que toman alopurinol de manera continua aproximadamente 43 pacientes presentarán exantema en el transcurso de su tratamiento farmacológico.

El sexo masculino es el más afectado por el diagnóstico de hiperuricemia a diferencia del sexo femenino con una relación de 4:1, pero la incidencia de exantema es mayor en el sexo femenino que en el sexo masculino a razón de 2:1 aproximadamente.

El intervalo de edad más afectado con hiperuricemia es el de 37- 40 años en ambos sexos con 48 pacientes, este mismo intervalo también presentó la mayor cantidad de casos de exantema con 20 casos de la muestra total, la presencia del exantema y la fiebre es directamente proporcional con el aumento de la edad.

A mayor dosis de alopurinol aumenta la presencia y gravedad del exantema en ambos sexos, las dosis más peligrosas son de 700 y 900 mg por día

5.2- Recomendaciones

- Realizar las gestiones necesarias en los hospitales y centros de salud para garantizar a los pacientes con diagnóstico de hiperuricemia un abastecimiento del 100 % de los uricosúricos ya que en la actualidad en nuestro país es cero nacional.
- A las mujeres que se les prescriba alopurinol se les debe de orientar a estar alertas a cualquier evento de exantema, para que ellas mismas de manera espontánea lo notifiquen al médico, en caso de que sucedan.
- Cuando se inicie un tratamiento con alopurinol se le debe preguntar al paciente sobre algún historial de reacción adversa causada por el medicamento.
- Se debe tener sumo cuidado, cuando se combine el alopurinol con otros medicamentos, para evitar un efecto sinérgico que potencie la aparición de exantema.
- Evaluar constantemente la función renal de los pacientes que tomen de manera crónica el medicamento, para evitar riesgos de reacciones adversas.
- Es necesario instruir a la población que un tratamiento farmacológico, en este caso el alopurinol tiene que ser combinado con una dieta balanceada y así evitar mayores complicaciones.
- El alopurinol no se debe de prescribir para los primeros meses de ataques agudos en las personas que presentan por primera vez hiperuricemia lo recomendado es que en los primeros días se trate con una dieta balanceada y colchicina para aliviar el dolor si es necesario.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Dr. Emilio Rosenstein Ster. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición 33, America Central, Panama y RD Grupo Editorial Thomson (PLM) 2002-2003.
- 2) Equipo de Dirección del MINSA. Ministerio de Salud. Lista Básica de Medicamentos, Primera Edición, Managua, Nicaragua, (Milagros Pazaola) 2001.
- 3) Equipo de Dirección del MINSA. Ministerio de Salud. Formulario Nacional de Medicamento. Sexta edición. Nicaragua 2005.
- 4) Goodman y Gilman. Las Bases farmacológicas de la terapéutica, Vol. I, Novena Edición, D.F, México, Mc. Graw Hill, 1996.
- 5) Hernández Sampieri Roberto, Fernández-Collado Carlos, Baptista Lucio Pilar. Metodología de la Investigación, Cuarta Edición, México, Ed. Mc. Graw Hill, 1998.
- 6) Monreal José Luis, Martí José, Gispert Carlos. Diccionario enciclopédico ilustrado, Bogotá, Colombia, Grupo Editorial Océano Uno, 1992.

Web grafía

- 1) <http://wwwcubAlopurinollidaryti.net/www.sld.com>.
- 2) <http://es.wikipediaorg/wk/.www.drog/Alopurin.htm>.
- 3) [http:// bs.sldcu/revistas/anc/vol.11-2-95/onced 295 htm](http://bs.sldcu/revistas/anc/vol.11-2-95/onced295.htm).
- 4) [http://es.wikiped.Granada- Nicaragua.com](http://es.wikiped.Granada-Nicaragua.com)
- 5) <http://es.wikiped.Farmacovigilancia.com>

ANEXOS

ANEXO N° 1

ENFERMEDADES REUMÁTICAS TRATADAS EN EL HOSPITAL JAPÓN - NICARAGUA EN GRANADA

Tabla No. 1

Distribución de las Enfermedades Reumáticas tratadas en el
Hospital Japón- Nicaragua, Granada, en el 2008.

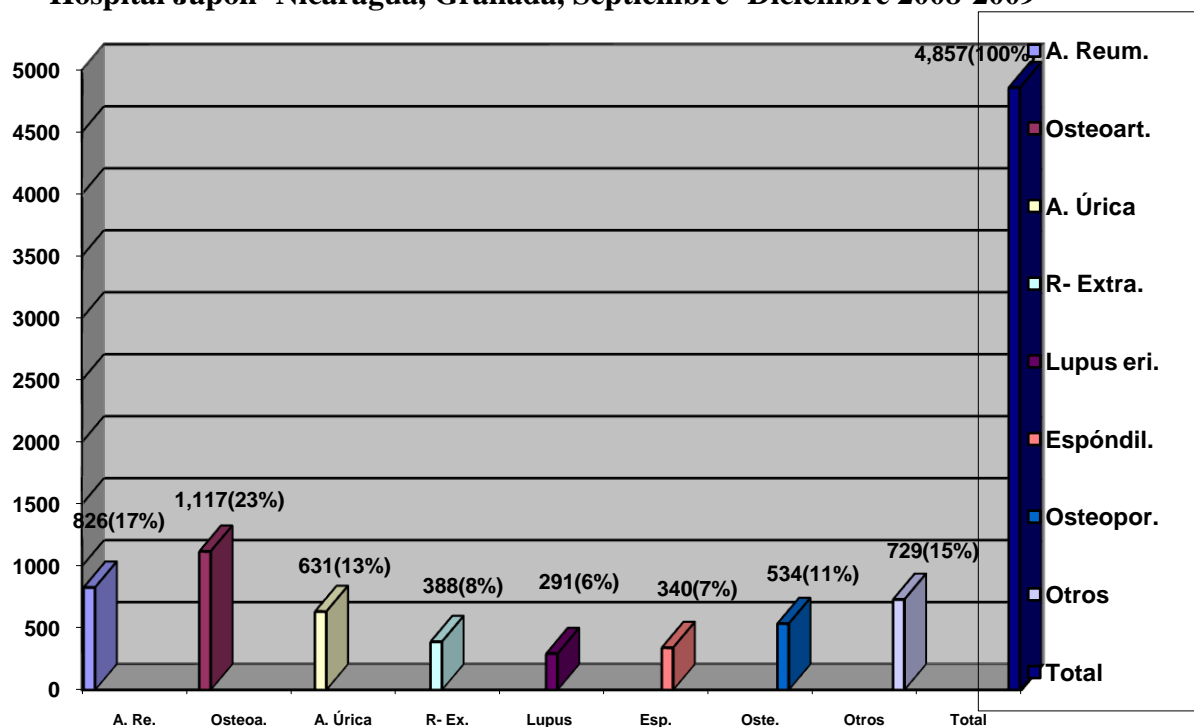
Enfermedades Reumáticas	%	Pacientes
Artritis Reumatoidea	17%	826
Osteoartritis	23%	1,117
Artritis Úrica (Hiperúricemia)	13%	631
R. Extraarticular	8%	388
Lupus Eritematoso	6%	292
Espóndilo artropatías	7%	340
Osteoporosis	11%	534
Otros	15%	729
Total	100%	4,857

Fuente: Oficinas de Estadísticas del Hospital Japón- Nicaragua.

ANEXO N° 2

Grafica No. 1

Distribución de las Enfermedades Reumáticas por pacientes tratadas en el Hospital Japón- Nicaragua, Granada, Septiembre- Diciembre 2008-2009



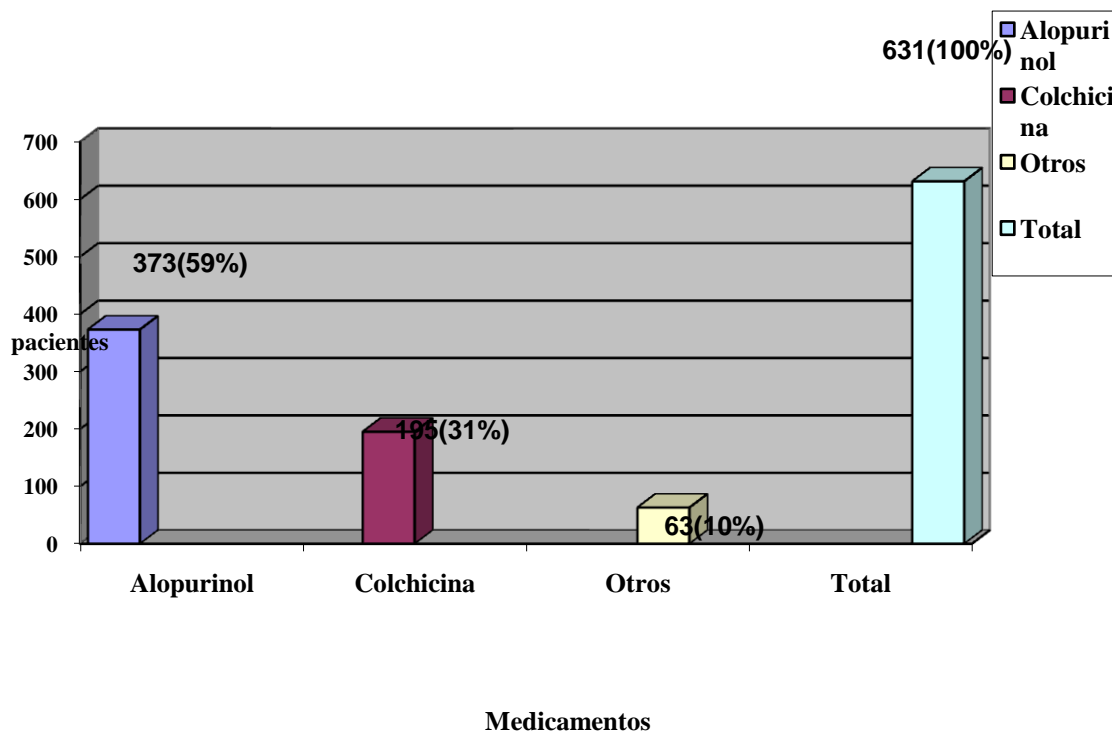
Enfermedades Reumáticas

Fuente: Anexo No.1

ANEXO 3

Grafico 2

Medicamentos para el tratamiento de la Artritis Úrica (Hiperuricemia) utilizados en el Hospital Japón- Nicaragua, Granada, Septiembre- Noviembre 2009



Fuente: Fuente: Oficinas de Estadísticas del Hospital Japón- Nicaragua.

ANEXO N° 4

DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS ETARIOS

Tabla No. 2

Distribución del Sexo en los grupos etarios.

Sexo			
Edad	Masculino	Femenino	Total
20 a 23	3 (2.67%)	0	3
24 a 27	9 (8.03%)	1 (0.89%)	10
28 a 32	17 (15.17%)	3 (2.67%)	20
33 a 36	24 (21.42%)	7 (6.25%)	31
37 a 40	39 (34.82%)	9 (8.03%)	48
Total	92 (82.14%)	20 (17.86%)	112(100%)

Fuente: Entrevista y expedientes.

ANEXO N° 5

INCIDENCIA DE EXANTEMA SEGÚN EL SEXO

Tabla No. 3

Relación incidencia de exantema según el sexo

Intervalos edad	Hombres que no presentaron exantema	Hombres que sí presentaron exantema	Mujeres que no presentaron exantema	Mujeres que sí presentaron exantema
20 a 23	2 (1.78%)	1(0.89%)	0(0%)	0(0%)
24 a 27	7 (6.25%)	2(1.78%)	0(0%)	1(0.89%)
28 a 32	9 (8.04%)	8(7.14%)	1(0.89%)	2(1.78%)
33 a 36	13(11.61%)	11(9.82%)	3(2.68%)	4(3.57%)
37 a 40	25(22.32%)	14(12.5%)	3(2.68%)	6(5.36%)
Total	56(50%)	36(32.13%)	7(6.26%)	13(11.6%)
Gran Total	92 (82.14%)		20 (17.86%)	
	112 (100%)			

Fuente: Entrevista y expedientes.

ANEXO N° 6

DIAGNOSTICO VS DOSIS Y FRECUENCIA DEL TRATAMIENTO

Tabla No. 4

Diagnostico de hiperuricemia vs dosis y frecuencia del tratamiento.

Fármaco	Clasificación de la artritis Úrica (Hiperuricemia)	Dosis	Frecuencia administrada	No. de Pacientes
Alopurinol	Hiperuricemia (leve)	100 mg	24 hrs.	52(42.46%)
	Hiperuricemia (leve)	100 mg	C/12 hrs.	36(32.14%)
	Hiperuricemia (moderada)	300 mg	24 hrs.	18(16.07%)
	Hiperuricemia (moderada)	300 mg	C/12 hrs.	5(4.46%)
	Hiperuricemia (grave)	700 mg	24 hrs.	1(0.89%)
	Hiperuricemia (grave)	900 mg	24 hrs.	0
Total				112(96.02%)

Fuente: Entrevista y expedientes de los pacientes en estudio

ANEXO N° 7

RELACION ENTRE LAS DOSIS, FRECUENCIA VS TIEMPO DE TRATAMIENTO

Tabla No. 5
Duración del tratamiento según la dosis de los pacientes que
presentaron exantema.

Dosis/Frecuencia (Alopurinol)	Meses	Exantema leve	Exantema moderado	Exantema grave	Total
<u>100mg por día</u>	1-2	-	-	-	-
	3-4	-	-	-	-
	5-6	3	-	-	3
	7-8	3	3	-	6
	9-10	6	3	-	9
	11-12	1	4	-	5
Total		13	10	-	23

Dosis/Frecuencia (Alopurinol)	Meses	Exantema leve	Exantema moderado	Exantema grave	Total
<u>100mg cada 12 horas</u>	1-2	-	-	-	-
	3-4	5	-	-	5
	5-6	3	3	-	6
	7-8	-	3	-	3
	9-10	-	1	-	1
	11-12	-	-	-	-
Total		8	7	-	15

Dosis/Frecuencia (Alopurinol)	Meses	Exantema leve	Exantema moderado	Exantema grave	Total
<u>300 mg por día</u>	1-2	-	-	-	-
	3-4	2	-	-	2
	5-6	1	1	-	2
	7-8	1	1	-	2
	9-10	-	2	-	2
	11-12	-	-	-	-
Total		4	4	-	8

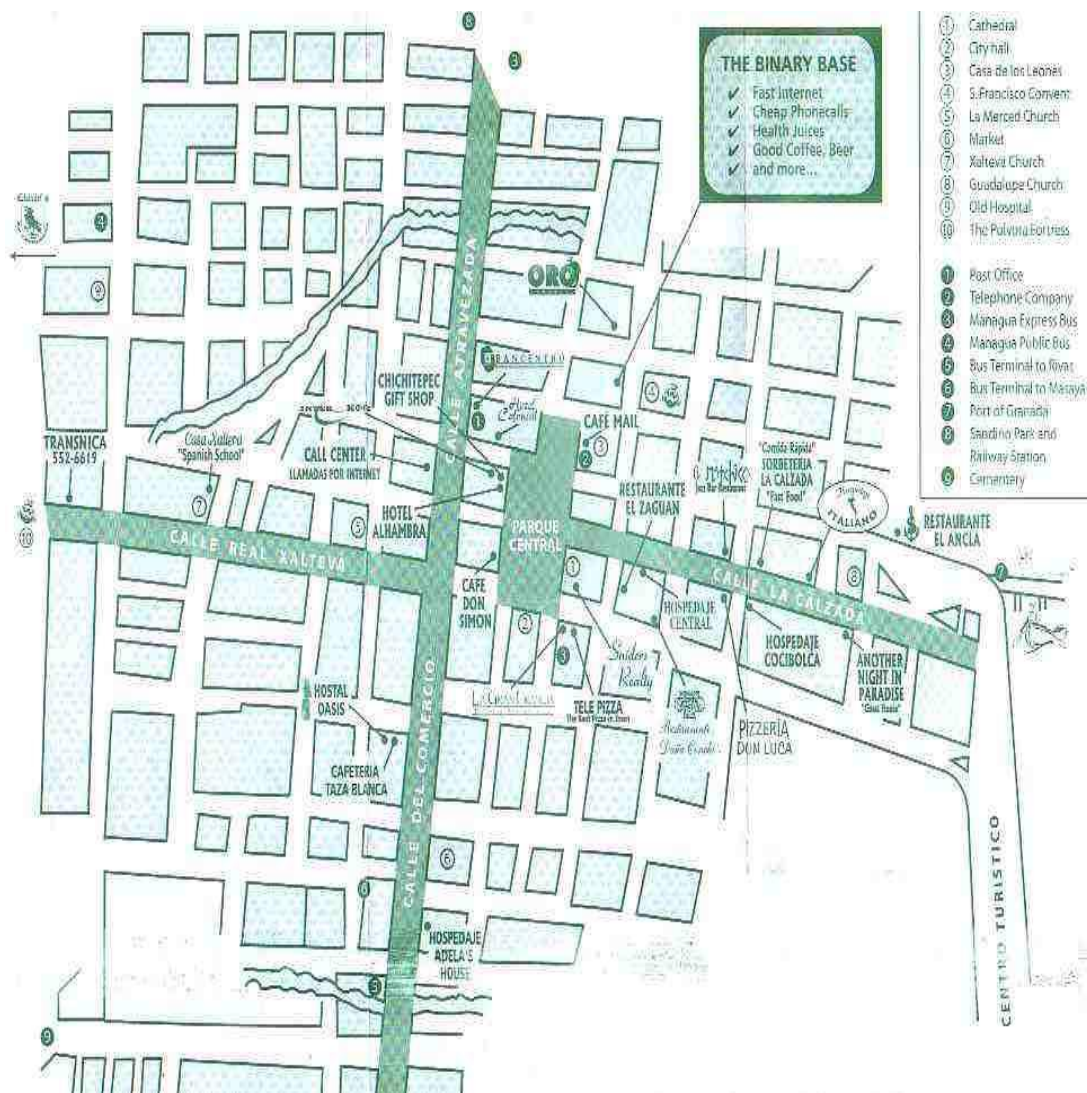
Dosis/Frecuencia (Alopurinol)	Meses	Exantema leve	Exantema moderado	Exantema grave	Total
<u>300 mg cada 12 horas</u>	1-2	-	-	-	-
	3-4	-	-	-	-
	5-6	1	-	-	1
	7-8	-	1	-	1
	9-10	-	-	-	-
	11-12	-	-	-	-
Total		1	1	-	2

Dosis/Frecuencia (Alopurinol)	Meses	Exantema leve	Exantema moderado	Exantema grave	Total
<u>700 mg por día</u>	1-2	-	-	-	-
	3-4	-	-	-	-
	5-6	-	-	-	-
	7-8	-	-	-	-
	9-10	-	-	-	-
	11-12	-	-	1	-
Total		-	-	1	1

Gran Total		26	22	1	49
-------------------	--	----	----	---	----

ANEXO N° 8

MAPA DEL DEPARTAMENTO DE GRANADA



ANEXO N° 9

HOSPITAL JAPÓN-NICARAGUA



Foto tomada el primer día del estudio por los investigadores

Director del Hospital Japón- Nicaragua *Juan Barrios Quiroz*



Foto facilitada por el Dr. Juan Barrios Q

ANEXO N° 10

**FOTOS VARIAS TOMADAS POR LOS
INVESTIGADORES Y CON AUTORIZACIÓN DE CADA
UNO DE LOS PACIENTES Y PERSONAL DEL HOSPITAL**

Atención en el Hospital Japón- Nicaragua





ANEXO N° 11

FOTOGRAFIAS DE LAS DIFERENTES ETAPAS DEL EXANTEMA

Exantema leve



Ejemplo Paciente con exantema leve,
Presente en la mano izquierda.
Fuente: Disponible en Google.com.imágenes

Exantema Moderado



Ejemplo Paciente de 26 años de edad con exantema
Moderado en la extremidad superior izquierda.
Fuente: Disponible en Google.com.imágenes

ANEXO N° 12

FOTOGRAFIA DE GRAVE

Exantema Grave



**Ejemplo paciente de 39 años de edad con exantema grave presente
En toda el área torácica y extremidades superiores
Por problemas de hipersensibilidad.
Fuente: Disponible en Google.com.imágenes**

ANEXO N° 13

FARMACOS QUE PRODUCEN REACCIONES CUTÁNEAS

TABLA 1. Fármacos responsables de reacciones cutáneas

Medicamentos con mayor riesgo	Medicamentos con poco riesgo
Alopurinol	Aminofilina
Amoxicilina, ampicilina	Aspirina
Carbamacepina	Atropina
Isoniacida	Codeína
D-penicilamina	Digoxina
Hidantoínas	Dinitrato de isosorbida
Contrastes yodados	Gentamicina
Rifampicina	Dióxido aluminínico
Sulfadiacina, trimetoprim-sulfametoxazol	Hidróxido magnésico, insulina, metildopa, morfina, paracetamol, prednisona, prometazina, propanolol, sales ferrosas, espironolactona

Fuente: Disponible en Google.com.imágenes

ANEXO No. 14

INFORMACION NECESARIA DE CADA PACIENTE PARA LA REALIZACION DEL ESTUDIO.

1. No. Expediente:

2. Sexo:
3. ¿Tiene diagnóstico de hiperuricemia?
4. ¿Toma alopurinol, cuántos mg al día?
5. ¿En algún momento usted padeció reacciones de hipersensibilidad (exantema y fiebre) cuando tomaba alopurinol, especifique si el exantema se acompañó o no de fiebre?
6. ¿Cuánto tiempo tenía usted de tratamiento cuando apareció el exantema y la fiebre?
7. ¿Puede clasificar la gravedad según las fotos en leve, moderado o grave?
8. ¿Tomo algún medicamento de esta lista al mismo tiempo que tomaba alopurinol?
9. ¿Padece de insuficiencia renal crónica?
10. ¿Suspendió el tratamiento al aparecer el exantema y la fiebre?
11. ¿Mejoró la reacción al suspender el tratamiento y no volvió a aparecer?
12. ¿Había tenido alguna experiencia similar de reacción de hipersensibilidad en el pasado con el uso de alopurinol?

ANEXO No. 15

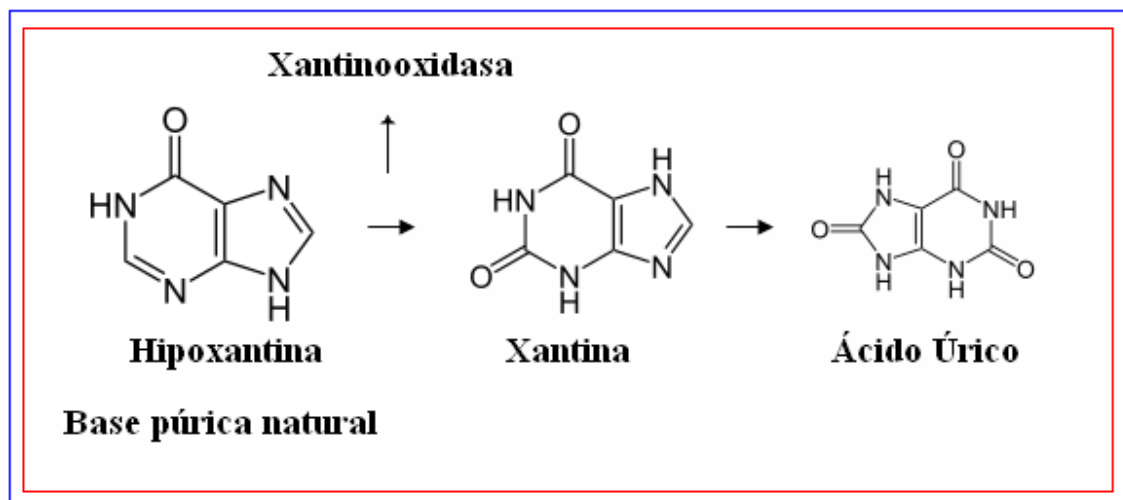
FOTOS DE ALOPURINOL Y SUS DIFERENTES PRESENTACIONES



Fuente: Disponible en Google.com.imágenes

ANEXO N° 16

ESQUEMA DE LA SINTESIS DE ÁCIDO ÚRICO



Fuente: Diseñado por el grupo de investigación septiembre- diciembre 2009.

GLOSARIO.

Principal terminología utilizada.

Adenina: amino purina que forma parte de la estructura los nucleótidos en los ácidos nucleicos.

Artralgia: dolor en las articulaciones.

Astenia: falta de fuerza en los movimientos.

Ataxia: falta de coordinación en los movimientos.

Catabolismo: parte del metabolismo que consiste en degradar sustancias compuestas.

Ginecomastia: aumento en el tamaño de los pechos, principalmente notorio en los hombres.

Glucosa 6 fosfatasa: enzima que participa en la síntesis de NADPH que aumenta la vida media de la célula.

Glutamato deshidrogenasa: enzima que participa en la síntesis de glucógeno, el aumento de ella está asociado a desordenes de almacenamiento de glucógeno.

Guanina: amino purina que forma parte de la estructura los nucleótidos en los ácidos nucleicos, que es uno de las principales fuentes de síntesis de ácido úrico.

Hipouricemiente: factor que tiene la principal función de disminuir las concentraciones de uratos en la sangre.

Hipoxantina: de la familia de las oxipurinas, principal precursor de la síntesis del ácido úrico.

Leucemia: producción exagerada de leucocitos hemáticos.

Mielomas: formación de tejido neoplásico en la médula espinal.

Linfosarcoma: formación de tejido neoplásico principalmente en los ganglios linfáticos.

Nucleótidos: compuesto formado por una base adenínica o púrica unido a una pentosa, seguido de un grupo fosfato, que conforman las estructuras de los ácidos nucleicos.

Policitemia: producción exagerada de eritrocitos.

Síndrome Lesch Nyham: deficiencia de las principales enzimas que participan en la síntesis de ácidos nucleicos.

Uricosúricos: factor que aumenta las concentraciones de ácido úrico en la orina.

Xantinoxidasa: enzima, que tiene como principal función oxidar la hipoxantina oxidasa para formar ácido úrico.