



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-20

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO:

LA RANITIDINA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

ALUMNO:

ANDREA ESPINIELLA MARTÍNEZ

TUTOR:

MARÍA NÉLIDA FERNÁNDEZ MARTÍNEZ

León, junio de 2020.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Historia de la ranitidina.....	5
2.1.1 Desarrollo de la ranitidina.	5
2.1.2 En la actualidad.	6
2.2 Fisiología de la secreción ácida	7
2.2.1 Regulación de la secreción ácida.	7
2.2.2 Papel de la histamina en la secreción ácida gástrica.....	8
2.3 Prevalencia.	9
3. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN	10
4. MATERIAL Y METODOS.	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:	11
5.1 Indicaciones.	11
5.2 Posología.	12
5.3 Farmacocinética.....	14
5.4 Reacciones adversas y alergias.....	15
5.5 Contraindicaciones, advertencias y precauciones.	16
5.6 Interacciones.....	17
5.7 Nitrosaminas.	18
5.8 Ranitidina y omeprazol.....	19
6. CONCLUSIONES:	22
7. BIBLIOGRAFÍA:.....	23

1. RESUMEN

Introducción:

Uno de los medicamentos más frecuentemente administrado en el medio hospitalario, tanto intravenoso como de forma oral, son los fármacos antiulcerosos, como la ranitidina, un antagonista de los receptores H₂. Su aplicación no suele producir interacciones medicamentosas clínicamente significativas y es bien tolerado por los pacientes.

El objetivo principal de la revisión bibliográfica es: Describir los diversos aspectos de absorción, composición, formas de aplicación en los pacientes. Descubrimiento de nitrosaminas en su composición, eficacia y sustitutos de la ranitidina fármaco antiulceroso muy utilizado en la práctica clínica del hospital.

Material y métodos:

Para la realización de este trabajo, se ha elaborado una revisión bibliográfica, utilizando diversas bases de datos: "Google Académico", "Dialnetplus", "SciELO", se han utilizado las siguientes palabras clave: "Ranitidina", "Omeprazol", "Antagonista de receptor de histamina", "antiulcerosos", "Receptores de histamina", "úlceras por estrés". (Tanto en español como en inglés). Se han utilizado a su vez diversos criterios de inclusión y de exclusión.

Resultados y discusión:

En cuanto a todos los datos encontrados en los artículos revisados, cabría destacar la gran importancia que tenía al inicio la ranitidina para tratar y prevenir las hemorragias digestivas, a pesar de que en la actualidad ha sido superada por la eficacia de los inhibidores de bomba de protones, como el omeprazol.

Conclusiones:

La ranitidina en forma intravenosa, sigue siendo un fármaco muy utilizado intrahospitalariamente a pesar de que la oral haya sido retirada completamente del mercado debido al descubrimiento de nitrosaminas en su composición. En la actualidad, se ha podido observar como otros fármacos han superado la eficacia de los bloqueadores de receptores de histamina.

2. INTRODUCCIÓN

El uso de múltiples medicamentos que una persona pueda consumir en su día a día o el ingreso hospitalario de un paciente, ha provocado que se utilicen de forma frecuente los protectores de úlceras gástricas para poder prevenir las hemorragias digestivas.

Dentro de los protectores gástricos destacaremos los bloqueantes de los receptores H2 de histamina que son fármacos capaces de inhibir la secreción ácida gástrica. Su uso puede ser variado, ya que sirve tanto para tratar la úlcera gástrica y duodenal, como los síntomas del reflujo o aliviar la enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE). (1)

En este grupo de fármacos se incluyen, entre otros la “ranitidina, la famotidina, la cimetidina y la nizatidina” Todos ellos son de comercialización libre y las reacciones adversas pueden variar de uno a otro. (1)

De todos los bloqueantes de los receptores H2 de la histamina anteriormente descritos, nos centraremos en la ranitidina.

Según la EMA, Agencia Europea de Medicamentos, la ranitidina “actúa bloqueando los receptores de histamina H2 en el estómago y reduciendo la producción de ácido estomacal. Se usa para tratar y prevenir afecciones causadas por el exceso de ácido en el estómago, como acidez estomacal y úlceras estomacales. Los medicamentos que contienen ranitidina están autorizados por las autoridades nacionales y están disponibles en tabletas y formulaciones inyectables”. (2)

En los últimos años ha aumentado de manera considerable el uso de estos antiseoretos, debido a su bajo costo y sus buenos resultados frente a la inhibición ácida. Se ha podido observar en diversos estudios internacionales, que es uno de los medicamentos más prescritos. A pesar de ello, es necesario que se hagan las prescripciones de manera razonada y en aquellas circunstancias que tengan una evidente indicación clínica, con una dosis mínima eficaz y su consiguiente reevaluación periódica. (3)

La excesiva prescripción del fármaco puede producir efectos adversos que afecten al paciente, y así mismo, se genera un gasto innecesario para el Estado. (3)

Es importante destacar la automedicación de los antihistamínicos H₂, ya que, si no han sido prescritos por su médico, son fármacos que pueden comprarse sin receta médica a dosis más bajas que las habituales. (1) En el caso de la ranitidina, los genéricos que contienen el mismo principio activo, suponen más de un 80% del total. (4)

Actualmente, su uso es menor, ya que sus propiedades han sido superadas por la gran eficacia de otro fármaco, el omeprazol. Este se usa para tratar el *Helicobacter pylori* y el reflujo. A pesar de ello, la ranitidina al ser muy bien tolerada se sigue utilizando para atenuar los síntomas menores digestivos, y para prevenir gastropatías producidas por los AINEs. (5) La combinación de ranitidina y citrato de bismuto es una terapia alternativa que sustituye al omeprazol, para tratar el H. pylori.

2.1 Historia de la ranitidina.

2.1.1 Desarrollo de la ranitidina.

La ranitidina, es un fármaco desarrollado por Glaxo (Glaxo Wellcome), una empresa que se dedica a la investigación bioquímica, en la que incluyen gran parte de sus productos a la industria farmacéutica. Posteriormente, se unió a SmithKline Beecham para formar GSK (GlaxoSmithKline), una gran empresa que focaliza sus fármacos hacia problemas respiratorios, dentales, oncología, antibióticos, sistema nervioso central (SNC) y endocrinología.

El Zantac, cuyo principal principio activo es la ranitidina, fue lanzado al mercado en 1981, y fue el fármaco más prescrito hasta 1988. Se consiguió gracias a la modificación de la estructura química de otro bloqueante de los receptores H₂ de la histamina, la cimetidina. Glaxo sustituyó el anillo de imidazol, presente en la cimetidina, por un anillo de un solo nitrógeno, obteniéndose así la ranitidina.

La ranitidina fue capaz de sustituirla rápidamente, debido a que su acción era mucho más duradera, con menos reacciones adversas y mejor tolerancia que la cimetidina.

A partir de los noventa, se empezaron a comercializar los primeros genéricos de la ranitidina por otros laboratorios una vez caducada la patente GSK.S.A. (GlaxoSmithKline.S.A) (4)

2.1.2 En la actualidad.

A partir de mediados de 2015, la AEMPS, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tenía registrados hasta 81 genéricos en las que su principio activo es la ranitidina, de las cuales solo estaban a la venta 47 de ellos. (4)

Diversos estudios sobre pacientes que han sido hospitalizados, han estimado que el tratamiento profiláctico por medio de bloqueantes de los receptores H₂ de la histamina recibido es del 27% a 50%, debido a que se han obtenido beneficios frente a las úlceras. (6)

Actualmente, hay evidencias científicas sobre la excesiva utilización intrahospitalaria, ya que se usan de manera innecesaria produciendo un gasto injustificado, ya que del 30% al 60% de los pacientes son tratados con protectores de estómago. El omeprazol se usa un 62% y la ranitidina un 65,9% de los casos. (7)

Cabe destacar que, los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol, han ido reemplazando paulatinamente a los antagonistas de la histamina H₂, siendo su uso hoy en día de casi del doble, (70% IBP frente a un 30% de los antiH₂), debido a su superioridad frente a la prevención de hemorragias digestivas. (7)

En 2019, la AEMPS, “ordenó la retirada, de los medicamentos que contienen ranitidina vía oral ante la detección de nitrosaminas, como medida preventiva” (8)

2.2 Fisiología de la secreción ácida

En la parte más superficial de la mucosa del estómago se encuentran un tipo de células epiteliales simples. El estómago está constituido por el 80% de estas glándulas (glándulas oxínticas) mientras que el 20% restante constituye a las glándulas pilóricas. (9)

Dentro de las glándulas oxínticas se encuentran las células parietales, las cuales son capaces de segregar ácido clorhídrico y factor intrínseco. Las células que se sitúan en la base de estas glándulas son las responsables de la liberación de pepsinógeno, que junto con el ácido de estómago forman la pepsina, encargada de descomponer las proteínas de los alimentos. Las células D y células EC (enterocromafines) son un tipo de células neuroendocrinas que se encargan de controlar toda la actividad de las células parietales.

La secreción ácida es un continuo y complejo proceso en la que tienen como finalidad que las células parietales secreten H⁺.

El estómago tiene una serie de barreras que protegen la mucosa del estómago hasta el esófago y funcionan como “primera defensa esofágica”, así como el estómago está protegido gracias a la estimulación de prostaglandinas que se producen localmente y mantienen la integridad de la mucosa.

Cuando estas barreras fallan dan lugar a problemas como úlceras gastroduodenales, esofagitis o dispepsia.

Para poder prevenir, proteger a la mucosa y poder tratarlo, si intentará disminuir el ácido del estómago. (9,10)

2.2.1 Regulación de la secreción ácida.

La regulación de la secreción ácida se produce mediante diversos agentes, como puede ser la deglución de alimentos o una serie de mecanismos celulares y nerviosos, centrales y periféricos.

El ácido se forma gracias a la anhidrasa carbónica que cataliza en la reacción entre CO₂ y H₂O para dar lugar a iones de H⁺ y HCO₃.

El estómago tiene dos tipos de inervación; una es simpática de fibras postganglionares, (son capaces de regular el ácido secretado, y pueden actuar sobre las células parietales), y la otra es parasimpática de fibras vagales preganglionares (en el cual, su único neurotransmisor es la acetilcolina).

Las fibras pueden ser aferentes o eferentes. Las primeras son aquellas que dan la información al cerebro sobre cambios que puede haber en el estómago, es decir, cambios químicos o mecánicos (sensación de dolor relacionado con la inflamación que puede producir por ejemplo una gastritis). Así como las eferentes, son aquellas que contienen neurotransmisores como la acetilcolina, óxido nítrico (ON), péptido de secreción gástrica (GRP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), polipéptido activador de la adenilciclase de la pituitaria (PACAP) y por último la sustancia P. (9,10)

La histamina, la acetilcolina y la gastrina, que han sido segregadas por las neuronas postganglionares, son los estimulantes principales de la formación ácida. Son capaces de incrementar los niveles de adenosina 3´5´monofosfato cíclico (cAMP) intracelular, de diacilglicerol, del calcio y del trifosfato de inositol (IP3). Todo ello conlleva a que aumente la producción de H⁺K⁺-ATPasa, produciendo que se secreten protones en las células parietales. (9,10)

2.2.2 Papel de la histamina en la secreción ácida gástrica.

La mucosa del estómago está recubierta en su mayoría por unas células epiteliales simples, que en su conjunto dan lugar a las “glándulas oxínticas”, muy próximas a las células parietales, donde se forma la histamina. La producen las células enterocromafines y por los mastocitos gástricos, y darán lugar al estimulador paracrino más importante de ácido gástrico. (11,12)

Esto se produce por una descarboxilación de la L-histidina (HDC) en la mucosa gástrica, donde se sintetiza la histamina. La liberación de la histamina está regulada por: el estímulo de la gastrina, el *Helicobacter Pylori* y la PACAP (polipéptido activador de la adenilciclase de la pituitaria), así como la liberación

del ácido del estómago estará regulado por la histamina mediante los receptores de H₂, ya que el estímulo predominante para que se llegue a liberar la histamina es la gastrina, y esta su vez, está regulado por los receptores de histamina. (11,12)

Cuando se produce alguna modificación en la descarboxilación de histidina o en los receptores de histamina que regulan la liberación de la histamina, se producirá una disminución o incluso se dejará de producir la histamina. (9,13)

2.3 Prevalencia.

Las hemorragias digestivas son una de los principales motivos de ingreso en los hospitales en personas de avanzada edad, ya que algunas de las causas por las que se desarrolla este sangrado es por úlceras pépticas (30-50%), erosión gastroduodenal (10-15%), esofagitis (10-15%) ... (14)

En los últimos años, se ha visto que entre el 75% y el 100% de los pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos mostraban úlceras por estrés desde el primer día de ingreso. Se han realizado varios estudios comparativos y se ha visto que la ranitidina es el protector del que más uso se hace en estos servicios. (15)

En cuanto al *Helicobacter pylori*, el cual, es el causante del 90% de las úlceras duodenales, y el 80% de las úlceras gástricas, puede llegar a afectar al 50% de la población y pudiendo adquirirse desde la infancia. Se puede tratar tanto con los inhibidores de bomba de protones como con inhibidores H₂ (16)

Los pacientes con mayor prescripción de inhibidores de H₂, corresponde a mujeres entre 55 y 80 años, ya que, debido a diversos factores, se ha visto que las úlceras gástricas disminuyeron con la las actividades preventivas de antiácidos como los bloqueadores de receptores de histamina (51% en mujeres, 49% hombres) (15).

La administración de antagonistas de receptores de histamina con o sin receta también ha aumentado en los menores de 12 años. Según estudios

recientes han demostrado el uso de antiácidos del 0,5% en niños de 3-9 años y un 2,3% en niños de 10-17 años. (17)

3. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la ranitidina, describir los diversos aspectos farmacocinéticos, composición, formas de administración a los pacientes, así como el reciente descubrimiento de las nitrosaminas en su composición.

El objetivo secundario consiste en una comparación de la ranitidina con otros fármacos antiulcerosos, como el omeprazol, y poder ver cuál de los dos tiene propiedades más eficaces.

4. MATERIAL Y METODOS.

Como acabo de mencionar, en este trabajo he hecho una revisión bibliográfica sobre la ranitidina.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos: "Scielo", "Google Académico", "Dialnet"

Las palabras clave utilizadas han sido "Ranitidina", "Omeprazol", "Antagonista de receptor de histamina", "antiulcerosos", "Receptores de histamina", "úlceras por estrés". (tanto en español como en inglés)

Para acotar los artículos a revisar, se han aplicado también los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Estudios comparativos sobre diferentes tratamientos para prevenir las úlceras gastroduodenales, o úlceras por estrés.
- Estudios publicados en los últimos 20 años (2000-2020)
- Estudios de acceso abierto disponible.

Criterios de exclusión:

- Estudios que estén redactados en otro idioma, que no sea castellano o inglés.
- Estudios desarrollados en niños.

	Artículos encontrados.	Artículos descartados.	Artículos revisados.
Dialnet.	155	99	4
Scielo.	80	39	6
Google académico.	589	427	6

Tabla 1: Resultados encontrados según las bases de datos y los criterios de búsqueda.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Tras la revisión de diferentes artículos, sobre la ranitidina, sus diversos usos y otros antiulcerosos, a continuación, empezaremos a hacer un breve comentario y reseñaremos los resultados más destacables de cada uno de los artículos.

5.1 Indicaciones.

La ranitidina está indicada para la prevención de: (3,18, 19,20,21)

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica benigna.
- Gastroprotección.
- Úlcera por estrés.
- Síndrome de Mendelson, en aquellos pacientes con riesgo de aspiración ácido a la vía aérea.
- Síndrome Zollinger-Ellison.

- Tratamiento de hemorragias gástricas y esofágicas que cursen con estados de hipersecreción.
- Enfermedad reflujo gastroesofágico.
- Prevención de hemorragias de repetición en aquellos pacientes con úlceras sangrantes.
- Embarazadas si es necesario, evitar en la lactancia.
- Erradicación del *Helicobacter pylori*.
- Tratamiento utilizado con antihistamínicos H1 para aquellos pacientes con urticaria.
- Se usa como tratamiento para poder prevenir casos aterotrombóticos en personas adultas: Clopidogel + ranitidina + AAS

5.2 Posología.

Quando se administra por vía oral, se aconseja tomar la ranitidina dos veces al día, (una por la mañana y otra por la noche) a una dosis de 150mg. La persona que tome este fármaco no tiene por qué tomarlas adaptándose a las comidas.

Si se administra por vía intravenosa en personas adultas, se recomiendan 50mg, tres veces al día, es decir, cada 6-8 horas. Y se intentará reemplazar por la ranitidina oral en cuanto se pueda. (3,18,20)

En los pacientes que sufren úlceras por estrés, seguirán la pauta anteriormente descrita. Hay otra pauta alternativa para aquellos pacientes graves, en la cual, se administrará una inyección de 50mg de ranitidina, y posteriormente por medio de una infusión continua se administrará 0,125-0,25 mg/kg/hora.

Por otra parte, en aquellos pacientes con insuficiencia renal dependerá del filtrado glomerular, es decir, en los pacientes que tengan un filtrado glomerular >50ml/min (correspondería a una insuficiencia renal de tipo leve) no se reajustarán las dosis, a diferencia de aquellos pacientes que cursen con insuficiencia renal más grave o incluso moderada, con un filtrado glomerular de

<10ml/min, en este caso se disminuirá el 50% de la dosis. Por último, los pacientes con un filtrado de entre 10-50ml/min se disminuirá el 75% de la dosis.

En aquellos pacientes con riesgo de aspiración gástrica, Síndrome de Mendelson: se administrará 1 hora antes de la intervención (con anestesia) 50 mg de ranitidina.

En cuanto a los pacientes que se someten a la hemodiálisis no se hará ningún cambio en las dosis, lo único a destacar será que la ranitidina se suministrará justo después de acabar con este tratamiento. (3,18,20)

En servicios como la UCI, servicios de oncología o de cirugía general, la ranitidina se administra al menos 20 veces iv/6horas, ya que la ranitidina es el fármaco en el que sus pautas posológicas se ajustan mejor a las fichas técnicas. (21)

Para su administración, en España, se dispone de los siguientes medicamentos: (4,18,22)

1. El Zantac o la ranitidina cifa 150mg, contienen 28 comprimidos por cada blíster, y dos blísteres por cada caja. Los blisters los aíslan de la humedad y de la luz. Su forma de presentación es una cápsula de color blanco, recubierto por una película y biconvexo. Contiene 150mg de ranitidina (clorhidrato) por comprimido. Su forma de administración es oral y no se deben ni romper ni machacar. Se puede tomar cada comprimido con un poco de agua. Con una sola dosis, es capaz de suprimir la secreción ácida durante 12 horas Su forma de conservación es tener estos comprimidos por debajo de 30 grados centígrados, y tiene una validez de 3 años. Se autorizó y empezó a comercializar el 15 de octubre de 1982. (4,18,22)
2. El Zantac o la ranitidina cifa 300mg, contienen de 14 a 28 comprimidos, al igual que el Zantac 150. Se presentan en cápsulas de color blanco, recubierto por una película. Contiene 300mg de ranitidina (clorhidrato) por comprimido. Su forma de administración también es oral. Se puede tomar cada comprimido con un poco de agua. Su forma de conservación es

tener estos comprimidos por debajo de 30 grados centígrados, y tiene una validez de 3 años. Se autorizó y empezó a comercializar el 26 de julio de 1988. (4,18,22)

3. El Zantac o la ranitidina inyectable, contienen 5 ampollas por cada caja. Se muestra en un recipiente de vidrio de 5mL, en la cual se encuentra disuelto 50mg de ranitidina (clorhidrato). Su forma de administración es intravenosa o intramuscular. Son compatibles con soluciones de cloruro sódico 0,9%, soluciones de Hartmann, y bicarbonato sódico 4,2%. Cuando se preparan estas mezclas no se deben de utilizar si ha pasado 24 horas desde su preparación. Su forma de conservación es tener estos comprimidos por debajo de 25 grados centígrados, protegido de la luz, y tiene una validez de hasta 2 años. Se autorizó el 3 de marzo de 1984. (4,18,22)

5.3 Farmacocinética.

La ranitidina se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral. Por vía oral, una vez administrada la ranitidina, no se metaboliza totalmente.

Debido a que la ranitidina se absorbe muy rápido su efecto es capaz de durar hasta 12 horas, y una vez tomada, se alcanzaría la máxima concentración plasmática a la 1-3 horas. (18)

En cuanto al metabolismo del fármaco es hepático, y la excreción, es renal, por medio de la secreción tubular. (4,23)

Según a la AEMPS, se ha podido observar por medio de un estudio en el marcaban la ranitidina con tritio, que la ranitidina oral (150mg) se pudo recuperar hasta el 96% de ella en su excreción, mayoritariamente por la orina (70%), y en porcentajes más bajos por las heces (26%). En cuanto a la intravenosa, se pudo recuperar hasta el 98%, prácticamente solo con la orina (93%) y por heces (5%). (23)

5.4 Reacciones adversas y alergias.

La ranitidina por lo general no suele dar reacciones adversas y se tolera bastante bien. (18) Según el Centro Nacional de Farmacovigilancia alguna de las reacciones adversas que puede provocar la ranitidina son las siguientes: (18,19,21)

- Ansiedad.
- Choque anafiláctico.
- Disnea.
- Dolor abdominal.
- Edema facial.
- Edema de faringe.
- Edema generalizado.
- Eritema.
- Eritema multiforme.
- Erupción cutánea.
- Erupción cutánea eritematosa.
- Erupción cutánea pruriginosa.
- Estreñimiento.
- Náuseas.
- Prurito.
- Reacción anafiláctica.
- Urticaria.

Siendo los más comunes el prurito y la erupción cutánea, y los que menos se producen, la erupción cutánea eritematosa y pruriginosa, eritema multiforme y los edemas de faringe y generalizado. (19)

A veces el consumo de la ranitidina puede provocar somnolencia, mareos y cefalea y por ello se recomienda no conducir, ni manejar maquinarias peligrosas. (18,21)

Según un estudio que se realizó en la Ciudad de México, en cuanto estas reacciones adversas que ellos estudiaron, vieron que se daban más casos en las mujeres adultas que en los hombres. (19)

5.5 Contraindicaciones, advertencias y precauciones.

Entre las contraindicaciones de la ranitidina podemos encontrar hipersensibilidad y porfiria aguda, la cual, afecta principalmente al sistema nervioso.

En cuanto a las precauciones que se deben tomar, se ha de tener especial cuidado en aquellos pacientes con enfermedades crónicas que afecten al pulmón, pacientes inmunodeprimidos o con diabetes, ya que todos ellos son factores de riesgo para desarrollar neumonía.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal se deberán ajustar las dosis.

En aquellos pacientes con insuficiencia hepática, deberemos tener en cuenta que la administración consecutiva durante 5 días de la ranitidina intravenosa puede llegar a incrementar las enzimas hepáticas. (21)

Durante el embarazo se da de manera frecuente sensación de ardor o reflujo gastroesofágico. Se recomienda usar la ranitidina solo cuando sea necesario ya que es capaz de atravesar la barrera placentaria. (21,23)

No se han encontrado pruebas de que tomar la ranitidina durante el primer trimestre pueda producir malformaciones en el feto (24)

En cuanto a la lactancia, los antagonistas de H₂ son compatibles con la lactancia, aunque se debe tener precaución, ya que la ranitidina se excreta por la leche materna, de todos ellos, la cimetidina es la que en menor concentración se encuentra. (24)

Por último, a la hora de administrar la ranitidina intravenosa, se ha de controlar minuciosamente la velocidad de este fármaco, ya que si se administra demasiado rápido puede modificar el ritmo cardiaco del paciente. (21)

5.6 Interacciones.

Las diversas interacciones que puede haber con la ranitidina son las siguientes:

(3,21)

- El uso combinado de la ranitidina con la benzodiazepina “Triazolam”, usado como sedante, puede provocar que aumente sus efectos al incrementarse en el nivel plasmático del paciente. Pasa lo mismo con la benzodiazepina “Midazolam”.
- El uso combinado de la ranitidina con la “Glipizida” fármaco usado para el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2 puede provocar que aumente también sus efectos al incrementarse en el nivel plasmático del paciente.
- El uso combinado de la ranitidina con el “Ketoconazol” o “Itraconazol”, derivados imidazólicos, que son usados por sus funciones antifúngicas, produce un incremento del pH con la consecuencia de una menor absorción de estos medicamentos. Por ello, para que se puedan absorber de manera correcta, la ranitidina se administrará dos horas antes o después. Ocurre lo mismo con aquellos medicamentos antirretrovirales utilizado en aquellos pacientes con VIH “Atazanavir” y “Delavirdina”.
- La combinación de la ranitidina junto con depresores de la médula ósea, provocará que aumente el riesgo de sufrir una neutropenia.
- La combinación de la ranitidina con la “procainamida”, antiarrítmico de clase IA, puede llevar a que su eliminación sea más lenta y aumente la concentración de este antiarrítmico en los niveles sanguíneos del paciente.
- Será necesaria una monitorización de las concentraciones plasmáticas, cuando se produzca una combinación entre la ranitidina y la “Warfarina”, anticoagulante cumarínico oral, de esta manera el valor resultante nos servirá para ajustar posteriormente la dosis de los anticoagulantes.
- La combinación entre la ranitidina y el antiepiléptico, Fenitoína, puede provocar un incremento en las concentraciones plasmáticas y que a consecuencia el paciente pueda sufrir ataxia.
- Con el uso de antibióticos como la Claritromicina, aumenta las concentraciones plasmáticas de ranitidina en el paciente.

- Cuando se usa en combinación con el antiácido “Sucralfato” medicamento utilizado para el tratamiento de úlceras duodenales, o por estrés, se produce una alteración en la absorción de la ranitidina (disminuye la absorción de la ranitidina), por lo que este se deberá administrar 2 horas después de haber tomado la ranitidina.
- Se debe prescindir de la ranitidina al menos durante 24 horas antes cuando un paciente se vaya a realizar pruebas cutáneas de la alergia o en aquellas pruebas de secreción ácida, ya que puede interferir y dar resultados erróneos. (3,21)

5.7 Nitrosaminas.

La OMS, Organización Mundial de la Salud, en julio de 2018 emitió una nota informativa en la que indicaba que se había descubierto una adulteración de la nitrosamina que producía N-nitrosodimetilamina (NDMA, figura 1), y que estas impurezas solo se encontraban en aquellos productos que contenían valsartán, fármaco usado para controlar la presión arterial, corresponde a la familia de los sartanes, y es un antagonista de los receptores de la angiotensina II. (25)

Tiempo después, encontraron más adulteraciones en las nitrosaminas en todos aquellos fármacos que contenían sartanes en su composición. Es importante destacar que las nitrosaminas son un tipo de moléculas que podrían ser cancerígenas para los humanos.

Más recientemente, se ha probado mediante diversos ensayos en animales que la NDMA es posible que favorezca la aparición de cáncer a las personas. (2) Las autoridades sanitarias han informado la presencia de estas sustancias en aquellos medicamentos que contienen pioglitazona y ranitidina.” (25)

La EMA, (European Medicines Agency), en septiembre de 2019, ha empezado a examinar a todos aquellos fármacos que contienen ranitidina, por las impurezas que se habían encontrado previamente. Las nitrosaminas se encuentran también en los abastecimientos de agua, a pesar de que sus niveles al tomarla sean bajos, así como en diversos alimentos. (2)

La EMA trabaja conjuntamente con la Dirección Europea para la Calidad de Medicamentos y Cuidado de la Salud (EDQM) del consejo de Europa y socios internacionales, para evitar que estas impurezas estén en los medicamentos y de esta forma garantizar la salud pública. (2)

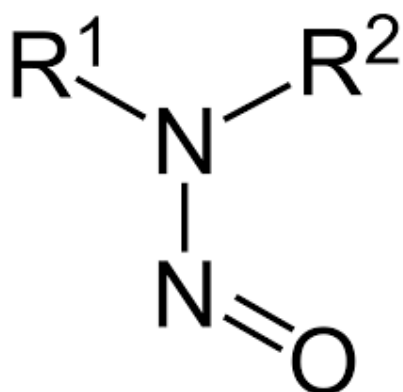


Figura 1: Estructura de la N-nitrosodimetilamina (NDMA)

En octubre del 2019, la AEMPS en su nota informativa MUH, 22/2019 ordenó la retirada, como medida preventiva de los medicamentos que contienen ranitidina vía oral ante la detección de nitrosaminas. (8) Por lo que, en la actualidad, solo se administra por vía intravenosa.

5.8 Ranitidina y omeprazol.

En este trabajo nos hemos centrado en revisar artículos que estudien la ranitidina en diversos aspectos, la descripción de sus características y distintos usos, así como otros artículos que han comparado su eficacia frente a otros fármacos con características parecidas.

Todos los artículos revisados sobre los protectores de úlceras por estrés, reflujo esofágico y prevención de sangrados gástricos, llegan a la conclusión de que en los últimos años el omeprazol está superando con creces a la ranitidina. (26)(27)(28)(29)

Todos estos resultados, se han obtenido en estudios realizados en diversos hospitales, y por lo tanto han llegado a justificar que la acción del omeprazol en los pacientes tiene más beneficios que los que usan ranitidina.

Como se explicó antes, en la actualidad, el uso de la ranitidina es menor, ya que sus propiedades han sido superadas por la gran eficacia de otro fármaco, el omeprazol. (5)

Uno de los artículos revisados, realizaban un estudio minucioso sobre la prescripción profiláctica de estos antiulcerosos, el omeprazol y la ranitidina, en la unidad de cuidados intensivos de un hospital de Colombia, en la cual se pudo observar que los pacientes estudiados, con sangrados gastrointestinales, durante la estancia hospitalaria se les administraba más inhibidores de bomba de protones, es decir el omeprazol (39%), que los anti H2, como la ranitidina (20%), a pesar que las prescripciones al alta fuera totalmente contrarias, ya que las prescripciones de la ranitidina superaban el 65%, mientras que el omeprazol quedaba en un 27%. Todo esto tenía una explicación, ya que el omeprazol no estaba financiado por el Estado y la ranitidina si lo estaba. En la actualidad, están financiados ambos y con mayor uso, el omeprazol. (26)

Según uno de los artículos revisados, el autor comenta la gran efectividad del omeprazol frente a los pacientes que sufren úlceras gastroduodenales, de hecho, en la actualidad han evidenciado ser más eficaces que los antagonistas de histamina H2. Para todas aquellas personas que han sufrido y sufren cualquier tipo de gastropatías han manifestado que los inhibidores de bomba de protones han sido los fármacos de primera elección. La acción de los IBP, es muy parecida a la de la ranitidina, ya que estos son capaces de disminuir la secreción ácida y gracias a ello impedir que se puedan producir lesiones en la mucosa del estómago. Como comenté anteriormente, el omeprazol es uno de los fármacos de elección en cuanto a la prescripción de fármacos antiulcerosos, junto con otros medicamentos de la misma familia como son lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, y por último rabeprazol. (27)

Uno de los documentos revisados se centraba en el omeprazol y su capacidad como protector gástrico, el autor en este caso estudiaba la utilización de este fármaco con los antiH2. En la muestra estudiada en este artículo comparaba la utilización del omeprazol con la de antagonistas de histamina H2, en la cual había muchísima diferencia de unos a otros, es decir, la utilización de los antiH2 correspondía a un 7%, mientras que el empleo de los IBP fue muy superior, 75% del total. El autor expresaba que todos los pacientes que había estado entrevistando habían utilizado tanto ranitidina como omeprazol alguna vez en su vida. Por último, aclaraba que en los últimos años la prescripción de los IBP había aumentado considerablemente como hemos visto en los anteriores artículos, por lo que esto afectaría el porcentaje de uso de los antiH2, ya que había disminuido cuantiosamente su uso y su prescripción. (28)

Por último, uno de los artículos revisados comentaba y confirmaba todo lo anterior, el autor explicaba que se utilizaron principalmente los antagonistas de los receptores de histamina como moduladores del pH del estómago, a pesar de que, con el tiempo, fueron sustituidos por los ya conocidos inhibidores de bomba de protones mediante la evidencia de diversos estudios, y en especial el que citan en este artículo del año 2014. Este estudio, constaba en las preferencias de los pacientes a la hora de tomar antiulcerosos, el 30% usaba ranitidina y otros antiH2, y el 70% restante tomaba IBP, de los cuales, el 38% preferían pantoprazol. Otro estudio que se cita en el artículo, comparaba las eficacias de diferentes protectores, en las que había una muestra de 210 pacientes con importante sangrado gástrico, los resultados obtenidos daban lugar a que había mayor porcentaje de sangrado en aquellos que tomaban antiH2 (5,7% ranitidina) y menor porcentaje con el omeprazol (4,5%). Las diferencias entre uno y otro, fue simplemente por la gran eficacia de los inhibidores de bomba de protones frente a las patologías de úlceras pépticas o incluso con el reflujo gastroesofágico y por ser más costo-efectivos que los bloqueadores de receptores de histamina H2. (29)

6. CONCLUSIONES:

- La ranitidina en forma intravenosa, sigue siendo un fármaco muy utilizado intrahospitalariamente debido a sus funciones capaces de bloquear los receptores de histamina en el estómago y por ello disminuyendo la producción de ácido estomacal.
- La ranitidina oral, retirada completamente del mercado debido al actual descubrimiento de nitrosaminas en su composición. Por medio de diferentes estudios se pudo observar que las impurezas halladas producían NDMA (N-nitrosodimetilamina), factores que condicionan la posibilidad de desarrollar cáncer en las personas.
- En la actualidad, se ha podido observar como otros fármacos como los inhibidores de bomba de protones (omeprazol) han superado la eficacia de los bloqueadores de receptores de histamina (ranitidina), y han demostrado tener superioridad en cuanto a la prevención de enfermedades como la úlcera péptica, sangrados gástricos, reflujo gastroesofágico...

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Información sobre medicamentos para el paciente por AHFS: Bloqueadores H2 [Internet]. Bethesda (MD): Sociedad Americana de Farmacéuticos Institucionales, Inc.; ©2019. Protriptilina; [consulta 30 enero. 2020]; [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>
2. Agencia Europea del Medicamento [internet]. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): [acceso 2 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
3. Cajamarca Reiban J, Calderon Goercke M, Campoverde Polo M. Características de la prescripción de omeprazol y ranitidina, en Hospitales públicos de cuenca, en el año 2012. [Tesis pregrado]. Cuenca: Dspace Universidad de cuenca; 2013. (consultado set 2019).
4. Ayuso C. Estudio farmacotécnico de distintas formulaciones de ranitidina en el mercado español. (2015).
5. AAS, ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. Los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2010. Información terapéutica del sistema Nacional de Salud 25.6 (2010): 161-168. Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es>
6. Vásquez R. Uso inadecuado del bloqueador H2 ranitidina en pacientes hospitalizados en el servicio de emergencia de adultos de un hospital general de EsSalud. Anales de la Facultad de Medicina. 2015. Vol. 76. No. 1. UNMSM. Facultad de Medicina
7. Sánchez YO. El uso de antiulcerosos como profilaxis en pacientes hospitalizados en el servicio de cardiología. Revista Cubana de Farmacia 51.4 (2019).
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. Madrid: "nota informativa" Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2011 [acceso 18 de enero de 2010]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.

9. Wallace JL, Sharkey KA. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (editores). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.a edición. Nueva York: McGraw-Hill; 2011. pp. 1309-22
10. Domínguez MM, Oliva RR, Jiménez GG, Bruce AA. Nuevos conceptos fisiológicos de la enfermedad ácido péptica. *Archivo Médico de Camagüey*, 14(3). (2010).
11. Cienfuegos A. Serie de la fisiología a la clínica Secreción Gástrica e inhibidores de bomba de protones. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 25.1 (2010): p. 94-98.
12. Rodríguez D, Alfaro Benavides A. Actualización de la fisiología gástrica. *Medicina Legal de Costa Rica* 27.2 (2010): 59-68.
13. Avendaño-Reyes JM, Jaramillo-Ramírez H. Profilaxis para sangrado por úlceras de estrés en la unidad de cuidados intensivos. *Revista de Gastroenterología de México* 79.1 (2014): 50-55.
14. Carrasco MP. Cuidados de enfermería en pacientes con sangrado digestivo alto en el área de medicina interna del hospital general Ambato IESS. BS thesis. 2020.
15. Vásquez R. Uso inadecuado del bloqueador H2 histamina (ranitidina) en pacientes hospitalizados en salas de observación Servicio de Emergencia Adultos-Hospital E. Rebagliati M. *EsSalud* 2011. (2012).
16. Posse RSA, Toledo RA, Viana Cabral ML. *Helicobacter pylori*: Clínica, diagnóstico y tratamiento. *Revista de posgrado de la vía catedra de medicina* 158 (2006): 9-12.
17. Orenstein S. R. "Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro-oesophageal reflux." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 16.5 (2002): 899-907.
18. Alonso N. Estudio comparativo de velocidades de disolución de diversas formulaciones comercializadas de ranitidina. (2016).
19. Cuevas-Catillejos H. Alergia a la ranitidina: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Revista Alergia México* 60.1 (2013): 41-48.

20. Cerezo A. Cerezo A. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos. *Farm Hosp* 20.2 (2006): 91-103.
21. Vademecum. [internet]. España: ranitidina, Vademecum, 2020, [Accessed 6 Apr 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ranitidina-A02BA02>.
22. Farma Portal. "Organización Farmacéutica Colegial." [accedido en 10 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2011 [acceso 4 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
24. Viroga S, López M, Tamosiunas G. Seguridad de los medicamentos gastrointestinales en el embarazo. *Archivos de Medicina Interna* 35.2 (2013): 49-54.
25. Organización Mundial De La Salud. "Nota Informativa De La OMS". [internet]. Who.int.2020 [acceso 15 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/InformationNote_Nitrosamine-impurities/es/.
26. Valle B, Díaz JA, López JJ, Calderón CM. Evaluación de la prescripción profiláctica de omeprazol y ranitidina mediante la identificación de factores de riesgo de sangrado gastrointestinal; *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas* Abr 2017, Volumen 46 N° 1 Páginas 36 – 47
27. Zambrano, Moreira RA, Lascano KA. Inhibidores de la bomba de protones sobre el pH gástrico y la bacteria *Helicobacter Pylori*. *Revista UNIANDES de Ciencias de la Salud* 3.1 (2020): 352-364.
28. Gordillo A. TRABAJO FIN DE GRADO TÍTULO: OMEPRAZOL, ¿EL OPRESOR GÁSTRICO?. Diss. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE, 2015.
29. Ninfa T, Alonso D. Uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2 de histamina como profilaxis en úlceras por estrés: ¿una práctica justificada? *Revista Colombiana de Enfermería*, ISSN-e 1909-1621, 2015, Vol. 11, N°. 1, págs. 82-92