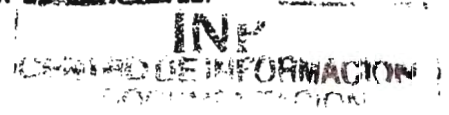




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**ASOCIACION ENTRE EL USO DE RANITIDINA Y EL DESARROLLO DE
ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS EN NIÑOS MEXICANOS
ATENDIDOS EN UNA INSTITUCION DE 3ER. NIVEL.**



TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL

DR. CARLOS ENRIQUE VILLALOBOS CAMACHO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGIA Y NUTRIOLOGIA PEDIATRICA



MEXICO, D. F.

2001

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE RANITIDINA Y EL
DESARROLLO DE ALTERACIONES
ELECTROCARDIOGRÁFICAS EN NIÑOS MEXICANOS
ATENDIDOS EN UNA INSTITUCIÓN DE 3er. NIVEL.**

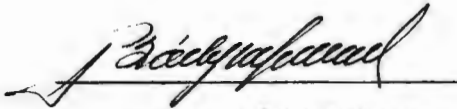
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL

DR. CARLOS ENRIQUE VILLALOBOS CAMACHO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA Y NUTRIOLOGIA PEDIATRICA**

**ASOCIACION ENTRE EL USO DE RANITIDINA Y EL DESARROLLO DE
ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS EN NIÑOS MEXICANOS
ATENDIDOS EN UNA INSTITUCIÓN DE 3er. NIVEL**

HOJA DE APROBACION



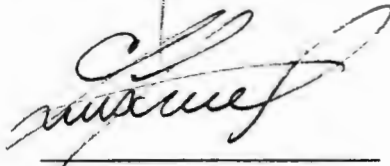
**DR. PEDRO SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POS GRADO.**



**DR. JAIME A. RAMIREZ MAYANS
TUTOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA Y
NUTRICION.**



**DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCIA
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**



**DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
ASESOR EN METODOLOGÍA Y BIOESTADÍSTICA**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jalme A. Ramírez Mayans
A quien debo la idea del presente trabajo
Por toda su ayuda en la realización del mismo,
Por su dedicación a la enseñanza e Investigación
Gracias por ser mi maestro
Gracias por la enseñanza y amistad.

A mis profesores de Gastroenterología y Nutrición
Dr. Cervantes, Dra. Zarate y Dr. Mata
Gracias por su enseñanza y amistad.

A mi amigo y maestro al Dr. Luis M. Garrido G.
en la colaboración y realización del estudio

Al Dr. Pedro Gutiérrez C.
Por su dedicación a la enseñanza
Y por ser asesor de tesis

*A mis compañeros de curso en especial al Dr. Leonel Palacio del C.
Y Dr, Pedro Munguía V. Gracias por la amistad y por compartir el
conocimiento, tiempo y dedicación.*

*A mis padres Jesús y Teresa:
Para tí padre que siempre me guiaste desde el cielo
Para tí madre gracias por tu apoyo incondicional*

*A mi esposa Mónica Elizabeth
Por el apoyo incondicional en todo momento
Y por darme el regalo más hermoso que da
La vida de nombre Carlitos.*

ASOCIACION ENTRE EL USO DE RANITIDINA Y EL DESARROLLO DE ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS EN NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN UNA INSTITUCIÓN DE 3er. NIVEL

* Carlos Enrique Villalobos Camacho, * Jaime A. Ramírez Mayans, ** Martín Garrido García, *** Pedro Gutiérrez Castellón.

* Departamento de Gastroenterología y Nutrición, ** Departamento de Cardiología, *** Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud.

RESUMEN

Justificación: El reflujo gastroesofágico (RGE), constituye una de las principales causas de consulta tanto para el pediatra como para el gastroenterólogo-pediatra. La ranitidina sola o conjuntamente con el uso de dietas espesadas y prokinéticos, es uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento de dicha patología. Recientemente se han reportado casos aislados que describen una asociación entre el uso de ranitidina y alteraciones electrocardiográficas tanto en adultos como en niños.

Objetivos: Evaluar la probable asociación entre el uso de ranitidina y el desarrollo de alteraciones electrocardiográficas en niños menores de 1 año.

Material y Métodos: Estudio de cohorte, observacional, comparativo, prolectivo y longitudinal en niños menores de 1 año, de cualquier género, que acudieron a la consulta externa del servicio de Gastroenterología y Nutrición de Septiembre del 2000 a Enero del 2001 con RGE y a quienes se les prescribió ranitidina a dosis de 8 mg/kg/día. En forma basal y durante el estudio se midieron las variables epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y electrocardiográficas. Los estudios de gabinete siempre fueron interpretados por un mismo investigador. Los resultados obtenidos se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión. Se efectuó comparación de los valores antes y después mediante la prueba de t pareada o en su defecto análisis de U de Mann-Witnhey, considerando un valor significativo de $p < 0.05$

Resultados: Se incluyeron 30 niños, con 4.2 ± 2.4 meses de edad al ingreso, 6.4 ± 2.6 kg de peso y 62.5 ± 5.9 cm de talla. No se observaron alteraciones significativas en los valores de laboratorio ni en el electrocardiograma (EKG) al inicio ni al final del estudio.

Conclusiones. No se encontraron alteraciones electrocardiográficas significativas de interés clínico así como tampoco alteración en las enzimas hepáticas a la dosis empleada, por lo que se considera a la ranitidina por la vía oral como un medicamento seguro en niños menores de 1 año.

Palabras clave: Ranitidina, niños, alteraciones electrocardiográficas

ANTECEDENTES

El desarrollo de los antagonistas de los receptores de Histamina (H2) (cimetidina, ranitidina, famotidina), se inicio en 1970, siendo y actualmente la ranitidina es uno de los más utilizados para el control de la acidez gástrica tanto en el tratamiento de la esofagitis por reflujo gastroesofágico como en la enfermedad ácido péptica. La ranitidina es un antagonista competitivo reversible de los receptores H2 que actúa inhibiendo la producción de ácido clorhídrico, con poco efecto sobre los receptores H1, disminuye la secreción de ácido clorhídrico estimulada por pentagástrina, histamina y alimentos así como el volumen del jugo gástrico y su concentración de iones hidrógeno (1). Adicionalmente se ha observado también una reducción del volumen de pepsina y del factor intrínseco sin afectarse la absorción de vitamina B12. Su absorción por vía oral es completa y no se altera por la presencia de alimentos y/o por el uso de antiácidos. Su vida media es de 2 a 3 hrs, y el 30% se metaboliza vía hepática produciéndose óxido nítrico, óxido sulfúrico y más del 50% es excretado por vía renal sin cambios. En su metabolismo participa también el sistema citocromo P 450 vía metabólica común de otros medicamentos tales como cisaprida, fenitoína, teofilina, fenobarbital, propranolol, digoxina, nifedipina, warfarina, imidazoles y macrólidos (2). En los niños sobre todo menores de 6 meses de edad el sistema de citocromo P 450 está disminuido o inmaduro por lo que pudiera resultar en un acumulo de ranitidina y por lo tanto mayores efectos secundarios indeseables.

En adultos, se reporta leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, ginecomastia, impotencia, pérdida de la libido, vértigo, cefalea, alucinaciones visuales, confusión mental, hiporeflexia, disartria, corea, hepatitis anictérica, náuseas y constipación con el uso de ranitidina (4,6). Diferentes reportes en la literatura hacen mención a la asociación entre el uso de ranitidina con la presencia de alteraciones electrocardiográficas tales como bradicardia y bloqueo A-V principalmente en pacientes con antecedente de cardiopatía previa o disfunción renal (3,5,9,10,12). Existe poca información al respecto en el área pediátrica. Sin embargo dos reportes señalan la asociación de ranitidina con alteraciones electrocardiográficas las cuales desaparecieron al suspenderla (6,14).

Los efectos de este medicamento a nivel cardiovascular, parecen ser debidos a la acción de la ranitidina acumulada sobre los receptores H2 de la pared de las coronarias, músculo cardiaco y nodo sino-auricular (7,12). Adicionalmente se ha planteado que debido al bloqueo de los receptores H2 se puede producir bradicardia e incrementar el efecto estimulador de receptores H1, el cual resulta en un efecto dromotrópico negativo. Otras probables etiologías involucradas en el desarrollo de las arritmias cardiacas asociadas a ranitidina, podrían incluir la isquemia miocárdica al perderse la dilatación coronaria mediada por receptores H2 y por efectos colinérgicos adversos al ser inhibida la acetilcolinesterasa por la ranitidina (8,11).

En recién nacidos de término y en lactantes menores sus terminaciones nerviosas simpáticas se encuentran menos desarrolladas que en niños mayores por lo que predomina el tono parasimpático, lo que puede llevar al crónotropismo negativo, aumento de tiempo de conducción del nodo sino-ventricular y aumento del periodo refractario (13). Todo lo anterior podría explicar el porque, el uso de ranitidina en este grupo de riesgo, podría llevar a la aparición con mayor frecuencia de arritmias cardiacas.

Finalmente se desconoce si la asociación de ranitidina con el desarrollo de alteraciones electrocardiográficas se producen en relación con la dosis, los niveles séricos, la biodisponibilidad y/o de acuerdo a la vía de administración. La dosis recomendada actualmente de ranitidina es de 8 a 10 mg/kg/día dividida en dos dosis (15,16,17). Se ha observado que en menores de 6 meses de edad la actividad del sistema enzimático (citocromo P-450) para el metabolismo de medicamentos tales como fenitoína, fenobarbital, teofilina, propranolol, nifedipina, warfarina o macrolidos, se encuentra disminuido hasta un 40% el cual podría favorecer el aumento de los niveles de ranitidina, aun cuando esta se administre en dosis farmacológicas, pero concomitantemente con alguno de estos medicamentos.

JUSTIFICACIÓN

El reflujo gastroesofágico es una de las principales causas de atención a nivel de la práctica del pediatra y del gastroenterólogo pediatra. Conjuntamente con el uso de dietas espesadas y cambios posturales, la ranitidina es uno de los medicamentos más utilizados para el control de la acidez gástrica y de la esofagitis por reflujo gastroesofágico. Recientemente han surgido algunos reportes sobre la asociación aparente entre la ingesta de ranitidina y el desarrollo de arritmias en adultos y niños y que la mayor parte. Desafortunadamente la mayor parte de dichos reportes carecen de estructura metodológica adecuada y en su mayoría se han reportado como casos aislados sin un abordaje metodológico de análisis de asociaciones.

Consideramos de gran importancia el desarrollo de este estudio ya que la ranitidina conjuntamente con la cisaprida son los medicamentos mayormente utilizados a nivel de la práctica del gastroenterólogo pediatra. El corroborar o descartar dicha asociación nos permitirá tomar medidas preventivas a futuro para evitar en la medida de lo posible el desarrollo de las alteraciones cardiovasculares ya referidas.

OBJETIVO

1. Evaluar la asociación probable entre el uso de ranitidina y el desarrollo de alteraciones electrocardiográficas en niños mexicanos menores de 1 año de edad

HIPOTESIS

1. El uso de ranitidina a dosis de 8 mg/Kg/día al menos por un mes, se asocia en forma clínica y estadísticamente significativa con la aparición de alteraciones electrocardiográficas en niños mexicanos menores de 1 año de edad (Bradycardia y/o bloque auriculo-ventricular de grado variable)

CLASIFICACION DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte, observacional, comparativo, prolectivo y longitudinal

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Niños mexicanos que acudieron a la consulta externa del servicio de Gastroenterología y Nutrición de Septiembre del 2000 a Enero del 2001 con datos de RGE y que reunieron los criterios de selección.

Criterios de Inclusión

- a. Edad \leq 12 meses.
- b. Cualquier genero
- c. Diagnostico clínico de reflujo gastroesófagico (RGE)
- d. Consentimiento verbal y escrito de padres o tutores

Criterios de exclusión.

- a. Cardiopatía congénita o adquirida detectada previamente o al momento de considerarse candidato elegible
- b. Trastorno del ritmo diagnosticado previamente o al momento de considerarse candidato elegible, incluyendo niños con síndrome de QT prolongado
- c. Antecedente de prematuréz (Nacimiento $<$ 37ava. semana de gestación)
- d. Presencia de hipokalemia (Potasio sérico $<$ 3.5 mEq/l), hipocalcemia (Calcio sérico $<$ 7 mg/dl) y/o acidosis (ph $<$ 7.35), al momento de considerarse candidato elegible

Criterios de eliminación

- a. Pacientes que no acudieron al total de sus citas de seguimiento
- b. Desarrollo de hipokalemia (Potasio sérico $<$ 3.5 mEq/l), hipocalcemia (Calcio sérico $<$ 7 mg/dl) y/o acidosis (ph $<$ 7.35 en cualquier momento del estudio
- c. Falta de apego al manejo médico (Ingesta menor del 80% del total de dosis recomendada diaria de ranitidina, evaluado de acuerdo a lo comentado por los padres o tutores)
- d. Uso en cualquier fase del estudio de medicamentos metabolizables a nivel del citocromo P-450 (fenitoína, fenobarbital, teofilina, propanolol, nifedipina, warfarina o macrolidos).

Descripción del método y variables de interés en el estudio

Al momento de su llegada al servicio de Gastroenterología y Nutrición, después de haber confirmado la existencia de RGE se invitaron a los padres o tutores a la participación de sus hijos al estudio. Se efectuaron mediciones basales de edad (meses), peso (Kg), talla (cm), electrocardiograma, biometría hemática completa, Glucosa, pruebas de funcionamiento hepático (AST, ALT, GGT, ALP, Deshidrogenasa láctica, albúmina, proteínas totales, Bilirrubinas Directa e Indirecta), electrolitos séricos (Na, K, Ca) y examen general de orina. Se inició ranitidina a dosis de 8 mg/Kg/día, dividido en 3 dosis (16,17). Se citó semanalmente al paciente para valorar la evolución clínica del RGE y al término del mes de tratamiento con ranitidina se realizó el mismo panel de pruebas que se efectuaron en forma basal. Los electrocardiogramas fueron interpretados por un solo cardiólogo pediatra, quien ha sido previamente validado y ha participado en estudios similares sobre la línea de investigación de alteraciones electrocardiográficas y medicamentos de uso en gastroenterología.

La medición del QTc (mseg) se efectuó de acuerdo a la fórmula de Bazett:

$$QTc = Qt \text{ medido (mseg)} / \sqrt{R-R}$$

Valores normales de Intervalo Q-T (mmseg) por grupo de edad y sexo.

	1 a 15 años	Hombres	Mujeres
Normal	< 0.44	<0.43	<0.45
Límite superior	0.44 a 0.46	0.43 a 0.45	0.45 a 0.47
Prolongado	> 0.46	>0.45	>0.47

Calculo del tamaño muestra

Considerando como valores normales de Qt hasta de 0.44 ± 0.01 para menores de 15 años y esperando un alargamiento del 20% sobre estos valores (0.528) con una variación del 10% (0.475 a 0.581 mseg), es decir un valor esperado posterior al inicio del tratamiento de 0.528 ± 0.053 y de acuerdo a la fórmula para el cálculo del tamaño muestral para estudios comparativos de promedios descrita por Daly

LE, Bourke GF y McGilvray (18), considerando un error alfa de 0.05, un error beta de 0.2, un poder de 0.8 y los correspondientes valores Z para alfa y beta de 1.64 (unimarginal) y 0.8, con una desviación estándar 1(S₁) de 0.01 y una desviación estándar 2 (S₂) de 0.053, se tiene que:

$$n = (S_1^2 + S_2^2) * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 / (x_1 - x_2)^2 = [(0.0001 + 0.0033) * 7.62] / (-0.048)^2 = 12.5$$

Por lo tanto se incluyeron 12.5 pacientes como mínimo, sin embargo considerando la posibilidad de un 20% de perdidas al seguimiento como máximo se incluyeron en el estudio un total de 20 pacientes como mínimo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuaron análisis estadístico a través del paquete estadístico SPSS versión 9.0 para Windows. Se efectuó descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio \pm desviación estándar para variables con distribución Gaussiana y mediante medianas como valores mínimos y máximos o porcentajes para variables con Distribución sesgada o categóricas. Se efectuaron comparación de los valores de Qtc a lo largo del estudio mediante ANOVA para muestras repetitivas o en caso de heterogeneidad de las varianzas (Medida mediante prueba de Levene), mediante Análisis de Friedman. Se compararon el porcentaje de pacientes que desarrollan disritmias entre los grupos mediante análisis de chi cuadrada.

CONSIDERACIONES ETICAS

En el presente estudio se pretende determinar la presencia o no de alteraciones electrocardiográficas en el uso de ranitidina como tratamiento en los padecimientos clínicos en donde es indispensable el control de la acidez gástrica.

El presente estudio estuvo sujeto a la autorización del comité de ética del INP.

Para ingresar al estudio se contó previamente con el consentimiento del padre o tutor del paciente; al que se le explicaron de los posibles riesgos y beneficios de

participar en el mismo. Al ingreso se realizaron estudios básales de laboratorio y electrocardiográfico para determinar la existencia o no de criterios de exclusión, para poder asegurar entonces el inicio del medicamento. La presencia de alteraciones del ritmo cardíaco por el uso de ranitidina durante el estudio, condiciono la eliminación inmediata del paciente del mismo, los pacientes una vez eliminados o egresados del estudio, continuaron su seguimiento en la consulta de acuerdo a su evolución clínica. Los pacientes eliminados serán considerados en el estudio hasta el tiempo que fueron eliminados en una intención a tratar. Se amplía la información en la carta de consentimiento (Ver anexo 1).

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 30 niños, 20 de los cuales fueron del género masculino (66.7%) (Ver tabla 1). La edad al ingreso fue de 4.2 ± 2.46 meses, con un mínimo de 1 mes y máximo de 10 meses. El peso al momento del ingreso 6.4 ± 2.6 kg con un mínimo de 3.6 y un máximo de 3.8 kg con un incremento del peso corporal de 788 gr promedio durante el mes de estudio. La talla al ingreso fue de 62.51 ± 5.96 con una media de 3 cm (Ver tabla 2). No se observaron diferencias significativas en los valores hematológicos, bioquímicos ni electrocardiográficos al inicio ni al final del estudio (Ver tablas 4 a 6).

Tabla 1: Distribución por género

Genero	n	%
Masculino	20	66.7
Femenino	10	33.7

Tabla 2. Perfil de pacientes a su ingreso

Parametro	x \pm d.s.
Edad	4.20 ± 2.46
Peso	6382 ± 1455
Talla	62.51 ± 5.96

Tabla 3. Valores electrocardiograficos al inicio y final del estudio

Parametro	Basal (n=30)	Final (n=30)	p
FVM			
< 4m	146.2 ± 11.5	141.6 ± 17.4	.45
$\geq 4m$	140.0 ± 23.2	132.7 ± 16.3	.29
Total	142.50 ± 19.4	136.3 ± 17.7	.54
QTc			
< 4m	410.7 ± 27.1	404.5 ± 19.9	.53
$\geq 4m$	413.3 ± 28.3	398.0 ± 31.6	.13
Total	412.3 ± 27.4	400 ± 27.3	.39
PR			
< 4m	102.5 ± 8.6	110.8 ± 10.5	.31
$\geq 4m$	101.6 ± 10.9	98.3 ± 10.9	.37
Total	102 ± 9.6	103.3 ± 18.4	.07

Tabla 4. Valores de la biometría hemática inicial y final

Parametro	Basal (n=30)	Final (n=30)	p
Hb	12.7 ± 1.28	12.6 ± 0.52	.57
Htc	36.7 ± 3.8	36.3 ± 1.35	.36
Leucocitos	10375 ± 1749	9100 ± 2277	.001
Linfocitos	66.4 ± 12	65.5 ± 8.44	.94
Segmentados	21 ± 11	17.4 ± 7.67	.16
Monocitos	7.4 ± 3.72	10 ± 3.14	.93
Eosinofilos	3.88 ± 2	3.2 ± 1.66	.37
Plaquetas	356,375 ± 124,177	382,125 ± 100,691	.07

Tabla 5. Glucosa y electrolitos séricos iniciales y finales

Parametro	Basal	Final	p
Glucosa	78.62 ± 10.63	85 ± 8.8	.10
Sodio	138.8 ± 2	138.8 ± 2	.59
Potasio	5.6 ± 0.7	5.6 ± 0.4	.001
Calcio	10 ± 0.5	10.5 ± 0.3	.42

Tabla 6. Pruebas de funcionamiento hepático iniciales y finales

Parametro	Basal	Final	p
Aspartato Amino Transferasa	46.3 ± 32.7	43.5 ± 7.32	.44
Alanin Amino Transferasa	17.8 ± 0.6	23.3 ± 4.47	.07
Deshidrogenasa láctica	219 ± 29.8	241 ± 33.8	< .005
Gama Glutamil Transferasa	38.6 ± 32.1	21.7 ± 9.9	< .005
Fosfatasa alcalina	252.5 ± 38.5	245 ± 50.3	< .005
Proteínas totales	5.5 ± 0.2	5.37 ± 0.37	.38
Colesterol	11.7 ± 27.6	126 ± 28	< .005
Bilirrubinas totales	1.62 ± 1	0.84 ± 0.98	.10
Bilirrubina directa	0.18 ± 0.10	9.7 ± 5.5	.64
Bilirrubina indirecta	1.45 ± 1	0.76 ± 0.97	.05
Albúmina	3.6 ± 0.17	3.7 ± 0.15	< .005

DISCUSIÓN.

El tratamiento del RGE en niños implica un manejo nutricional, del entorno familiar y con medicamentos. Dependiendo de la severidad del mismo se recurre a uno o a todos. El uso de medicamentos tales como los prokinéticos, los antagonistas H₂ y recientemente los inhibidores de bombas de protones se ha venido empleando con éxito en la mayoría de los casos. De los antagonistas H₂ la ranitidina ha sido el más ampliamente usado en niños. La mayoría de los autores están de acuerdo en que si bien es cierto que la indicación principal de la ranitidina en el RGE en niños lo es esofagitis en la práctica pediátrica diaria resulta difícil a veces por la negativa de los padres para corroborar esta a través del estudio endoscópico y/o biopsia esofágica. La presencia de irritabilidad y sobre todo del llanto nocturno parece correlacionar bastante bien con aquellos casos de RGE que cursan con esofagitis.

La ranitidina se ha venido empleando a razón de 3-10 mg/kg/día dividida en dos dosis. Nuestra experiencia en este sentido es el que cuando se usa a dosis pequeñas conlleva un número significativo de fracasos, esto es falta de una respuesta adecuada. Como puede apreciarse en nuestro estudio queda claro que a dosis de 8-10 mg/kg/día no se presentaron ningún tipo de alteraciones tanto en los electrolitos séricos como en las enzimas hepáticas. Sin embargo cabe mencionar que si se observó una disminución de los glóbulos blancos en forma estadísticamente significativa aunque esta no es clínicamente importante.

En cuanto a las alteraciones electrocardiográficas si bien es cierto que existe una tendencia a una disminución de la frecuencia ventricular media (FVM) y del intervalo QTc esta no es estadísticamente significativa. También es cierto que esta disminución de la FVM no es lo suficientemente importante como para causar una arritmia cardíaca o bien un bloqueo aurículo ventricular (A-V) de algún grado. Probablemente sería necesario ampliar el tamaño de la muestra sin embargo dado lo comentado anteriormente en el sentido de que en ninguna ocasión se presentó una disminución importante de la frecuencia cardíaca no creemos que valga la pena. Quizás habría que aclarar el papel de la ranitidina administrada en forma intravenosa ya que existen varios reportes

en la literatura del desarrollo de bradicardia severa y de paro cardiaco por efectos de la ranitidina sobre los receptores H2 presentes en nodo sinoauricular y coronarias; y por efecto colinérgico adversos al ser inhibida la acetilcolinesterasa. Otro hecho en apoyo a lo anterior es el que no se encontró ninguna diferencia en cuanto al grupo de edad y muy especialmente en los menores de 4 meses ya que como se sabe en estos niños se encuentra disminuido el sistema enzimático del citocromo P-450 parte de la vía metabólica de la ranitidina y en quienes considerando este hecho se hubiera podido presentar bradicardia importante y/o alguna arritmia cardiaca. Esto se menciona ya que en este grupo de edad las terminaciones nerviosas simpáticas se encuentran menos desarrolladas que en niños mayores por lo que predomina el tono parasimpático, lo que puede producir crónotropismo negativo, y un aumento de tiempo de conducción del nodo sinoauricular y aumento del período refractario. Falta por aclarar también el papel que juega la asociación de ranitidina con algún otro medicamento cuya vía de metabolismo común sea el sistema citocromo P-450 ya que este sentido se han reportado recientemente medicamentos a los que se les atribuye alteraciones electrocardiográficas.

CONCLUSIONES. No se encontraron alteraciones electrocardiográficas significativas de interés clínico así como tampoco alteraciones en las enzimas hepáticas a la dosis empleada por lo que puede considerarse a la ranitidina administrada por vía oral como un medicamento de uso seguro en niños menores de 1 año de edad.

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Asociación entre el uso de ranitidina y alteraciones electrocardiográficas en niños.

Este es un estudio para la investigación médica, cuyo propósito es investigar la seguridad de la RANITIDINA cuando se administra en el tratamiento para el control de la acidez gástrica en reflujo gastroesofágico en pacientes pediátricos.

Se me ha explicado que la participación en el estudio es voluntaria y no es un requisito para que mi hijo(a) sea atendido(a) y reciba tratamiento para la enfermedad que presenta. Estoy dispuesto como padre (tutor) del paciente a que mi hijo reciba el tratamiento con RANITIDINA medicamento que es efectivo en el tratamiento para pacientes en que se requiere disminuir la acidez gástrica, lo que resulta en mejoría de los síntomas.

Por la participación en el estudio estoy comprometiéndome a que mi hijo(a) inicie el tratamiento, así previo a este se realizara exploración física completa y además estudios electrocardiográficos basales, pruebas de funcionamiento hepático completas, química sanguínea, biometría hemática completa y examen general de orina. Tomándose electrocardiograma y estudios de control al mes de haberse iniciado el medicamento. Si mi hijo(a) cumple con los criterios de inclusión; entonces se aceptará para que continúe en el estudio e ingrese a la fase de tratamiento activo.

Me comprometo acudir a las citas necesarias y en cada una de esta se evaluarán: sintomatología, medición de peso y talla.

Riesgos asociados al estudio.

La ranitidina que ha sido estudiada previamente en múltiples estudios, se ha demostrado buena tolerancia, sin embargo se han reportado efectos adversos como son cefalea, diarrea ó constipación y rash cutáneo todos estos de manera ocasional y la presencia de arritmias en pacientes que tiene antecedente ó presencia de enfermedad cardíaca.

Para asegurar la seguridad de mi hijo(a), el médico encargado del estudio revisará su historia clínica, examen físico y los resultados de las pruebas para

determinar si se incluirá en el estudio. La toma de muestras sanguínea, la principal molestia es el dolor que se produce al momento del piquete de la aguja, como cualquier inyección.

Beneficios

Al participar mi hijo(a) en el estudio, tendrá la posibilidad de mejorar de su padecimiento. Si en un momento es necesario ampliar los estudios para mejorar las condiciones clínicas del paciente no tendrán ningún costo económico para mí.

Tratamiento alternativo

Existen otros tratamientos disponibles para la enfermedad de mi hijo(a); por lo que si yo, mi familia y/o el médico tratante decidiéramos cambiar el tratamiento se nos informara cual es la mejor terapia para él.

Confidencialidad y revisión de los expedientes.

La participación de mi hijo (a) en el estudio será tratada en forma confidencial y los registros o resultados relacionados con el estudio sólo podrán ser conocidos por los investigadores o las autoridades regulatorias con el propósito de asegurar la investigación clínica.

Tengo el derecho de realizar cualquier pregunta de los riesgos potenciales conocidos con respecto a este estudio en todo momento. Seré informado (a) de cualquier hallazgo significativo relacionado con la salud de mi hijo(a).

Tengo el derecho de retirar a mi hijo(a) del estudio en el momento que yo decida.

El investigador también podrá retirar a mi hijo(a) de participar en el estudio en cualquier momento si se considera conveniente para beneficio del paciente.

La participación de mi hijo(a) es voluntaria. Si rehusó la participación, no existirá ninguna pena ó pérdida de beneficios a los cuales se tiene derecho.

CONSENTIMIENTO

Por lo tanto doy el consentimiento a todo lo señalado anteriormente.

Nombre del Padre o Tutor Fecha Firma

Nombre del investigador Fecha Firma

Testigo Fecha Firma

Testigo Fecha Firma

ANEXO 2. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Asociación entre el uso de ranitidina y el desarrollo de alteraciones electrocardiográficas en niños mexicanos atendidos en una institución de 3er. Nivel

FECHA: _____ REGISTRO _____

NOMBRE: _____

EDAD: _____ (meses)

SEXO: Masculino Femenino

DIRECCIÓN _____

TELEFONO _____

NOMBRE DEL PADRE O TUTOR _____

EXAMENES DE LABORATORIO

BIOMETRÍA HEMÁTICA

	BASAL	CONTROL
Hemoglobina	_____	_____
Hematocrito	_____	_____
Leucocitos	_____	_____
Linfocitos	_____	_____
Segmentados	_____	_____
Monocitos	_____	_____
Eosinofilos	_____	_____
Plaquetas	_____	_____

QUÍMICA SANGUÍNEA

Glucosa	_____	_____
Urea	_____	_____
Creatinina	_____	_____

ELECTROLITOS SERICOS

Sodio	_____	_____
Potasio	_____	_____
Calcio	_____	_____

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO

AST	_____	_____
ALT	_____	_____
Fosfatasa Alcalina	_____	_____
Albumina	_____	_____
Proteínas Totales	_____	_____
DHL	_____	_____
GGT	_____	_____
BT	_____	_____
BD	_____	_____
BI	_____	_____
Colesterol total	_____	_____

EXAMEN GENERAL DE ORINA

1 Normal

2 Anormal

EFFECTOS ASOCIADOS A RANITIDINA

- | | | | |
|----------------|-------|-------|--------------------------|
| - AGITACIÓN | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| - DIARREA | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| - CONSTIPACIÓN | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| - RASH CUTÁNEO | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |

ELECTROCARDIOGRAMA

- | | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|---|
| 10.- RITMO SINUSAL | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| 11.- FRECUENCIA VENTRICULAR MEDIA | | | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 12.- P-R (m seg) | | | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 13.- QRS (m seg) | | | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 14.- QT (m seg) | | | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 15.- QTc (m seg) | | | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 16.- HVD | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| 17.- HVI | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| 18.- HAD | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| 19.- HAI | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| 20.- ALTERACIÓN DE ONDA T | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |
| 21.-ARRITMIA | 1. SI | 2. NO | <input type="checkbox"/> |

CUAL _____

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman and Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. Edit. Panamericana. 9º Edit.
2. Jerome B. Zeldis MD. Ranitidine: a new receptor antagonist. N. Engl. J. Med. 1983; 309: 1368-73.
3. Janet B. Arrowsmith MD. Bradycardia and H2 antagonist. Ann Intern med. 1988;109: 434-5.
4. E.W. Horton, D.A. Richards. Ranitidine side-effects. Lancet 1982; 6:2 (8306): 1053-4.
5. R.R. Shah. Symptomatic bradycardia in association with H2 receptor antagonist. Lancet, 1982; 13:2 (8302); 1108.
6. Paolo Balestrazzi MD. Bradycardia and neurologic disorder associated with ranitidine in a child. Am. J. Dis Child 1985; 139(5):442.
7. Angela H. Hart MD. Cardiac arrest associated with ranitidine. BMJ, 1989; 19:299 (6697): 519.
8. Peter K. Schoenwald MD. Complete atrioventricular block and cardiac arrest following intravenous famotidine administration. Anesthesiology 1999; 90(2):623-6.
9. D.B. Jefferys MD. Cimetidine and bradycardia. Lancet 1978; 15(1):828
10. E. Camari MD. Ranitidine induced bradycardia. Lancet 1982; 17:160.
11. Werner E. Hansen MD. Inhibition of cholinesterases by ranitidine. Lancet 1983, 29(1): 235.
12. Walker Johnson MD. Ranitidine and bradycardia. Ann intern med 1988, 108:493.
13. T.S. Gunasekaran, MD, Cisapride-induced long QT interval: what is the role of ranitidine ?. J. Pediatr 1997; 130(4): 679-680.
14. Nahum E. Reisho, MD. Ranitidine-induced bradycardia in a neonate- a first report. Eur J Pediatr 1994; 153(10): 781.
15. Deirdre A. Kelly MD. Do H2 receptor antagonist have a therapeutic role in childhood? J Pediatr gastroenterol Nutr 1994, 19;3; 270-76.
16. Susan R. Orestein, MD. Gastroesophageal Reflux Disease in Children. Gastroenterology clinics of North America 1999, 28;4: 947-969.

17. Y. Vandenplas, MD. Asthma and Gastroesophageal reflux. J. Pediatr gastroenterol Nutr 1997;24;1: 89-99.
18. Daly LE, Bourke GJ and mcGilvray J. Appendix D: Sample-Size calculations. Interpretation and uses of medical statistics. Blackwell Scientific Publications. 1991:425-427.

IN
CENTRO DE INFORMACIÓN
- DOCUMENTACIÓN