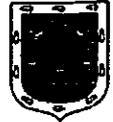


11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO

CIUDAD DE MÉXICO

217

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

"USO DE RANITIDINA EN NEONATOS PARA
PREVENIR SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA:
DRA. VERÓNICA TABLA OROZCO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS :
DR. DAVID JIMÉNEZ ROJAS

291366

MÉXICO, D.F.,

2001.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

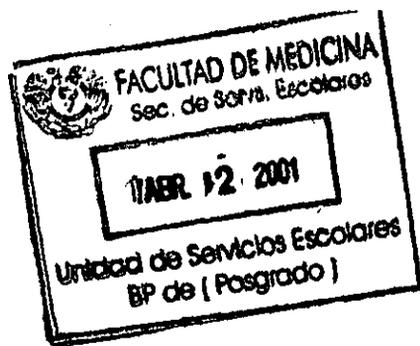
USO DE RANITIDINA EN NEONATOS PARA PREVENIR
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO

DRA. VERÓNICA TABLA OROZCO

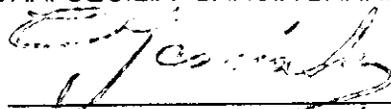
Vo.Bo.
DR. DAVID JIMÉNEZ ROJAS



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



Vo. Bo.
DRA. CECILIA GARCÍA BARRIOS



DIRECTORA DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN



DIRECCION DE EDUCACION E
INVESTIGACION
SECRETARIA
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

USO DE RANITIDINA EN NEONATOS PARA PREVENIR
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO

DRA. VERÓNICA TABLA OROZCO

Vo.Bo.

DR. DAVID JIMÉNEZ ROJAS



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Vo. Bo.

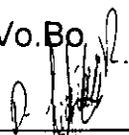
DRA. CECILIA GARCÍA BARRIOS

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN

USO DE RANITIDINA EN NEONATOS PARA PREVENIR
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO

DRA. VERÓNICA TABLA OROZCO

Vo.Bo.



DR. DAVID JIMÉNEZ ROJAS
DIRECTOR DE TESIS
MEDICO NEONATÓLOGO ADSCRITO AL
HOSPITAL PEDIÁTRICO COYOACAN

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR LA VIDA

**A MIS PADRES FERNANDO Y ANDREA POR SU APOYO INCONDIONAL Y
SOBRE TODO POR SU AMORY DEDICACION HACIA MÍ, POR QUE
SIEMPRE ESTEN AMI LADO COMO HASTA AHORA**

**A MI ESPOSO ARTURO POR EL AMOR QUE SIEMPRE ME DEMUESTRA Y
ES UN ALICIENTE PAR SEGUIR ADELANTE**

**CON EL MAS SINSERO AGRADECIMIENTO A TODOS MIS PACIENTES
POR QUE SIN ELLOS NO HUBIERA SIDO POSIBLE MI FORMACION
"GRACIAS NIÑOS"**

RESUMEN

El uso de medicamentos de manera profiláctica es una medida muy utilizada en todas las ramas de la medicina, en pediatría esto no es la excepción, esto se hace conociendo los efectos de los fármacos utilizados y tomando como referencia la experiencia en las mismas edades pediátricas e incluso en adultos, la finalidad de este estudio es demostrar que tanta efectividad tiene la ranitidina para evitar sangrado de tubo digestivo en neonatos, ya que es una de las áreas donde se utiliza siempre como profiláctico sin haber estudios que demuestren o afirmen que funciona efectivamente y sin causar mayores efectos colaterales.

Se realizó un estudio comparativo con 63 pacientes de 1 a 7 días de vida, con patologías que ponen en peligro su vida, que obliga a mantenerlos en ayuno, y que los hace ser sujetos sometidos a estrés, Se dividieron en 2 grupos: el primer grupo con 31 pacientes se le administro ranitidina a dosis de 1mg/K/dosis cada 12 horas y al grupo control se manejo conservadoramente, a ambos grupos se midió pH gástrico por medio de tiras reactivas especiales, tomando una muestra de jugo gástrico cada 8 horas y comparando las mediciones de los valores de pH entre ambos grupos a través de T Student y para comparar diferencia con respecto al sangrado por X^2 .

Los resultados fueron los siguientes, la edad promedio de los pacientes fue de 2.25 días con una σ de 1.33 días, el diagnósticos de ingreso mas frecuentes fue asfixia perinatal con un 34.9% y sepsis con 25.4%. El 35% de los pacientes con ranitidina presentaron sangrado de tubo digestivo alto en comparación con el 25% del grupo control, obteniendo una X^2 de 0.82 con una $p= 0.36$. Obteniendo diferencias en las mediciones de los valores de pH a las 8, 16, 48, 64, 72, 80, 88, 96, 104 horas

Existe diferencia en los grupos con respecto al sangrado de tubo digestivo alto y del pH, sin embargo los pacientes que sangraron más fueron con ranitidina esto puede ser debido a los cambios bruscos que produce el farmaco en el pH, por lo que no se acepta la hipótesis de investigación.

PALABRAS CLAVES.- Neonatos, sangrado de tubo digestivo alto y ranitidina.

INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	8
CONCLUSIONES	10
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	12
ANEXOS	14

INTRODUCCION

La neonatología es una rama relativamente joven dentro de la pediatría, el recién nacido por sus características fisiológicas queda separado del resto de las edades en pediatría ya que el manejo médico es diferente, en ocasiones se transpolan tratamientos de niños mayores e incluso de adultos, por ejemplo el uso de medicamentos de manera profiláctica, con poca o nula experiencia en el recién nacido, en este caso específicamente los medicamentos bloqueadores H₂ como la ranitidina que es un bloqueador de la producción ácida del estómago que actúa inhibiendo la producción de ácido clorhídrico por las células principales y con esto evitar las lesiones en mucosa gástrica y sangrado de tubo digestivo.

El desarrollo del sistema digestivo se da a partir de la semana 4 de gestación, hacia las 11 semanas se observan las primeras células epiteliales, glandulares diferenciadas, al nacer hay células parietales bien definidas como, células muciparas, células principales dispersas, que son responsables de la secreción de ácido clorhídrico y factor intrínseco.¹

La fisiología gástrica en el recién nacido tiene ligeras variaciones en relación a otras edades. Se ha demostrado que la producción de ácido clorhídrico se inicia en la primer hora de vida extrauterina con valores de pH entre 5.5meq en los primeros 15 a 60 minutos y esta modificado por la deglución de secreciones y de liquido amniótico, después, de las primeras 8 horas de vida se calcula que

los valores de pH son de 4meq y la máxima actividad de secreción ácida se alcanza en las primeras 24 horas de vida.¹

No hay diferencia en el valor de pH por el peso de los recién nacidos, aunque Harris² menciona que en prematuros de menos de 32 semanas pueden haber variaciones importantes en cuanto a producción ácida siendo mayor en las primeras horas de vida y permaneciendo durante los primeros 10 días de vida, disminuyendo después y recuperándose cerca del día 30 de vida, con esto se entiende que no se habla de hipersecreción gástrica en el recién nacido si no parte de su fisiología, producto de la adaptación al medio externo.

La ranitidina actúa bloqueando la producción de ácido clorhídrico a nivel de las células parietales; aproximadamente, un 50% de la dosis administrada por vía oral se absorbe y se une a las proteínas del suero, metabolizándose en el hígado donde se transforma en tres metabolitos, su vida media es de 2.5 horas y se elimina por vía renal. La dosis en el adulto es de 150 a 300mg por vía oral cada 6 a 8 horas, mientras que en pediatría es de 1mg/K/dosis referido en farmacología de Goodman and Gilman³, utilizándose también cada 6 a 8 horas. Sin embargo Harrison⁴, en su estudio utilizó dosis de 2 a 4mg por kilo de peso por día encontrando buen control de pH con estas dosis.

La ranitidina en la etapa neonatal, al igual que en los adultos, se utiliza básicamente para prevenir las lesiones en mucosa gástrica, como por ejemplo las úlceras por estrés o sangrado de tubo digestivo en pacientes críticamente enfermos utilizándola por espacio de 4 a 5 días, tratando de no rebasar estas

indicaciones ya que utilizarla por tiempos mas largos y a intervalos mas cortos ocasiona cambios significativos de pH dando como resultado colonización patógena y mas trantandose de pacientes críticamente enfermos en quienes la acides estomacal es un mecanismo de defensa contra la translocación bacteriana. Cuando fuese necesario administrar ranitidina por espacios largos para padecimientos crónicos la dosis es de 0.8mg/K/dosis en rangos de 8 a 12 horas.

Harrison⁴ y cols, administraron ranitidina en neonatos críticamente enfermos para prevenir úlceras por estrés y midieron el pH gástrico como método, para valorar la efectividad del farmaco, mencionando que manteniendo niveles de pH por arriba de 4meq reducen el peligro de úlceras y sangrado de tubo digestivo, incluyeron un total de 50 pacientes, administrándoles ranitidina a dosis de 2 a 4meq/K/día, todos eran pacientes críticamente enfermos, en un 36% de los pacientes se encontró cambios significativos de pH y en estos no hubo complicaciones como sangrado de tubo digestivo, no se menciona en el estudio como se diagnosticaron las complicaciones como por ejemplo la realización de endoscopia, Wells⁵ en 1998 realizo un estudio también en neonatos para ver si la ranitidina se podía administrar cada 12 horas y ser suficiente este tiempo para mantener niveles de pH mayores de 4meq y disminuir complicaciones como sangrado de tubo digestivo, los resultados fueron semejantes a los reportados en el estudio de Harrison, fueron un total de 13 pacientes con administración de ranitidina a 2mg/K/día y lo que ellos buscaban era ver vida media y tiempo de eliminación del fármaco. Se hicieron mediciones de pH

posterior a la administración de ranitidina 8, 12 y 24 horas después, encontrando que la alcalinización de pH se mantiene en promedio de 2 a 15 horas en el 90% de los pacientes.

Donna⁶ en 1997, observo que en pacientes que reciben ranitidina por tiempos prolongados y que mantienen valores de pH mayores de 4meq, presentan complicaciones como colonización por patógenos, ya que el pH ácido es una barrera de defensa contra gérmenes patógenos y al alcalinizar el pH se rompe totalmente esta barrera, estudio un total de 86 pacientes al 50% les administro ranitidina y al otro 50% fue el grupo control, todos eran pacientes críticamente enfermos, se les tomo cultivo de secreción gástrica encontrando que en un 34% de los pacientes con ranitidina había colonización por patógenos en comparación con el grupo control, sin embargo, estos pacientes no presentaron complicaciones, como infecciones, con lo que concluye, que el tiempo prolongado de ranitidina, favorece colonización patógena, pero no es un factor determinante para que se produzcan infecciones, esto mas bien tiene que ver, con los factores del huésped .

Kuusela⁷ en 1997 publicó un estudio en el que menciona que la ranitidina previene las lesiones por estrés en pacientes críticamente enfermos, incluyo un total de 53 pacientes a los que les realizó endoscopias posterior a la administración de ranitidina, comparándolo con un grupo control de 20 pacientes sus resultados fueron, en el grupo control 8 con ulcera gástrica y en el resto cambios en la mucosa gástrica, con huellas de sangrado microscópico, en el grupo con ranitidina el 61% fue normal y el 16% con cambios mínimos en

mucosa gástrica en ningún paciente se reporto sangrado macrósopico de tubo digestivo, concluyendo que la ranitidina es efectiva ya que disminuye el riesgo de lesión y no se habla de ninguna complicación por el uso del medicamento.

Los reportes de la bibliografía a nivel mundial del uso de ranitidina son pocos sobre todo en lo que se refiere a pediatría, coincidiendo la mayoría en que la utilización de manera profiláctica es adecuada ya que disminuye el riesgo de presentar complicaciones, como son sangrado de tubo digestivo, úlceras o simplemente gastritis, por lo que sacamos en conclusión es que la ranitidina funciona como profiláctico, evitando con su administración sangrado de tubo digestivo en neonatos.

MATERIAL Y MÉTODOS

La finalidad del estudio es evaluar la efectividad de la ranitidina para prevenir sangrado de tubo digestivo, através de un ensayo clínico, de tipo analítico, comparativo, prospectivo y longitudinal en dos grupo de neonatos, determinando que con dosis de 1mg/K/dosis es suficiente para modificar pH y de esta manera evitar el sangrado de tubo digestivo. Se formaron dos grupos de neonatos de 1 a 7 días de vida con cualquier patología que los mantuviera en ayuno y que los sometiera a estrés no importo edad gestacional, peso o sexo el tipo de muestreo fue determinístico o no probabilístico intencional por cuota incluyéndose a todos los recién nacidos que ingresaran a la sala de neonatos del Hospital Pediátrico Coyoacan en el periodo comprendido del estudio, que fue de marzo a septiembre de 2000. Los criterios de selección fueron, recién nacidos con cualquier patología, que debieran mantenerse en ayuno, fueron excluidos del estudio los pacientes que al ingresar tuvieran inminencia de muerte o que ya presentaran sangrado de tubo digestivo o en algún otro nivel, con tiempos de coagulación alargados, se presento un formato de consentimiento informado para los familiares.

La manera de realizar la maniobra fue la siguiente: a uno de los grupos se les administro ranitidina a 1mg/K/dosis cada 12 horas al grupo control no se le administro el fármaco a ambos se les realizó mediciones de pH gástrico cada 8 horas las dos primeras previas a la administración del fármaco y la tercera

intermedia entre la aplicación del fármaco al grupo control se tomaron mediciones con horarios ya establecidos tres veces al día, colocando una sonda orogastrica 5fr y tomando una muestra de jugo gástrico aproximadamente 1ml y se colocaba en las tiras reactivas especiales para medir pH provenientes de laboratorios Merck que dan reportes de pH de 0 a 14mEq y se registraban los resultados, en hojas especiales para recolección de datos. Las mediciones fueron por 5 días, si alguno de los pacientes del grupo control presentaba sangrado de tubo digestivo se le administraba ranitidina a la misma dosis y se continuaba con las mediciones de pH de la misma manera haciendo las observaciones pertinentes y si del grupo con ranitidina presentaba sangrado de tubo digestivo se hacia la observación en la hoja de registro y se continuaba con las mediciones, en el caso de que algún paciente iniciara la vía oral antes de terminar con los 5 días de mediciones se anotaba como observación y se continuaba las mediciones hasta que concluyera el tiempo del estudio.

La recolección de datos se llevo a cabo en hojas especiales de registro y el análisis estadístico por medio del programa Epi Info 6, por medio de estadística inferencial chi cuadrada y T de student.

RESULTADOS

La edad promedio de los neonatos fue de 2.25 días, con una σ de 1.33 días, fig. 1, con edad gestacional media de 38 semanas y con peso promedio de 2 600 gramos y desviación estándar de 102gr. Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron asfixia perinatal 34.9% y sepsis 25.4%, fig.2.

Los pacientes estuvieron entre 3 y 5 días de ayuno. Además el 74.5% se manejaron con antibióticos, el 13.4% con nutrición parenteral, fig. 3.

En cuanto a la presencia de sangrado de tubo digestivo del grupo con ranitidina el 35% pacientes presentaron sangrado de tubo digestivo mientras que del grupo control el 25% presentaron sangrado de tubo digestivo, y fue necesario administrar ranitidina, se realizó X^2 a este reporte y fue de 0.82 (p., 0.36). fig. 4 y 5, haciendo mención que de los pacientes del grupo sin ranitidina presentaron sangrado de tubo digestivo se les administro el farmaco y se continuaron con las mediciones como estaba dispuesto y se noto el cambio importante de pH haciendose alcalino y en el grupo con ranitidina que presentaban sangrado continuaban con el mismo tratamiento.

En cuanto a las mediciones de pH que fueron en total 15 por cada paciente se les aplico prueba de t de student para ver las diferencias entre los dos grupos y si era significativo la diferencia de los grupos hablando de modificaciones en

el pH el resultado fue una Tt de 2.26 hablando que todo lo que estuviera por arriba de esta era significativo

En los resultados se mostró la diferencia significativa de variaciones de pH en pacientes con ranitidina pH muy alcalino valores promedio de 8meq mientras que los pacientes sin ranitidina se mantenían con valores ácidos promedio 2meq, fig. 6 .

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES

Todos los pacientes que ingresaron al estudio tenían factores de riesgo importantes algunos se agravaron mas que otros sin embargo no hubo diferencias mayores en cuanto al diagnostico entre ambos grupos y en comparación con estudios anteriores mencionados en la bibliografía, la ranitidina cambia de manera significativa el ph con variaciones en el mismo día esto debido quizá ala vida media del fármaco y esto se demuestra en nuestros resultados, pero aun con estas variaciones los pacientes presentaron mas sangrado de tubo digestivo que a los que no se les administro el fármaco, quizá esto este condicionado por los mismos antecedentes del paciente, aquí no encontramos diferencias ya que los diagnósticos eran similares, pero quizá si influyo la susceptibilidad del mismo paciente.

En cuanto a que el fármaco cambia de manera notoria el pH y con esto puede romper uno de los mecanismo de defensa que es la ácidos gástrica para evitar colonización por patógenos, se comprueba el cambio notorio de pH, sin embargo faltaría demostrar que por estas situación hay mas procesos infecciosos, esto seria la pauta para un nuevo estudio, quizá realizando medios de cultivo en jugo gástrico y demostrar la presencia de patógenos, como lo realizaron en un estudio mencionado en la bibliografía.

No hubo complicaciones en ninguno de los pacientes a quienes se les administro el fármaco hablando propiamente de efectos colaterales, con lo que

concluimos, que el fármaco es muy seguro en su administración al la dosis mencionada y no hay efectos dañinos para el paciente.

La mayor porcentaje de los pacientes fueron de termino con pesos adecuados para su edad gestacional, con esto determinamos, que no hay mas factores que determinen daño al paciente como que fueran desnutridos, y no se saca conclusión si hay mas cambio en prematuros o en pacientes de termino ya que no era la finalidad del mismo, los diagnósticos mas frecuentes fueron en primer lugar asfixia perinatal asociado a algunos otros factores propios a este diagnostico o que lo condicionan, como trauma obstétrico, SDR, aspiración de meconio etec., seguido por sepsis, que son patologías, que encontramos en un segundo nivel de atención y a las que siempre se van estar enfrentando quien maneje recién nacidos.

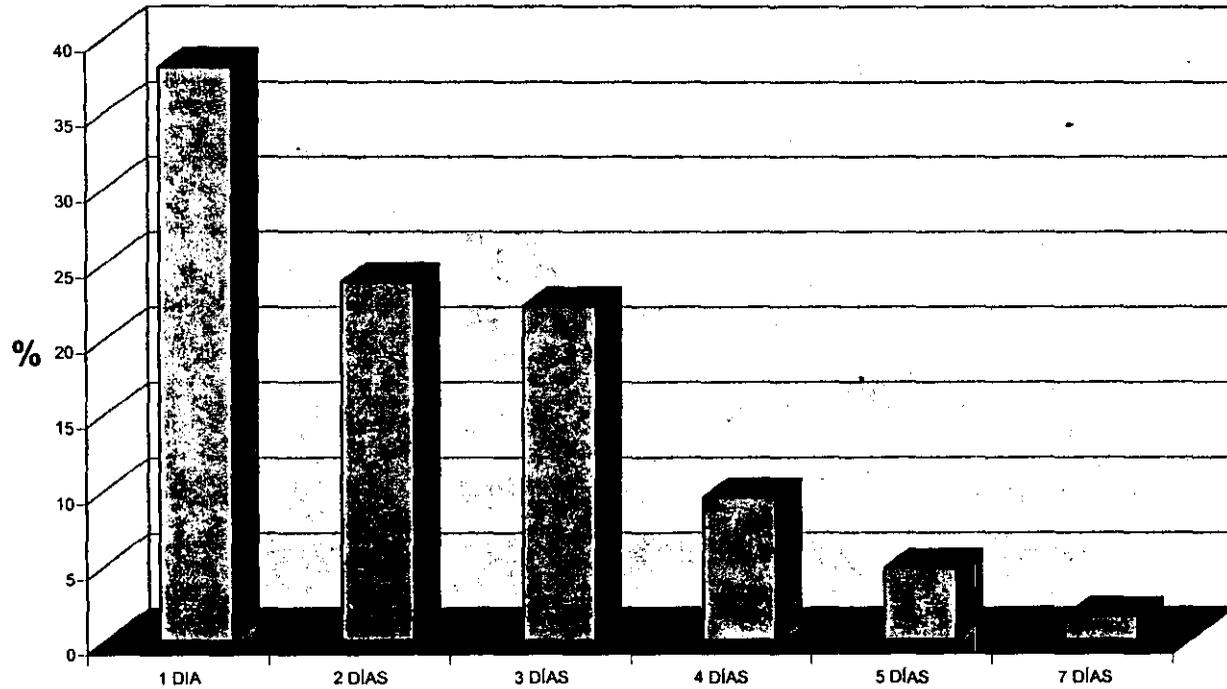
En conclusión no apoyamos la hipótesis de que la ranitidina previene el sangrado de tubo digestivo en neonatos críticamente enfermos, esto mas bien depende de las características y la idiosincrasia de cada paciente, lo que hace es cambiar de manera importante el pH gástrico y esto solo podría ser un factor que ayude en algunos pacientes a evitar sangrado de tubo digestivo, pero definitivamente no en todos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dennis L., Cristie, "Gastroenterologia pediátrica", Interamericana, 1980, México D.F.
2. Harrison J., Upper "Gastrointestinal tract bleeding acquired in pediatric intensive care unit. Prophylaxis trial with ranitidine", J. Pediatric 1988;108, 1015-1018
3. Harman G., Joel, Las bases farmacológicas de la terapéutica, Interamericana, Novena Edición 1996 México D.F
4. Herrison M., Marc, "Gastric pH control in critically ill children receiving intravenous ranitidine", Critic Care Med 1988; 26(8), 1433-1435
5. Kuusela L., Anna, "Long term gastric pH monitoring for determining optimal dose of ranitidine for critically ill preterm and term neonates", Arch Dis Child Fetal Neonatal, 1988;78, 151-153
6. Cóthran S., Donna, "Alteration of normal gastric flora in neonate receiving ranitidine", Journal of perinatology, 1997; 17(5), 383-387
7. Kuusella L., Anna, "A Randomized controlled study of prophylactic ranitidine in preventing stress-induced mucosal lesions in neonatal intensive care unit patients", Crit Care Med, 1997; 25(2), 346-351

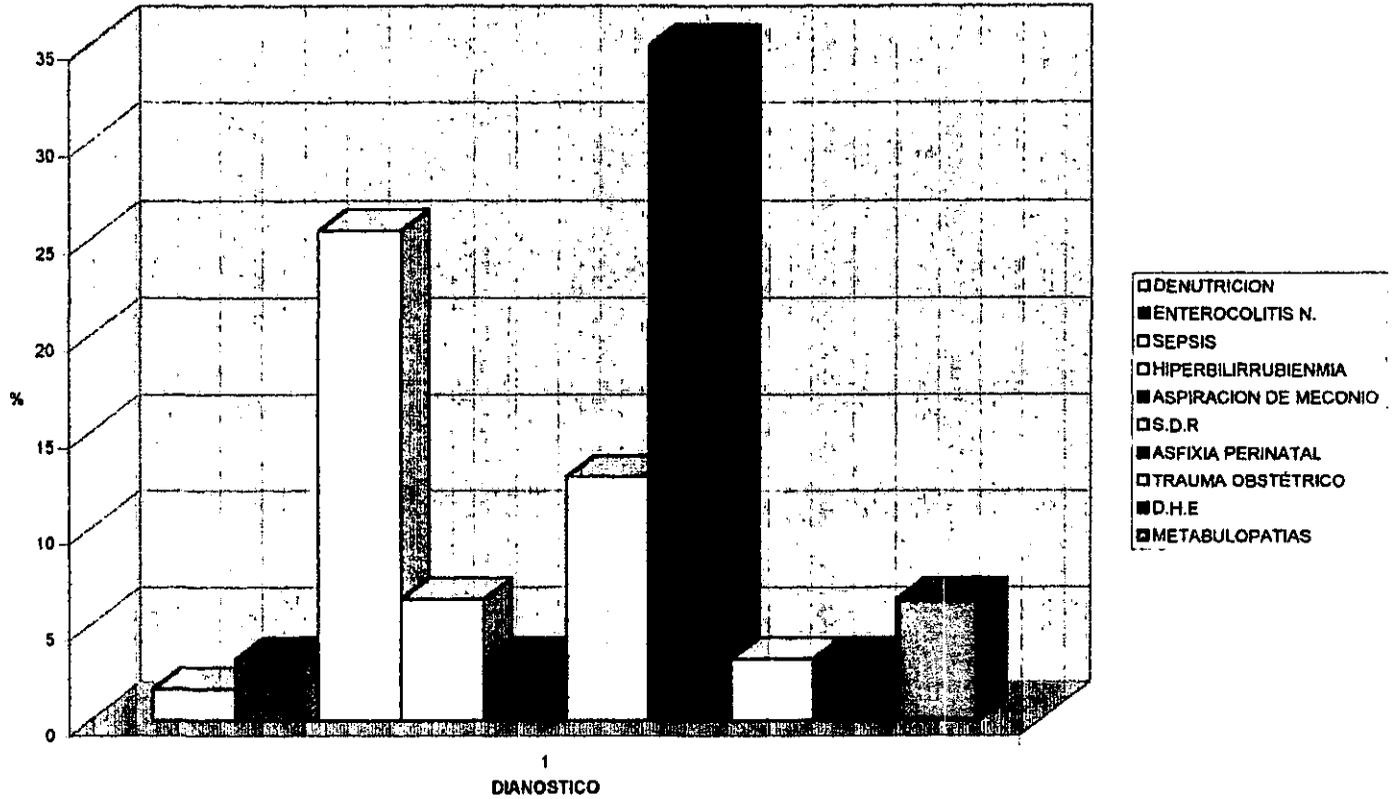
8. Kuesela L., Anna, "Long ter gastric ph monitoring for determining optimal dosi of ranitidine for critically ill preterm and term neonates", Arch Dis child fetal Neonatal, 1998; 78,151-153
9. Metz CA.,Linvisgston, "Impact of multiple risk factors and ranitidine prophylaxis on the develoment of stress related upper gastrointestinal bleeding", Crit Care Med 1993; 21 , 1844- 1849
10. Burgess P., Larson, "Efect of ranitidine on intragastric pH and stress-related upper gastrointstinal bleeding with severa head injury", Dig Dis Sci , 1995,; 40, 645-650.

Fig. 1 EDAD



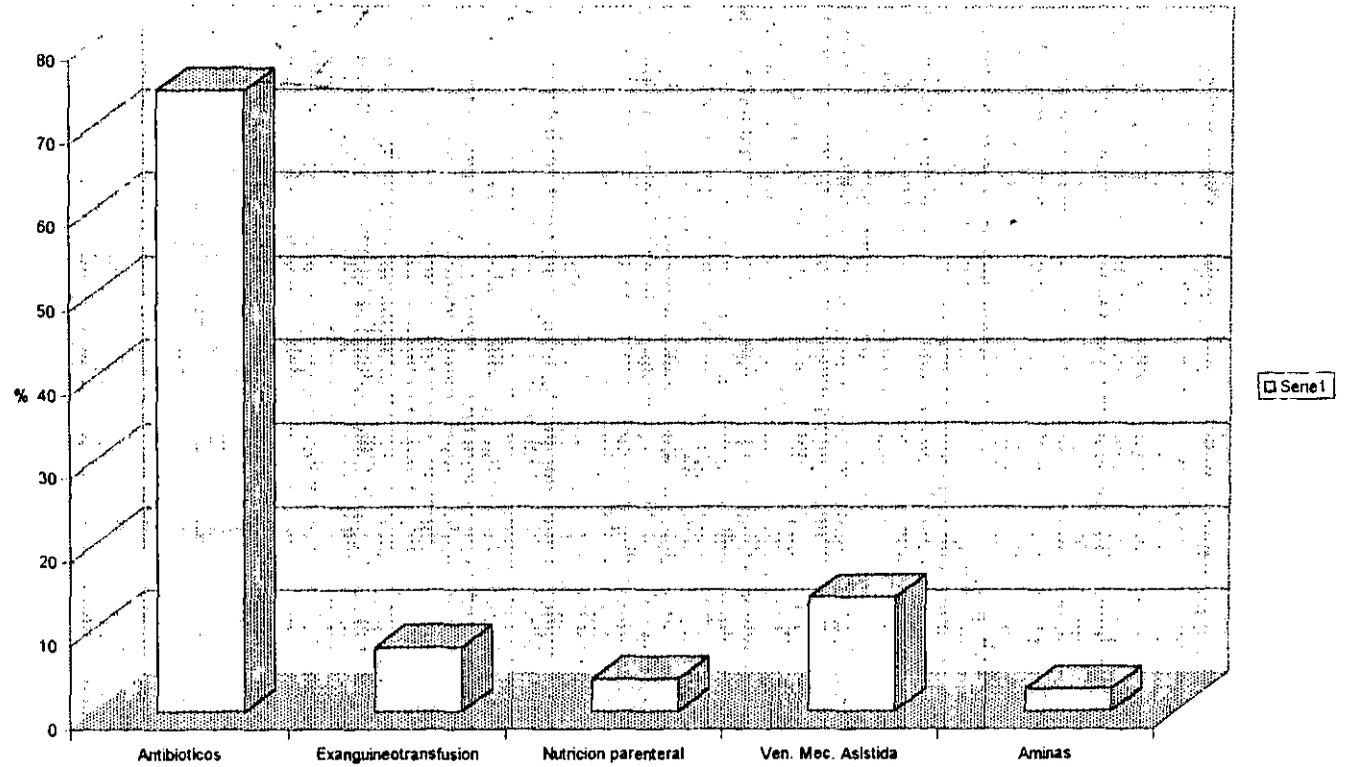
Fuente.- Formato de captura de datos H.P.Coyoacán 2000.

FIG. 2 DIAGNOSTICO DE INGRESO



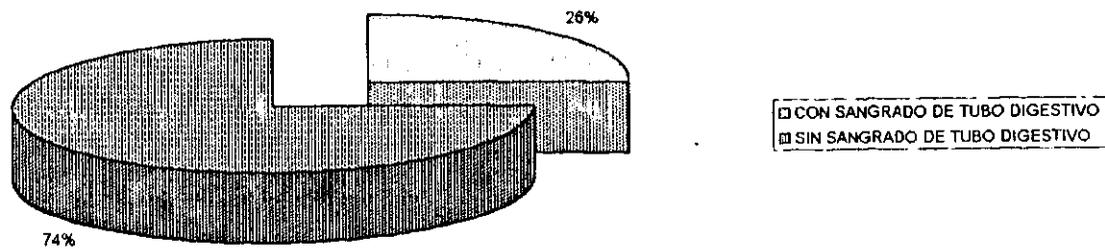
Fuente.- Formato de captura de datos H.P.Coyoacan 2000

FIG. 3 TRATAMIENTO SECUNDARIO



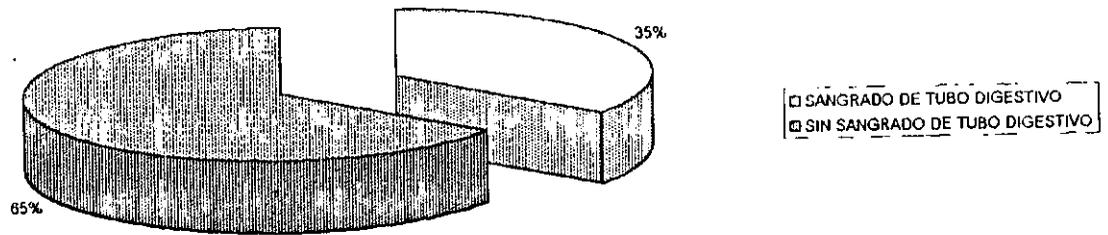
Fuente.-Formato de captura de datos H.P.Coyoacan

FIG.5 PORCENTAJE DE STD EN PACIENTES SIN RANITIDINA



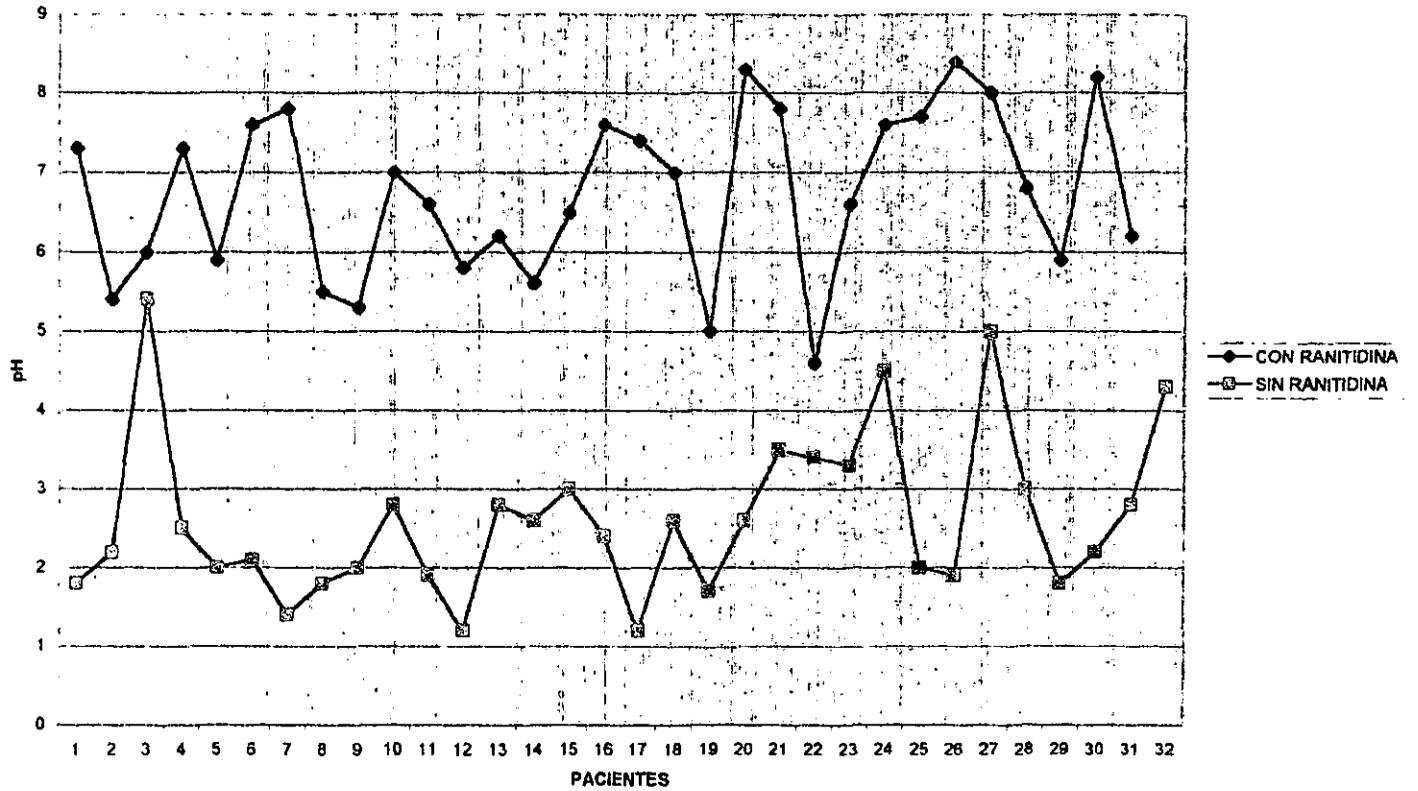
Fuente.-Formato de captura de datos H.P.Coyoacan 2000

FIG. 5 PORCENTAJE DE STD EN PACIENTES CON RANITIDINA



Fuente - Formato de captura de datos H.P.Coyoacan,2000

FIG. 6 RESULTADO DE VALORES DE pH



Fuente. Formato de captura de datos H.P. Coyoacan 2000