

## **Agentes Cancerígenos Presentes En La Ranitidina**

Jairo Alfonso Murillo Mejía

Universidad Nacional Abierta y a Distancia UNAD

Escuela de Ciencias de la Salud

Tecnología en Regencia de Farmacia

Espinal

2021

## **Agentes Cancerígenos Presentes En La Ranitidina**

Jairo Alfonso Murillo Mejía

Asesor

Dra. Vilma Soler Navas

Universidad Nacional Abierta y a Distancia UNAD

Escuela de Ciencias de la Salud

Tecnología en Regencia de Farmacia

Espinal

2021

### **Agradecimiento**

En primer lugar, quiero agradecer a mis tutores quienes con sus conocimientos y apoyo me guio a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

También quiero agradecer a la UNAD por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. No hubiese podido arribar a estos resultados de no haber sido por su incondicional ayuda.

Por último, quiero agradecer a todos mis compañeros y a mi familia, en especial a mi esposa por apoyarme aun cuando mis ánimos decaían. En especial, quiero mencionar mis padres, que siempre estuvieron ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías.

Muchas gracias a todos.

### **Dedicatoria**

El presente trabajo de grado va dedicado a Dios, quien como guía estuvo presente en el caminar de mi vida, bendiciéndome y dándome fuerzas para continuar con mis metas trazadas sin desfallecer. A mis padres e hijas que, con apoyo incondicional, amor y confianza permitieron que logre culminar mi carrera profesional.

Dedico este trabajo con todo cariño y amor a mí esposa, por su apoyo constante, por llenar mi vida con su amor y cariño.

Nota de aceptación

---

---

---

---

---

## Resumen

El presente proyecto pretende abordar un tema de vital importancia, la salida del mercado del medicamento ranitidina, cuya primera alerta fue dada por la FDA en el mes de abril del 2020, donde denunciaba posibles efectos secundarios graves y una estrecha relación con una impureza que eleva el riesgo de producir cáncer en el consumidor de este.

En Colombia en el mes de Julio del 2020 se ordenó por medio del Invima mediante la alerta sanitaria No. 110-2020, el retiro inmediato de la ranitidina del mercado, pues se comprobó dicha impureza en este medicamento, Las Nitrosaminas están clasificadas por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), como un potencial cancerígeno y está estrechamente relacionado con los cánceres de tipo digestivo, por lo que a la fecha no es posible conseguirse en ninguna droguería ni puesto de salud. Por tal motivo es importante conocer los posibles agentes cancerígenos que se producen y por qué estos medicamentos entran en medidas preventivas o salida total.

Se Pretende abordar de una manera clara las consecuencias y el por qué, de la salida de la ranitidina, iniciando con los antecedentes del producto pasando por su farmacología, entre otros factores hasta llegar a identificar las causas del problema. Con los resultados de la monografía pretendemos aportar un recurso informativo que ayude al esclarecimiento de los factores, procesos y consecuencias del medicamento

**Palabras claves: Medicamentos, fuera de mercado, efectos secundarios, control de medicamentos, principio activo, medicamentos de alto riesgo. Ranitidina, antiulcerosos, nitrosamina, cancerígeno**

### **Abstract**

This project aims to address a vitally important issue, the exit from the market of the drug ranitidine, whose first alert was given by the FDA in April 2020, where it denounced possible serious side effects and a close relationship with an impurity that raises the risk of producing cancer in the consumer of the same.

In Colombia, in the month of July 2020, the immediate withdrawal of ranitidine from the market was ordered through Invima through the health alert No. 110-2020, since this impurity was found in this drug, Nitrosamines are classified by the Agency International Cancer Research (IARC), as a carcinogenic potential and is closely related to digestive cancers, so to date it is not possible to get it in any drugstore or health post. For this reason, it is important to know the possible carcinogens that are produced and why these drugs enter preventive measures or total exit.

It is intended to clearly address the consequences and why, of ranitidine leaving, starting with the background of the product through its pharmacology, among other factors, until the causes of the problem are identified. With the results of the monograph, we intend to provide an informative resource that helps to clarify the factors, processes, and consequences of the drug

**Keywords: Drugs, off-market, side effects, drug control, active ingredient, high-risk drugs. Ranitidina, antiulcer, nitrosamine, carcinogenic.**

## Tabla de contenido

<b>Introducción</b>	10
Planteamiento del Problema	12
Justificación	19
Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	21
Marco Referencial	22
Estado del arte	22
Marco conceptual	32
Marco legal	33
Metodología	36
Resultados	39
Conclusiones	44
Recomendaciones	45
Bibliografía	46



**Tabla de ilustraciones**

Ilustración 1: Revista virtual pulso.com. (2021), se presenta un mismo fármaco con presentaciones diferentes debido a su laboratorio de origen	12
Ilustración 2 -presentación o presentaciones de la ranitidina	14

## Introducción

Los antiulcerosos son medicamentos prescritos para el alivio y tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, según la patología y síntomas el especialista recomienda el tratamiento adecuado para cada individuo según sus características particulares; por eso existen diferentes tipos, los cuales trabajan en el organismo de una forma en particular, a raíz de esto podemos encontrar los inhibidores de la bomba de protones, como lo son el omeprazol y el lanzoprasol; antihistamínicos H<sub>2</sub>, como lo son Cimetidina, Ranitidina, Famotidina; Los protectores de la mucosa o citoprotectores, el sucralfato; las prostaglandinas (misoprostol) aumentando la resistencia de la pared del estómago y bloqueando la secreción de los ácidos.

La ranitidina es un antiulceroso antagonista del receptor H<sub>2</sub> y uno de los más usados como tratamiento, el cual actúa inhibiendo la acción de la histamina, evitando la producción de ácido estomacal y sirve también para el manejo y alivio de enfermedades asociadas a enfermedades de exceso de ácido gástrico, ayudando a la cicatrización de úlceras gástricas, duodenales y diferentes síndromes del tracto estomacal incluyendo hemorragias gástricas por estrés. Este medicamento, se encontraba en diferentes presentaciones, comprimidos desde 75mg hasta 300mg e inyectables solo de uso hospitalario; según el país este podía ser de venta libre o dispensado con fórmula de control, lo anterior según la concentración que el paciente requería.

El 13 de septiembre de 2019, la FDA advirtió por primera vez a los consumidores sobre los productos que contienen como principio activo la ranitidina, ya que estos contienen impurezas en su fórmula, lo cual puede ser identificado como riesgo cancerígeno potencial, por lo cual sugiere su salida preventiva del mercado, en Colombia el mes de Julio del 2020 se ordenó por medio del Invima mediante la alerta sanitaria No. 110-2020, el retiro inmediato de la ranitidina del mercado, pues se comprobó una serie de impurezas las cuales trataremos.

“Actualmente, existe información controversial en relación con el uso de inhibidores de la producción de ácido clorhídrico, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antihistamínicos H2 (antiH2), en pacientes no críticos hospitalizados para la profilaxis de úlceras por estrés”

(Betsy Valle, 2017)

## **Planteamiento del Problema**

A través de la historia los medicamentos han sido un aliado estratégico para el bienestar y la salud de las personas, los efectos que causan en los organismos son los encargados de aliviar las diferentes patologías del cuerpo humano, pero no en todas las ocasiones son benéficas y el factor costo/beneficio es muy alto para el mismo. Por tal motivo existen agencias reguladoras de medicamentos en el caso de Colombia el Invima, que se encarga de proporcionarle vigilancia, control y seguimiento a los fármacos, para asegurar su correcto funcionamiento y disminuir cualquier tipo de efecto secundario que ponga en riesgo la salud de los individuos, por tal motivo podemos encontrar información sobre la salida de ciertos medicamentos del mercado; ya que estos no cumplen con las normas sanitarias y/o contienen activos perjudiciales para los organismos.

En este caso vamos a tratar un medicamento en particular la ranitidina; la cual es un antagonista del receptor H<sub>2</sub> y actúa inhibiendo la acción de la histamina, evitando la producción de ácido estomacal, ayudando a la cicatrización de úlceras gástricas, duodenales y diferentes síndromes del tracto estomacal. Recientemente la FDA comprobó por medio de estudios que unos lotes de ranitidina que presentaban niveles muy altos de Nitrosamina (3 millones de enano gramos por tableta), sustancia potencialmente cancerígena para animales y seres humanos, la cual podía ocasionar un serio problema de salud pública.



*Ilustración 1: Revista virtual pulso.com. (2021), se presenta un mismo fármaco con presentaciones diferentes debido a su laboratorio de origen*

## Farmacología

Los antiulcerosos como lo es la ranitidina, cimetidina, entre otros, son fármacos mucho más potentes y eficaces para el tratamiento y control de ulcera gástrica o duodenal, La mucosa gástrica posee mecanismos que evitan su erosión por las enzimas digestivas y el ácido gástrico; ya que el estómago es el encargado de digerir los alimentos y es el punto primario de contacto con el sistema digestivo. Por lo cual cuando existe una falencia en este proceso fundamental, el cuerpo requiere de ayuda para manejar la sobre acides y la inflamación de la mucosa gástrica.

En palabras de (Carretero, 2001) “La barrera mucosa gástrica mantiene la integridad del epitelio superficial. Desde un punto de vista conceptual y didáctico los mecanismos de defensa se pueden clasificar en aquellos localizados a nivel preepitelial, epitelial y postepitelial... existen importantes mecanismos encaminados a mantener la homeostasis de la mucosa”

La ranitidina tiene como función principal la modificación de la acidez gástrica, por tal motivo este un antagonista de la histamina, inhibidor del receptor H2 lo que impide la unión de la histamina y los receptores, disminuyendo la elaboración de los ácidos gástricos, ocasionados por los diferentes estímulos internos y externos que experimenta el paciente.

### Indicaciones y posología

Adultos: 150 mg p.os dos veces al día o 300 mg a la hora de acostarse. La mayor parte de las úlceras cicatrizan en unas 4 semanas. En muchos casos, las dosis de 100 mg dos veces al día se han manifestado tan eficaces como las de 150 mg dos veces al día

- Niños y neonatos > 1 mes: 2-4 mg/kg/día divididos en dos dosis, con un máximo de 300 mg/día.

### Ilustración 2 -presentación o presentaciones de la ranitidina

Denominación genérica	Forma farmacéutica	Presentación	Laboratorio
RANITIDINA	Tabletas	150 mg Envase con 20 tabletas	ALPHARMA
RANITIDINA	Tabletas	150 mg Envase caja con 20 tabletas	APOTEX
RANITIDINA	Solución inyectable	50 mg/2 ml Envase caja con 5 ampolletas	FARMACIAS DEL AHORRO
RANITIDINA	Tabletas	300 mg Envase con 10 tabletas	FARMACIAS DEL AHORRO
RANITIDINA	Tabletas	150 mg Envase con 20 tabletas	KENER
RANITIDINA	Solución inyectable I.M. o I.V.	50 mg/2 ml Caja con 5 ampolletas de 2 ml	MAVI FARMACÉUTICA
RANITIDINA	Solución inyectable	50 mg/2 ml Envase con 5 ampolletas	PISA
RANITIDINA	Solución inyectable	50 mg/5 ml Envase con 5 ampolletas	PISA
RANITIDINA	Solución inyectable I.M. o I.V.	50 mg/5 ml Envase con 5 ampolletas	PRECIMEX
RANITIDINA	Solución inyectable	50 mg/5 ml Envase con 5 ampolletas	RANDALL
RANITIDINA	Solución inyectable	50 mg/2 ml Envase con 5 ampolletas	RANDALL
RANITIDINA	Grageas	150 mg Caja con 20 grageas	WINTHROP PHARMACEUTICALS

*Fuente: presentación o presentaciones de la ranitidina, literatura exclusiva para médicos (S.S.A., 2007)*

### Presentaciones

Alquen Comp. Eferv. 150 Mg Allen Farmacéutica

Coralen 50 Mg Amp; 150 Mg Comp; 300 Mg Comp Alter

Denulcer 150 Mg Comp.Recub; 300 Mg. Comp. Recub Ciclum Farma

Toriol 50 Mg Amp; 150 Mg Comp Recub; 300 Mg Comp Recub. Vita

Zantac 50 Mg Amp; 150 Mg Comp Recub; 300 Mg Comp Recub. Glaxo

## **Farmacocinética**

La ranitidina es un medicamento que se puede administrar de dos formas, una es la vía oral y la otra es la parental (inyectable) ya sea por vía intramuscular o intravenosa, por lo cual se observa la diferencia en biodisponibilidad de las dos vías de administración.

“La administración intramuscular muestra una biodisponibilidad del 90-100% en comparación con la misma dosis intravenosa, mientras que por vía oral, la biodisponibilidad es del 50-60%” (IQB, 2010)

Por lo que podemos concluir que demuestra mayor velocidad de acción la vía parental contra la vía oral.

Al momento de ingerir el medicamento de forma oral se producen 3 fases la desagregación, desintegración y la disolución, esta última en donde se fragmenta en pequeñas partículas el medicamento para que este pueda absorberse, para poder conectarse a la vía sanguínea, por medio de la circulación entero portal llegando al hígado para realizar la primera metabolización del fármaco, disminuyendo la biodisponibilidad de este de 100% entre un 40% a 85%. Distribuyéndose por la circulación por medio de la unión a proteínas plasmáticas a un 15%, siguiendo con la fracción libre a realizar el mecanismo de acción.

En un estudio realizado por Kernpharma en donde se realizaron pruebas de bioequivalencia entre el genérico ranitidina de la Marca Kernpharma comprimido recubierto por 300mg vs. Zantac 200 mg. de laboratorios Glaxo wellcome determinó que ambos medicamentos son bioequivalentes en un 90% de los parámetros  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{max}$ .

## **Farmacovigilancia**



Es la ciencia que está relacionada con las actividades de detención, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier suceso desfavorable, perjudicial o alarmante relacionado con los mismos.

“En cabeza del (INVIMA) en 1998, han ocurrido avances importantes por ejemplo en la existencia de experiencias colombianas de investigación en relación con el tema... conceptos importantes y clasificaciones para el ejercicio de la disciplina. “ (Carlos Alberto Calderón Ospina, 2011)

En Colombia, gracias a la creación del programa nacional de farmacovigilancia, se logra implementar un mecanismo de comunicación constante que permite optimizar de manera oportuna y clara los procedimientos requeridos para el control y vigilancia de los medicamentos, lo anterior en vigilancia constate del Invima. Es de vital importancia que el personal de la salud responsable de esta práctica, en la mayoría de los casos los regentes o químicos farmacéuticos, según el nivel de complejidad. Generen protocolos y mecanismos para la constante supervisión y visualización de las alarmas realizadas por el Invima.

La verificación de los datos PRM (Reacciones Adversas a Medicamentos), EAM (Eventos Adversos a Medicamentos), EM (Errores de Medicación), PRM (Problemas Relacionados con Medicamentos), pueden lograr una prevención al hallarse una relación con un mismo suceso.

Las consecuencias que pueden generar la falta de farmacovigilancia a los medicamentos van desde un daño potencial a los pacientes, multas, retiro de medicamentos del mercado, como la ranitidina y consecuencias legales. En el caso de las droguerías de baja a mediana complejidad esta entre las funciones del regente de farmacia y/o químico farmacéutico reportar de manera

oportuna la información requerida al Invima, implementar procesos necesarios para que lo anterior se cumpla. Es importante reportar todo lo referente al paciente, por ejemplo, edad, sexo, enfermedades de base, entre otros; cual fue el evento o hecho de problema, el producto del cual se sospecha, entre otros.

Farmacovigilancia activa o preventiva, es cuando el profesional va en busca de las reacciones adversas, es decir hace el proceso de investigación. Por el contrario, está la farmacovigilancia pasiva, o espera del reporte, es decir de acción reacción, por lo cual el profesional encargado detecta que ya sucedió una reacción adversa y reporta dicha situación a los entes de control, para las acciones correctivas. Se debe tener en cuenta si la reacción es frecuente pasa a ser secundario y los reportes primarios o de prioridad, son los nuevos no conocidos.

Los reportes físicos al Invima se deben hacer por medio del FOREAM (formato de reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos), Los reportes en línea se realizan por medio de la página <https://www.invima.gov.co>, en la opción farmacovigilancia y ahí, se reporta los eventos por medio del usuario y contraseña del profesional responsable.

Es deber del regente de farmacia estar atentos a las alertas que reportan el ministerio de salud en alianza con el Invima, para suspender su comercialización, uso y gestionar el retiro del medicamento. Por otro lado, verificar diariamente las alertas sanitarias dadas por los órganos de control.

## Justificación

La ranitidina es un fármaco antihistamínico de acción específica y rápida. Inhibe la secreción de ácido gástrico, tanto el estimulado como el basal. De esta forma reduce el volumen y el contenido en ácido y pepsina de la secreción. Medicamento, el cual fue administrado por hospitales, clínicas y vendido al público durante varios años. Sus efectos tienen una duración bastante prolongada. Por eso, una única dosis de 150 miligramos puede reducir de forma eficaz la secreción de ácido gástrico durante 12 horas

Según María Vijade (2021), este medicamento fue desarrollado por la empresa farmacéutica Glaxo a partir de otro antihistamínico, el primero que desarrollaron, la cimetidina. De esta forma, la ranitidina fue el resultado de un proceso de diseño. Los investigadores querían refinar el modelo químico reemplazando diferentes grupos químicos.

Con estas pruebas consiguieron sintetizar la ranitidina, la cual presenta un perfil de tolerancia mucho mejor. Es decir, el cuadro sintomatológico relacionado con las reacciones adversas al medicamento es mucho menor.

A su vez, presenta una acción más prolongada y una actividad de 4 a 10 veces mayor que la de la cimetidina. Para María, en el año 1981 se lanza al mercado y fue la prescripción más vendida en el año 1988. Desde entonces, se ha sustituido por fármacos más efectivos para las indicaciones.

Además, la ranitidina también se utiliza como profilaxis de la hemorragia gastrointestinal provocada a una úlcera de estrés en enfermos graves.

Asimismo, en el preoperatorio se administra a pacientes con riesgo de síndrome de aspiración ácida, el cual es conocido como síndrome de Mendelson. También se administra en pacientes obstétricas durante el parto.

La ranitidina es un medicamento con bastante uso en la medicina moderna, el cual actualmente se encuentra en un periodo de cuarentena, al descubrirse en estudios recientes que este medicamento puede contener agentes cancerígenos en los seres humanos, ocasionando que no se produzca, ni se comercialice temporalmente.

Esta investigación tiene por objetivo analizar los posibles agentes cancerígenos presentes en la ranitidina. Estudiar el posible impacto en la salud pública el uso del medicamento y como este puede causar un grave deterioro en el organismo de quien la consume, por otro lado, identificar las causas y acciones que determinaron su salida del mercado. Además, como se está manejando su salida en Colombia.

Para dicho fin, es indispensable conocer cuáles fueron los factores determinantes para afirmar que la ranitidina como medicamento farmacéutico fuera un peligro para quien lo consume, por tal motivo hay que conocer que una causa determinante para su salida es que este medicamento posee impurezas que se relacionan como potenciales desencadenantes de cáncer.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar los motivos científicos del retiro de la ranitidina del mercado destacando la importancia de la labor del regente de farmacia en el suceso.

### **Objetivos específicos**

Detallar cuales son posibles agéntenes cancerígenos encontrados según la FDA, razón por la cual un medicamento puede salir del mercado

Mencionar los estudios publicados que se utilizaron como base para el retiro del medicamento del mercado farmacéutico.

Describir el efecto de la Nitros anida, y analizar a que tipos de cáncer está asociado, junto con su repercusión en humanos

Destacar las funciones del regente de farmacia por medio de la farmacovigilancia ante las alertas del Invima

## **Marco Referencial**

A través de la historia la humanidad ha buscado exhaustivamente la forma de sobrevivir en un mundo inseguro para los seres humanos, las múltiples enfermedades, virus, bacterias y otros organismos que son potencialmente peligrosos y representan un riesgo latente para la sociedad; por tal motivo los medicamentos en función de la medicina ha sido un aliado contante para contrarrestar o mitigar en cierta medida estos indicadores. Aunque los medicamentos no deben representar un riesgo de ningún nivel para nuestro organismo, la realidad es que en alguna medida afecta nuestro cuerpo; Por tal motivo es deber de los entes de control velar porque el costo/beneficio sea el menor posible. Es importante conocer cómo funciona la ranitidina y qué efectos tiene en el cuerpo

## **Estado del arte**

### **Mecanismo de acción**

La ranitidina como inhibidora de la producción de pepsina y ácido clorhídrico, altera de manera específica los mecanismos fisiológicos de producción de ácido gástrico y bloquea a la histamina para que este no se una a su receptor, disminuyendo la secreción del ácido clorhídrico y reduciendo el ataque ácido sobre la mucosa dañada, proporcionando una sensación de alivio. Pero para tomar un término más exacto decimos que “Antagoniza de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina de las células parietales del estómago. Inhibe la secreción estimulada y basal de ácido. Gástrico y reduce la producción de pepsina.” (Quimica.es, 2021)

### **Indicaciones terapéuticas**

- Tratamientos cortos de úlcera duodenal activa durante 4 semanas.
- Terapia de mantenimiento para pacientes con úlcera duodenal después del periodo agudo a dosis menores.
- En el tratamiento de hipersecreción patológica (síndrome Zollinger-Ellison y mastocitosis Sistémica).
- En úlcera gástrica activa para tratamientos cortos y después para terapia de mantenimiento, por periodos de 6 semanas.
- En el tratamiento del síndrome de reflujo gastroesofágico.
- En esofagitis erosiva diagnosticada por endoscopia.

### **Salida de medicamentos del mercado**

Para los órganos de control de cada país es necesario velar por el correcto funcionamiento de los medicamentos, proporcionando una vigilancia continua de los mismos, evitando así un riesgo a la población, por eso cuando un medicamento no cumple con las normas mínimas o que puedan ser un factor de riesgo para la salud de los ciudadanos.

Por ello (EFE, 2019) expone que “Cada cierto tiempo se produce la retirada de algún medicamento por defectos en su fabricación o por la detección de sustancias que pueden ser peligrosas para la salud de los pacientes. También fármacos que se han utilizado durante años pueden desaparecer del mercado.”

### **Posibles causas de la salida de la ranitidina del mercado.**

“El 13 de septiembre de 2019, la FDA advirtió por primera vez a los consumidores que algunos productos de ranitidina también contienen niveles inaceptablemente altos de NDMA y que estaban siendo retirados del mercado. Muchos fabricantes, incluidos Apotex Corporation, Sandoz, Sanofi, Aurobindo y Dr Reddy Labs, han tenido que retirar productos que contienen ranitidina debido a los altos niveles de NDMA.” (White, 2019).

Gracias a los estudios realizados en España y por la FDA en estados unidos revelo que la Ranitidina posee en su principio activo una impureza que es potencialmente cancerígena, esta es la nitrosamina (NDMA), una sustancia que al suministrarse en dosis por encima del límite establecido y en periodos prolongados de exposición incrementan notoriamente el riesgo de desarrollar cáncer.

Según el estudio realizado a esta impureza encontrada, su exposición ocasiona cáncer de hígado y de pulmón en animales, lo que puede ser una gran posibilidad en humanos, ya que no existen estudios exactos que comprueben esta teoría, es una razonable predicción. Por tal motivo se tomaron medidas de prevención.

“Las nuevas pruebas y análisis realizados por la FDA, impulsados por los laboratorios de terceras partes, confirmaron que los niveles de ranitidina aumentan incluso bajo condiciones de almacenaje normales, y se encontró que los niveles de la NDMA aumentan considerablemente en Por otro lado, las muestras que se almacenan a temperaturas superiores, incluyendo las temperaturas a las que el producto puede ser expuesto durante su distribución y manejo de los consumidores. Las pruebas también mostraron que a medida que el producto a base de ranitidina envejece, o que el periodo de tiempo desde que fue fabricado se alarga, más alto es el nivel de la



NDMA. Estas condiciones pueden elevar el nivel de la NDMA en el producto hecho a base de ranitidina sobre el nivel de ingesta diaria aceptable.” (Contreras, 2020)

### **Efectos de la ranitidina en líneas cancerígenas**

“La posiblemente naturaleza nueva (H2 no clásica) de la regulación del crecimiento receptor de histamina visto en al menos algunos humanos colon rectal Los cánceres pueden permitir el desarrollo de enfermedades más específicas y con suerte antagonistas aún más activos”.

(Lawson, Adams, & Morris, 1996)

Podemos determinar que la histamina posee ambientes favorables al crecimiento de los tumores cancerígenos en las vías intestinales en la liberación del CAMP (línea de cáncer de colon humano), C170, en conjunto de la administración de la ranitidina, esta no impide el crecimiento de dichas células cancerígenas en comparación con otros inhibidores de la histamina. Por el contrario, cuando se utilizó otra línea de cáncer de colon, la LIM2412, esta fue sobre estimulada por la ranitidina. Por lo que se puede deducir que depende de la línea de cáncer así mismo actúa en negativamente la ranitidina.

### **Nitrosa mina y su relación con el cáncer**

“El mecanismo de carcinogenicidad de la nitrosamina parece deberse a su activación metabólica y su interacción covalente con el ADN, lo que provoca aductos de ADN promutagénicos. La integridad estructural y funcional del ADN dañado se puede restaurar mediante varios procesos de reparación del ADN, pero si estos fallan o se ven abrumados por exposiciones elevadas y los aductos persisten durante un ciclo de replicación del ADN, pueden producirse mutaciones puntuales en sitios críticos del ADN.” (Adamson & Chabner, 2020)

La estrecha relación de la impureza nitrosamina encontrada en la ranitidina eleva aún más las condiciones ambientales de los carcinógenos. Lo que permite su la aparición y estadía en el cuerpo, más estrechamente en las vías digestivas. Por ende, se puede deducir que esta impureza encontrada en el medicamento podría ser una amenaza para quienes la consumen.

“La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha clasificado a la NDMA como probable carcinógeno, y los estudios en animales han encontrado la formación de tumores predominantemente en el tracto gastrointestinal y el hígado, pero también en los pulmones y los riñones.” (White, 2019).

Si bien sabemos que el cáncer es producido por el deterioro de una glándula o célula anómala en el cuerpo, en la mayoría de los casos son causados por la ingesta de productos químicos y/o ambientales, los cuales transporta cantidades nocivas de las impurezas como en este caso la NDMA y en más baja proporción por patrones genéticos. Aunque existen niveles prudentes o permitidos de la NDMA, la realidad es que, en la ranitidina, esto fue demasiado alto lo cual encendió las alarmas por la FDA.

Según ASEPEYO El riesgo de exposición a agentes químicos está latente en nuestras vidas, desde nuestros hogares hasta en nuestros puestos de trabajo o en cualquier sector de actividad, por lo que, debido a los graves efectos adversos que se pueden producir es indispensable y prioritario identificar dichos agentes y tomar las medidas preventivas adecuadas para controlar sus riesgos asociados. (ASEPEYO, 2016).

ASEPEYO en su publicación afirma que actualmente la metodología actual para la evaluación de los riesgos, basada en las mediciones y en la comparación con los valores límite ambientales, nos encontramos con un primer problema, que muchas sustancias cancerígenas no tienen un valor límite asignado y otras, aunque lo tengan, no nos protegen del efecto cancerígeno porque no hay una relación dosis-efecto y, normalmente, el valor límite establecido está diseñado para otro efecto crítico sobre el organismo que no es el efecto cancerígeno, también afirman que la problemática no tiene en estos momentos una solución ideal. Caso que se puede evidenciar con la ranitidina y sus agentes cancerígenos

### **¿Qué es el cáncer?**

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por una división y crecimiento descontrolado de las células. Dichas células poseen la capacidad de invadir el órgano donde se originaron, de viajar por la sangre y el líquido linfático hasta otros órganos más alejados y crecer en ellos. El periodo de latencia de la enfermedad, o sea, el tiempo que transcurre entre la exposición al cancerígeno y la detección clínica de los cánceres resultantes es de varios años. (ASEPEYO, 2016)

Para el FREMAP Una sustancia cancerígena o carcinógena es aquella que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea, puede ocasionar cáncer o incrementar su frecuencia. El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por una división y crecimiento descontrolado de las células. Dichas células poseen la capacidad de invadir el órgano donde se originaron, de viajar por la sangre y el líquido linfático hasta otros órganos más alejados y crecer en ellos. Bajo la palabra cáncer se incluyen más de 200 tipos de enfermedades (tumores malignos) diferentes.

El periodo de latencia de la enfermedad, esto es, el tiempo que transcurre entre la exposición al cancerígeno y la detección clínica de los cánceres resultantes es de varios años. (FREMAP, 2021)

## **NDMA**

La Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) o Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades una agencia de salud pública federal con sede en Atlanta, Georgia, que forma parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos. Clasifica la N-nitrosodimetilamina o NDMA es un líquido amarillo sin un olor especial que se produce en Estados Unidos y se usa únicamente como sustancia química en investigaciones, y la cual se puede encontrar en algunos fármacos.

Según ATSDR “La NDMA fue utilizada en la fabricación del combustible para cohetes, pero su uso se discontinuó debido a que se encontraron cantidades inusualmente altas de este compuesto en muestras de aire, suelo y aguas recogidas cerca de las plantas de producción del combustible.” (Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades, 2021).

También advierten que, no obstante, esta sustancia continúa formándose en zonas industriales a partir de reacciones con otras sustancias químicas. En el aire, se degrada fácilmente con la luz solar y puede evaporarse en solo unos minutos, por lo que no persiste en el medio ambiente. En el suelo profundo, tarda en degradarse algunos meses y aún se desconoce su tasa de degradación en el agua. (Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades, 2021).

La NDMA es muy perjudicial para el hígado en animales y seres humanos. La gente que fue intencionalmente envenenada en una o varias ocasiones con niveles desconocidos de NDMA

presentes en bebidas o alimentos murieron de daño hepático grave acompañado de hemorragia interna.

(ATSDR, 2016) “A pesar de que no hay informes que indiquen que la NDMA cause cáncer en seres humanos, es razonable anticipar que la exposición a la NDMA provocada por comer, beber o inhalar esta sustancia química podría causar cáncer en seres humanos. Se desconocen cuáles son los niveles de NDMA en el aire, el agua o los alimentos que causan efectos sobre la salud de las personas. La exposición de corta duración en animales a aire que contiene niveles de 16 partes por millón (ppm) de NDMA causa daño hepático y la muerte”

- Para [mxicosocial.org](http://mxicosocial.org) (2019) las principales fuentes de exposición a la

NDMA son:

- Humo del tabaco
- Tabaco para mascar
- Biberones
- Alimentos como el tocino, cerveza, pescado y quesos
- Artículos de baño
- Productos cosméticos (como champús y otros limpiadores)
- Aire interior de los automóviles y otros productos para el hogar
- Detergentes
- Pesticidas.
- Industrias donde se procesa el cuero
- Plantas de fabricación de caucho y de llantas
- Industrias que producen o usan alquilar minas

- Industrias para el procesamiento de pescado, fundiciones
- Plantas de fabricación de tintes

“La NDMA puede formarse en el estómago durante la digestión de alimentos que contienen alquilaminas. Las alquilaminas son compuestos de ocurrencia natural que se encuentran en algunos medicamentos y en una variedad de alimentos”, (Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades, 2021) por ende se intuye que al tener altos niveles de NDMA puede incidir a un tipo de cáncer estomacal. No obstante, este hecho no se ha esclarecido aún.

Para la OMS las nitrosaminas, o, más correctamente, N-nitrosaminas, son moléculas que contienen un grupo funcional nitroso y que suscitan preocupación debido a que sus impurezas podrían ser cancerígenas para el ser humano. Aunque pueden encontrarse en algunos alimentos y en el suministro de agua potable, su presencia en un medicamento se considera inaceptable. (OMS, 2021)

Explican cómo se forma o dónde están presentes “en general, las nitrosaminas se forman solamente cuando una amina secundaria o terciaria reacciona con ácido nitroso. Aunque este ácido es inestable, se puede formar a partir de nitritos ( $\text{NO}_2$ ) en medio ácido.” (OMS, 2021)

### **Toxicidad**

La NDMA y NDEA pertenecen a un grupo de sustancias que, según se ha determinado, «generan preocupación». Este grupo está compuesto por sustancias mutágenas y cancerígenas muy potentes que el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la OMS clasifica como posibles sustancias cancerígenas para el ser humano. A pesar de la potencia de estas

impurezas, el riesgo de que causen cáncer a seres humanos es muy bajo, habida cuenta de las concentraciones a las que se han detectado. (OMS, 2021)

Solo se dispone de datos sobre la toxicidad específica de dos impurezas (la NDMA y la NDEA), información en la que la mayoría de los organismos de reglamentación se han basado para establecer los valores provisionales de ingesta diaria. (OMS, 2021)

### **Marco conceptual**

Efecto secundario: Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción. (Herrera Acero & Vargas Hurtado, 2015)

Evento adverso a la medicación (EAN): Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento; si bien se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal. (Herrera Acero & Vargas Hurtado, 2015)

Evento adverso: Resultado de una atención en salud que de manera no intencional produjo daño (Política de Seguridad del Paciente). Los eventos adversos pueden ser prevenibles y no prevenibles. (Herrera Acero & Vargas Hurtado, 2015)

Evento adverso no prevenible: Resultado no deseado y no intencional, y que se presenta pese al cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial. (Herrera Acero & Vargas Hurtado, 2015)

Evento adverso prevenible: Resultado no deseado y no intencional, y que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado. (Herrera Acero & Vargas Hurtado, 2015)

Fármaco: Cualquier sustancia (molécula plenamente identificada) administrada a la especie humana para modificar una o más funciones fisiológicas. (Herrera Acero & Vargas Hurtado, 2015)



Farmacovigilancia: Ciencia y actividades relativas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos de los medicamentos o de cualquier otro problema relacionado con ellos. (Herrera Acero & Vargas Hurtado, 2015)

. Incidente: Evento o circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente, y que no le genera daño, pero en cuya ocurrencia se incorporan fallas en los procesos de atención. (Herrera Acero & Vargas Hurtado, 2015)

### **Marco legal**

Ley 100 de 1993, en el artículo 152 determina que las actividades competencias de salud pública se regirán por las disposiciones vigentes en la materia, excepto la regulación de medicamentos que se regirá por lo dispuesto en la presente ley. (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

Ley 100 de 1993 en el artículo 245 define el objeto del INVIMA de ejecutar las políticas que dicte el Ministerio de la protección social en materia de Vigilancia Sanitaria y control de calidad de preparaciones Farmacéuticas y afines, así como el régimen de vigilancia sanitaria y control de calidad de los productos de que es objeto del INVIMA. (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

Decreto 677 de 1995 en su artículo 3 el cual contempla “corresponde a las direcciones seccionales de salud, ejercer la inspección, vigilancia y control sanitario y de calidad a los medicamentos” (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

El artículo 103 establece que “corresponde al Ministerio de Salud, al INVIMA, a las Direcciones Seccionales y Distritales de Salud o a las entidades que hagan sus veces, ejercer la inspección, vigilancia y control de los establecimientos y productos de qué trata el presente decreto. (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

La ley 715 de 2001, artículo 43 el cual define las competencias de los Departamentos, en salud en el numeral 43.3.7 establece “vigilar y controlar, en coordinación con el instituto para la vigilancia de alimentos y medicamentos INVIMA y el Fondo Nacional de Estupefacientes, la producción, expendio, comercialización, incluyendo aquellos que causen dependencia o efectos psicoactivos potencialmente dañinos para la salud y sustancias potencialmente tóxicas. (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

El Decreto 1280 de 2002, artículo 2, describe los objetivos del Sistema de Vigilancia, Inspección y Control en el sector Salud entre ellos está el “Fortalecer la capacidad técnica, financiera, administrativa y operativa de los organismos y agentes que ejercen dichas funciones, estandarizando procesos críticos e indicadores para evaluar tanto la gestión de las entidades vigiladas como las propias integrantes del sistema”. (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

El Decreto 1280 de 2002, artículo 3 establece que “la información es fundamental para el funcionamiento del sistema de vigilancia, inspección y control”. (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

El Decreto 1280 de 2002, artículo 7 numeral 3 que “para el ejercicio de las funciones de vigilancia, inspección y control las entidades territoriales deberán organizarse internamente, identificando los procesos, los responsables y los resultados.” (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

Resolución No 1439 de 2002 “por la cual se adoptan los manuales de estándares y de procedimientos” en el estándar Número 18 de seguimiento a riesgo, la obligatoriedad de realizar procesos de evaluación y seguimiento de riesgos inherentes a complicaciones terapéutica

especialmente medicamentosas y transfusionales. (Barona, Danna Marcela, Lohana, & Salcedo Estrada, 2020)

Decreto No. 2200 de 2005, “por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones”, capítulo I, define evento adverso como cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente relación con el mismo. (Ministerio de la protección social, 2005)

El decreto No. 2200 de 2005, conceptualiza lo siguiente:

“Define farmacoepidemiología, como el estudio del uso y efecto de los medicamentos en un número elevado de personas, empleando los conocimientos, métodos y razonamientos de la epidemiología, teniendo como componentes los estudios de utilización de medicamentos y la farmacovigilancia, describiéndola como la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamento.”

En el marco del uso adecuado de los medicamentos la Política Farmacéutica Nacional establecida por el Ministerio de la Protección Social va encaminada a “Establecer líneas de investigación en describiéndola como y describiéndola como como mecanismo de promoción del uso adecuado de los medicamentos y de seguimiento a los componentes de la política” (Ministerio de protección social, 2021)

“Diseñar y operacionalizar la red nacional de farmacovigilancia dentro del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública”. (Ministerio de protección social, 2021)

Esta política se basa en cuatro objetivos fundamentales: mejorar el acceso a los medicamentos, fortalecer las políticas farmacéuticas nacionales, promover la calidad y uso adecuado, y velar por la seguridad de los medicamentos.

Solicitud de la USFDA “retiro del mercado de todos los productos hechos a base de ranitidina” Abril del 2020. (La Administración de Alimentos y Medicamentos , 2020)

Alerta Invima No. 110-2020; Alerta sanitaria por parte del INVIMA, donde informa sobre retiro del mercado Ranitidina:

“El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) informa que se ha ordenado el retiro preventivo de todos los lotes de los medicamentos con principio activo Ranitidina para todas las presentaciones orales, debido al posible riesgo de presencia de niveles inaceptables de la Nitrosamina nitrosodimetilamina (NDMA) en el producto. Las Nitrosaminas están clasificadas por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), como "probablemente carcinogénica" (categoría 2) y puede encontrarse también en el humo del tabaco, algunos alimentos procesados y en ciertos artículos de aseo, etc.” (Ministeriodesalud, 2020)

## **Metodología**

En el diseño de la metodología de la investigación en curso, se usará como referencia bibliográfica el libro Metodología de la Investigación de Roberto Hernández Sampieri.

“ La investigación mixta es un enfoque relativamente nuevo que implica combinar los métodos cuantitativo y cualitativo en un mismo estudio.” (Hernández, 2014). La investigación de tipo Cualitativa busca dar una perspectiva amplia del fenómeno de estudio, tomando datos medibles e información interpretable por visión crítica (cualitativa) de esta manera el investigador puede contextualizar aún más las diversas hipótesis que surgen al momento de

recolectar la información y generar los posibles resultados. Así tanto el mismo como los lectores tendrán a su disposición una investigación concisa y con información más aterrizada frente al tema.

Por otro lado, “los estudios descriptivos son la base de las investigaciones correlacionales, las cuales a su vez proporcionan información para llevar a cabo estudios explicativos que generan un sentido de entendimiento y están muy estructurados.” (Hernández, 2014).

La investigación será descriptiva, ya que se busca lograr profundización del tema de estudio puesto que la finalidad es la generación de un análisis bibliográfico, por ende, se debe analizar diferentes variables para así identificar los agentes cancerígenos en la ranitidina. Adicional, “Las investigaciones que se realizan en un campo de conocimiento específico pueden incluir diferentes alcances en las distintas etapas de su desarrollo. ” (Hernández, 2014).

Entre diversos métodos tenemos el método histórico, este se encuentra vinculado en la realidad de lo estudiado para así obtener resultados sobre hechos históricos. El método histórico analiza las trayectorias o afirmaciones de investigaciones anteriores, el estudio histórico manifiesta la lógica que se desarrolla en su teoría para así hallar conocimientos más profundos. El método analítico establece nuevas teorías que nos permiten conocer más del objeto de estudio para así comprender mejor su comportamiento. Se utilizó también el método sintético porque su proceso relaciona hecho aislado y sintetiza diversos elementos de una teoría dada.

Este es un estudio de tipo descriptivo con un enfoque cualitativo, el cual está desarrollado en el marco del paradigma empírico analítico, lo que permite plantear el tema de investigación de manera, concreta y objetiva. Las características y requerimientos de este método en cuanto a la

recolección y análisis de datos fueron tenidos en cuenta para dar cumplimiento a los fines investigativos de manera cualitativa.

## Resultados

Las autoridades sanitarias (FDA) tomaron conocimiento por primera vez en julio de 2018 de la presencia de N-nitrosodimetilamina (OMS, 2021), una impureza de nitrosa mina, en productos que contenían valsartán. Este fármaco es un antagonista de los receptores de angiotensina II (la angiotensina. es un medicamento que se usa para tratar la hipotensión resultante de un choque séptico u otro choque distributivo (Kaufman, 2018))

La OMS revelo en sus informes las siguientes impurezas de nitrosaminas en medicamentos en los cuales la ranitidina contiene uno de ellos. N-nitrosodietilamina (NDEA), N-nitrosoetilisopropilamina (NEIPA), N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA) y ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA).

En la Unión Europea, tras una evaluación de los procesos de fabricación de los fármacos, incluida la ranitidina arrojo que podrían contener impurezas de nitrosaminas (con un anillo tetrazol) (OMS, 2021). Eligiendo a los fabricantes que evaluaran sus procesos de fabricación y que los modificaran para reducir la presencia de dichas impurezas en la medida de lo posible y se estableció un periodo de transición de dos años. La Unión Europea prohíbe la distribución de los lotes de productos en los que se detecte alguna impureza de nitrosaminas que supere el límite correspondiente, así como los lotes que contengan NDMA o NDEA. Ya que estos agentes son posiblemente cancerígenos.

La OMS actualmente está revisando diferentes estudios de los distintos laboratorios europeos, correspondientes a los fármacos con posibles agentes cancerígenos, para incluir ensayos de detección de nitrosaminas. Como consecuencia de estas medidas, se retiraron del mercado de la UE una serie de fármacos que, posteriormente, se han vuelto a distribuir. Sin

embargo, las autoridades sanitarias de la UE recomendaron a los pacientes que no interrumpieran los tratamientos salvo que así lo aconsejara un farmacéutico o un médico.

Del mismo modo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América decidió buscar y retirar los medicamentos que contuvieran niveles superiores a los límites provisionales permisibles. Además, este organismo publicó una lista de productos que contiene antagonistas de los receptores de angiotensina II, con su contenido correspondiente de nitrosaminas. La FDA hizo hincapié en que interrumpir bruscamente el tratamiento con un medicamento que contenga impurezas de nitrosaminas expone a riesgos (por ejemplo, un accidente cerebral vascular) muy superiores al bajo riesgo asociado a su mantenimiento.

Más recientemente se ha detectado NDMA en lotes de ranitidina y de nizatidina. La ranitidina es un fármaco de uso generalizado, tanto de venta libre como con receta, a fin de reducir la producción de ácido en el estómago en las personas con ardor o úlcera de estómago.

La reacción de las autoridades sanitarias no ha sido uniforme. Algunos organismos de reglamentación de la UE, así como Swissmedic y Health Canadá, decidieron, por precaución, retirar o suspender la distribución de todos los productos que contuvieran ranitidina hasta que se demostrara en los análisis de lotes que la concentración de NDMA era inferior a los límites aceptables. Actualmente, se está evaluando los datos disponibles para determinar si los pacientes en tratamiento con ranitidina corren riesgo de sufrir los efectos cancerígenos que causa la NDMA y la posibilidad de prohibir la ranitidina y su posterior salida del mercado o determinar si la ranitidina y sus niveles de NDMA no son causantes de los agentes cancerígenos, volviendo a su posterior comercialización.



Sin embargo, otras autoridades, como es el caso de la FDA, han solicitado la retirada facultativa de estos productos solamente cuando los resultados de las pruebas indiquen que los niveles de NDMA sean superiores a los límites establecidos provisionalmente.

La FDA ha concluido que las concentraciones de NDMA detectadas en la mayoría de los medicamentos que contienen ranitidina o nizatidina son similares a los que cabe esperar tras ingerir alimentos de consumo habitual como la carne ahumada o a la plancha. Por su parte, ciertas empresas han empezado a retirar voluntariamente la ranitidina que comercializan como medida profiláctica.

Como medida de aplicación general, la EMA (European Medicines Agency) ha pedido a los fabricantes y los respectivos entes reguladores de salud, la autorización de comercialización de todo producto farmacéutico acabado que evalúe la posibilidad de que haya nitrosaminas en cualquier producto que contenga principios activos de síntesis. Aunque no cabe esperar que se formen nitrosaminas durante la fabricación de la mayor parte de los medicamentos, esta petición a las empresas de realizar una evaluación preventiva se ha emitido ante la posibilidad de que se produzca una contaminación cruzada o la introducción fortuita de aminas y nitritos.

La OMS espera que el alcance de estas evaluaciones sea amplio y abarque la totalidad de los procesos de fabricación, incluida la de los productos farmacéuticos acabados.

La ranitidina al igual que otros fármacos en los que se han detectado nitrosaminas, las recomendaciones a las autoridades sanitarias deberían adoptar las siguientes medidas según la OMS, FDA y EMA. (OMS, 2021):

Comprobar las concentraciones de nitrosaminas en los productos distribuidos en su mercado, ya sea en los laboratorios nacionales de ensayo o mediante auto declaraciones de las empresas que los provean, mediante métodos adecuados.

Solicitar a los titulares de la autorización de comercialización de estos productos que lleven a cabo evaluaciones de riesgos para determinar las causas de la contaminación por nitrosaminas y establecer límites que mantengan esas impurezas por debajo de los niveles permisibles.

Solicitar a los titulares de la autorización de comercialización que adopten las medidas necesarias para que, en el futuro, las concentraciones de nitrosaminas sean prácticamente inexistentes.

En cuanto a las impurezas de nitrosaminas, se recomienda remitirse a los principios fijados en las directrices del Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano según la OMS.

Los resultados de los estudios sobre la presencia de nitrosaminas, es evidente que, para realizar una evaluación completa de la posible contaminación por nitrosaminas de los productos farmacéuticos acabados, en este caso específico, la ranitidina la, no basta con determinar si, en algún momento de la fabricación de un principio activo, puede darse una reacción entre aminas y nitritos. Por esta razón, las evaluaciones que lleven a cabo los fabricantes de todo tipo de productos farmacéuticos acabados deben tener en cuenta todas las circunstancias que, accidentalmente, puedan dar lugar a esa contaminación, y atajar ese riesgo convenientemente. Además, debe ser trabajo de los entes reguladores de cada país realizar sus respectivos trabajos de fármaco vigilancia analizar y determinar los productos, cuyos componentes pongan en riesgo la salud de su población.

La ranitidina volverá al mercado habitual solo cuando se determine que la concentración de la determinada impureza de nitrosa mina, el cual probablemente genera agentes cancerígenos, en el producto es inferior a los límites provisionales aceptables debe considerarse, de forma general, que no hay riesgos asociados y que el producto se puede seguir comercializando.

Por el contrario, cuando esas concentraciones superen los límites permisibles o se observe la presencia de más de una nitrosamina, la recomendación general es prohibir la distribución de la ranitidina. Aun así, antes de tomar esa decisión, cada autoridad nacional debe sopesar las consecuencias de retirarlo para los pacientes. Con ese fin, deberá determinar si hay otras marcas o tratamientos alternativos en su mercado y cuáles son las consecuencias clínicas de la interrupción del tratamiento o de su sustitución por otro distinto. En todos los casos conocidos hasta la fecha se está recomendando a los pacientes que no interrumpan su tratamiento a menos que así lo aconseje un profesional sanitario.

## Conclusiones

La ranitidina contaminada con NDMA está asociada con la aparición de cáncer gastrointestinal, esta afirmación se vio reforzada por evidencia científica que muestra que la exposición dietética y ocupacional NDMA está asociada con un mayor riesgo de cáncer en humanos y animales. Para estudios observacionales futuros se deben estudiar la relación entre la magnitud y la duración de la exposición, informados sobre la investigación de los niveles de NDMA contenidos en la ranitidina, ya que esos valores son desconocidos, no hay estudios suficientes para determinar el grado en el que está contaminado el medicamento con la impureza NDMA; ya que este tiene solventes, neutralizantes, catalíticos entre mezclados por plantas manufactureras, ya que en la manufactura de los medicamentos los laboratorios utilizan diversos procesos en los cuales generan temperaturas muy altas lo que hace que se genere NDMA en concentraciones que superan los niveles permitidos los cuales se denominan concentraciones cancerígenas. por lo que esto no puede predeterminar la reacción química requerida para poder crear un índice farmacéutico de actividad (IFA), esto no es tan conocido y puede servir para futuras investigaciones.

La FDA ha actuado apropiadamente al suspender y retirar el medicamento (ranitidina) del mercado; pero les faltan mayores investigaciones para mejorar el conocimiento en esta área y deben limitar la exposición de NDMA en los medicamentos que están prescritos o que se prescriben, salvaguardando así la integridad física de los consumidores.

### **Recomendaciones**

En Colombia es necesario que las instituciones desarrollen programas de farmacovigilancia donde mediante el seguimiento fármaco terapéutico, se detecte sistemática y tempranamente los eventos adversos, o problemas relacionados con los medicamentos y problemas relacionados con la utilización de los medicamentos. Las reacciones adversas a medicamentos no han sido apropiadamente comprendidas como fenómeno epidemiológico, sino como “falla del médico”. Aquí es donde el fármaco vigilancia tiene lugar: el miedo a reportar es una barrera que no se rompe solo con decretos u ordenanzas oficiales, sino con educación continua y comunicación entre colegas. Pero el Estado puede y debe recibir conceptos de expertos en la materia, opiniones sugeridas y bien argumentadas a partir de la investigación en la Universidad y de la actividad de foros virtuales o de congresos, que a su vez harán más ágil tanto el reporte como la decisión.

## Bibliografía

- Agencia Para El Registro De Sustancias Tóxicas Y Enfermedades. (2021). Obtenido De  
<https://www.atsdr.cdc.gov/>
- Asepeyo. (2016). Obtenido De  
<https://www.diba.cat/Documents/467843/118493136/Cancerigenos.Pdf/3b53a4cf-41c6-49a0-Bb04-Dab36d40bb85>
- Atsdr. (2016). *Reseña Toxicológica De La N-Nitrosodimetilamina*. Obtenido De Agencia Para Sustancias Tóxicas Y El Registro De Enfermedades:  
[https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es\\_phs141.html](https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs141.html)
- Barona, S., Danna Marcela, L. E., Lohana, R. C., & Salcedo Estrada, D. (2020). Obtenido De  
<https://repositorio.unicordoba.edu.co/bitstream/handle/ucordoba/2916/Barona%20danna,%20rojas%20alejandra,Espitia%20lohana,Salcedo%20danniellys.Pdf?Sequence=1>
- Carlos Alberto Calderón Ospina, A. D. (2011). La Farmacovigilancia En Los Últimos 10 Años: Actualización De Conceptos Y Clasificaciones. Logros Y Retos Para El Futuro En Colombia. *Medicas Uis*, 53-66.
- Carretero, M. (2001). Citoprotección Gástrica. En M. Carretero, *Citoprotección Gástrica* (Págs. 112-125). Barcelona: Vocal De Distribucion Del Cof .
- Efe. (2019). *¿Por Qué Se Retiran Medicamentos Del Mercado?* Obtenido De Tu Otro Diario:  
<https://www.tuotrodiario.com/noticias/2019122884994/por-que-retira-medicamentos-mercado/>
- Fremap. (2021). Obtenido De  
[https://www.ujaen.es/servicios/prevencion/sites/servicio\\_prevencion/files/uploads/informaci%C3%B3n%20cancer%C3%Adgenos%20y%20mut%C3%A1genos.pdf](https://www.ujaen.es/servicios/prevencion/sites/servicio_prevencion/files/uploads/informaci%C3%B3n%20cancer%C3%Adgenos%20y%20mut%C3%A1genos.pdf)

Hernandez. (2014). *Metodología De La Investigación*. Mexico.

Hernandez, R. (2014). *Metodología De La Investigación*. Mexico.

Herrera Acero, Y. P., & Vargas Hurtado, J. H. (2015). *Eventos Adversos A Medicamentos Por Interacciones Farmacológicas Reportados Al Programa Distrital De Farmacovigilancia De Bogotá ,D.C. U.D.C.A, Bogota*. Obtenido De

<https://Repository.Udca.Edu.Co/Bitstream/11158/338/1/Eventos%20adversos%20a%20medicamentos%20por%20if%20reportados%20al%20pdf%20%20de%20b%C3%93got%C3%81%202011-2014.Pdf>

Herrera, Y., & Vargas, J. (2015). Obtenido De

<https://Repository.Udca.Edu.Co/Bitstream/11158/338/1/Eventos%20adversos%20a%20medicamentos%20por%20if%20reportados%20al%20pdf%20%20de%20b%C3%93got%C3%81%202011-2014.Pdf>

Iqb. (2010). Obtenido De

<https://Www.Iqb.Es/Cbasicas/Farma/Farma04/R004.Htm#:~:Text=La%20administraci%C3%B3n%20intramuscular%20muestra%20una,Un%20metabolismo%20de%20primer%20paso.>

Kaufman, M. (2018). Actualización De Aprobación Farmacéutica. *P&T*, Pg.141-142, 170.

Obtenido De <https://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pmc/Articles/Pmc5821238/>

La Administración De Alimentos Y Medicamentos . (Abril De 2020). Obtenido De

<https://Www.Fda.Gov/News-Events/Press-Announcements/La-Fda-Solicita-El-Retiro-Del-Mercado-De-Todos-Los-Productos-Hechos-Base-De-Ranitidina-Zantac>

*Mexicosocial.Org*. (2019). Obtenido De <https://Www.Mexicosocial.Org/Ndma-Sustancia-Por-Que-Se-Suspendio-El-Uso-De-Ranitidina-En-Mexico/>

Ministerio De La Protección Social. (28 De Junio De 2005). Obtenido De

<https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Decreto-2200de-2005.pdf/272bc063-41bd-7094-fc8f-39e5e8512d95?T=1541014861533>

Ministerio De Protección Social. (2021). Obtenido De <http://www.med-informatica.com/cid-med/politicafarmaceuticanal.html>

Ministerio de Salud. (Julio De 2020). Obtenido De

[https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/alertas%20sanitarias/medicamentos\\_pbiologicos/2020/julio/alerta%20no\\_%20%23110-2020%20%20alerta%20sanitaria%20sobre%20retiro%20del%20mercado%20ranitidina%20.pdf](https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/alertas%20sanitarias/medicamentos_pbiologicos/2020/julio/alerta%20no_%20%23110-2020%20%20alerta%20sanitaria%20sobre%20retiro%20del%20mercado%20ranitidina%20.pdf)

Oms. (2019). Obtenido De [https://www.who.int/docs/default-source/essential-](https://www.who.int/docs/default-source/essential-medicines/medical-alert-2019/information-note-nitrosamine-impurities-nov2019-esp.pdf?sfvrsn=D189497f_21)

[Medicines/Medical-Alert-2019/Information-Note-Nitrosamine-Impurities-Nov2019-Esp.pdf?sfvrsn=D189497f\\_21](https://www.who.int/docs/default-source/essential-medicines/medical-alert-2019/information-note-nitrosamine-impurities-nov2019-esp.pdf?sfvrsn=D189497f_21)

Oms. (2021). Obtenido De

[https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/informationnote\\_nitrosamine-impurities/es/](https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/informationnote_nitrosamine-impurities/es/)

Química.Es. (2021). Obtenido De <https://www.quimica.es/enciclopedia/ranitidina.html>

Valle, B., Diaz, J., Lopez, J., & Calderon, C. (2017). Evaluación De La Prescripción Profiláctica De Omeprazol Y Ranitidina Mediante La Identificación De Factores De Riesgo De Sangrado Gastrointestinal. *Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 46(1)*, Pg 36-47,.

Vijade, M. (15 De 01 De 2021). Obtenido De <https://mejorconsalud.as.com/ranitidina-dosis-y-precauciones/>