

# ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub> HISTAMINÉRGICOS VERSUS PROSTAGLANDINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ULCERO-PÉPTICA

J.G. Penston y K. Gwormsley

Traducción realizada por Hernán Aguirre Grisales, Químico Farmacéutico,  
Profesor Titular de la Facultad de Química Farmacéutica,  
Universidad de Antioquia.

## SUMMARY

The treatment of ulcers has 2 aims: to remove or correct the aetiological factors which cause ulcers and, failing that primary objective, to alter the clinical course of ulcer disease empirically with a view to relieving symptoms and preventing complications.

This review examines how 2 different types of antiulcer drugs -the histamine H<sub>2</sub>- receptor antagonists and the prostaglandin derivatives meet these objectives.

## RESUMEN

Hasta el momento, el tratamiento de la úlcera péptica se ha basado en tres criterios, los cuales están correlacionados con la capacidad de los medicamentos antiulcerosos para aliviar los síntomas y curar las úlceras; estos son la remoción de los factores agresivos intraluminales, en especial el jugo gástrico; la estimulación de los factores defensivos, que protegen, según se cree, la mucosa del tracto digestivo contra daños corrosivos y mantienen la integridad de la mucosa, y por último la promoción o inducción en la reparación de la mucosa lesionada.

1. Efectos farmacológicos de los medicamentos antiulcerosos

### 1.1 Efectos sobre la secreción gástrica

Los antagonistas de los receptores histaminérgicos -H<sub>2</sub> inhiben la secreción ácida al bloquear los receptores H<sub>2</sub> de la histamina y, por lo tanto, interfieren con los procesos que activan las células gástricas parietales.

Esta interacción es de tipo competitivo para el caso de la cimetidina, ranitidina (1), nizatidina y roxatidina; de tipo ya sea competitivo o no competitivo para el caso de la famotidina (1) y de tipo no competitivo para el caso de la oxtidina, el más nuevo y potente de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> hasta ahora conocido.

Como consecuencia del bloqueo, se inhiben tanto las secreciones gástricas estimuladas como las espontáneas (basal y nocturna) en un 60% aproximadamente con la cimetidina, algo más con la ranitidina y la famotidina y una casi completa inhibición con el muy potente inhibidor loxidina. Estos antagonistas también inhiben la secreción de la pepsina, aunque el mecanismo exacto de la inhibición no ha sido establecido.

Las prostaglandinas de la serie E, I y A inhiben la secreción tanto de ácido gástrico como de la pepsina; su mecanismo de acción sobre la secreción ácida es aparentemente diferente al de los antagonistas, generalmente vía intracelular,

al interferir con la activación de la histamina producida por la adenilciclasa.

Cualquiera sea el mecanismo de la inhibición, los derivados de las prostaglandinas son relativamente débiles inhibidores, aún cuando se administran en dosis relativamente altas.

## 1.2 Efectos sobre los factores protectores de la mucosa

### 1.2.1 Sobre la secreción del bicarbonato

Se ha observado que las prostaglandinas incrementan la secreción de bicarbonato por las mucosas gástrica y duodenal dependiendo de la dosis utilizada. Por otra parte, los antagonistas de los receptores-H<sub>2</sub> parecen no estimular la secreción de bicarbonato por la mucosa; aunque esto aún no se ha comprobado.

### 1.2.2 Sobre la síntesis y secreción del mucus

Se ha demostrado que las prostaglandinas aumentan la síntesis y secreción del mucus por la mucosa duodenal y gástrica, al igual que la cimetidina estimula la síntesis del mucus gástrico.

### 1.2.3 Sobre el flujo sanguíneo de la mucosa

El flujo sanguíneo de la mucosa es el responsable de la integridad de la mucosa gástrica y duodenal y de la cicatrización de las úlceras. Como un hecho relevante se ha observado que las prostaglandinas exógenas incrementan dicho flujo sanguíneo en animales; aunque también se ha observado que ciertos derivados de prostaglandinas reducen el flujo sanguíneo de dicha mucosa pero son capaces de proteger la mucosa gástrica contra lesiones. Parece ser que los efectos benéficos de estos derivados se ejercen principalmente sobre la microcirculación en la mucosa gástrica.

La cimetidina, sin embargo, aparentemente no tiene influencia sobre el flujo sanguíneo gástrico.

## 1.3 Efectos sobre la reparación de la mucosa

### 1.3.1 Sobre la cinética celular

Se ha dicho que las prostaglandinas preservan las células de la zona proliferativa de la mucosa, las cuales juegan un papel muy importante en la recuperación de trastornos de la mucosa, además de que promueven el crecimiento celular en la mucosa gástrica.

Se ha reportado, además, que la cimetidina incrementa al proliferación de la mucosa gástrica sin tener ningún efecto sobre la cinética celular en la misma mucosa, aunque se ha observado que ejerce un efecto mitogénico sobre los fibroblastos, acción que es potencialmente importante para la cicatrización de una úlcera.

### 1.3.2 Sobre los niveles de gastrina circulantes

Se ha demostrado que la gastrina ejerce un efecto proliferante sobre la mucosa gástrica, efecto que está relacionado con la cicatrización de las úlceras; lo cual se hace más relevante al observar que los antagonistas de los receptores-H<sub>2</sub> tienden a incrementar los niveles circulantes de gastrina tanto en tratamientos cortos como en tratamientos largos. Por otra parte, algunos derivados de prostaglandinas previenen específicamente el incremento de la gastrina circulante, lo que se observa durante la inhibición prolongada de la secreción y que se considera potencialmente nocivo.

Este efecto inhibitorio sobre la liberación de gastrina ha sido atribuido a un efecto directo de la prostaglandina sobre las células G antrales.

### 1.3.3 Sobre la síntesis intramucosa de prostaglandinas.

En vista de que se ha afirmado que el papel desempeñado por las prostaglandinas consiste en mantener y promover la integridad de la mucosa duodenal y gástrica, es interesante anotar que los antagonistas del receptor-H2 incrementan la síntesis y contenido de prostaglandinas por las mucosas gástrica y duodenal, en especial la E2 y la F2. No obstante lo anterior, se ha reportado que la cimetidina induce deficiencia de prostaglandinas endógenas.

## 2. Efectos adversos

Los efectos adversos y reacciones colaterales de los antagonistas de los receptores-H2 son de ocurrencia poco común, lo cual llama la atención si se tiene en cuenta que la cimetidina se ha usado por más de doce años y la ranitidina por más de seis años; su discontinuación se requiere en menos del 3% de los pacientes, y generalmente poco después del comienzo del tratamiento.

Los efectos adversos más comunes incluyen diarrea y prurito y, en algunos casos, aumento moderado de las enzimas hepáticas.

Algunos pacientes tratados con cimetidina, en dosis altas, mostraron efectos antilandrogénicos, mientras que otros presentaron problemas relacionados con interacciones debidas a la inhibición del citocromo P450 microsomales hepático, producido por la cimetidina.

En cuanto a las prostaglandinas, el efecto adverso más común es la diarrea, que se presenta en algunos pacientes dependiendo de la dosis, especialmente con misoprostol en dosis de 200, 400 y 800 microgramos por día respectivamente.

Otro efecto adverso observado es el dolor abdominal producido por las prosta-

glandinas y un incremento en las contracciones uterinas especialmente durante el primer trimestre del embarazo; esto se observó en un estudio donde el 35% de las pacientes desarrollaron hemorragia uterina y el 11% aborto parcial o total.

## CONCLUSIONES

El uso de la cimetidina y la ranitidina ha alterado completamente el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal. A pesar de los excelentes resultados que se han obtenido en muchos casos, aún no se ha podido resolver un problema clínico que subyace en la terapia antiulcerosa y es el de la reaparición de la úlcera cuando se suspende el tratamiento. Por esta razón, se han desarrollado otros tipos de tratamiento antiulcerosos con medicamentos que tienen otros efectos diferentes al mero hecho de inhibir la secreción gástrica como, por ejemplo, alterar las características de la mucosa gástrica y duodenal para así prevenir las recidivas después de la curación.

Las prostaglandinas, y algunos derivados, parecen cumplir teóricamente con esta función ya que protegen ambas mucosas contra el daño químico y físico por mecanismos no muy bien definidos y conocidos como citoprotección.

Se ha observado que los pacientes con enfermedad úlcero-péptica tienen defectuosa producción o contenido de prostaglandinas en ambas mucosas, lo que ha permitido usar derivados de ellas no solamente para suplementar las prostaglandinas faltantes sino para proporcionar una protección adicional supernormal.

*Traducido de: Histamine H2-receptor Antagonists versus Prostaglandins in the treatment of Peptic Ulcer Disease, J.G. Penston y K. Gwormsley.*

*DRUS 37: 391-401 (1989)*

*El artículo original contiene 132 referencias bibliográficas.*