

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

La introducción de los bloqueadores de los receptores H_2 de la histamina ha marcado un significativo progreso en el tratamiento médico de la crisis ulcerosa. La droga de este tipo más utilizada ha sido la cimetidina, la que debido a su propiedad de inhibir la secreción de HCl, es capaz de inducir la cicatrización de la úlcera péptica en aproximadamente el 70 - 90% de los enfermos.

Posteriormente se ha desarrollado una nueva droga bloqueadora de los receptores H_2 de la histamina, la ranitidina, la que en nuestro país está disponible para su uso clínico hace poco más de un año.

ESTRUCTURA QUIMICA

La figura 1 ilustra las estructuras químicas de la histamina, de la ranitidina y de la cimetidina. Como se puede observar, en la ranitidina se ha reemplazado el anillo imidazólico de la cimetidina por un anillo furánico. La cadena lateral de ambas drogas también es diferente. Con el cambio del anillo imidazólico por un anillo furánico se ha perseguido obtener una mayor especificidad bloqueadora de esta droga y eliminar algunos de los efectos colaterales de la cimetidina que son producto de su acción sobre otros receptores como receptores androgénicos, el citocromo P 450 del hígado y los linfocitos periféricos.

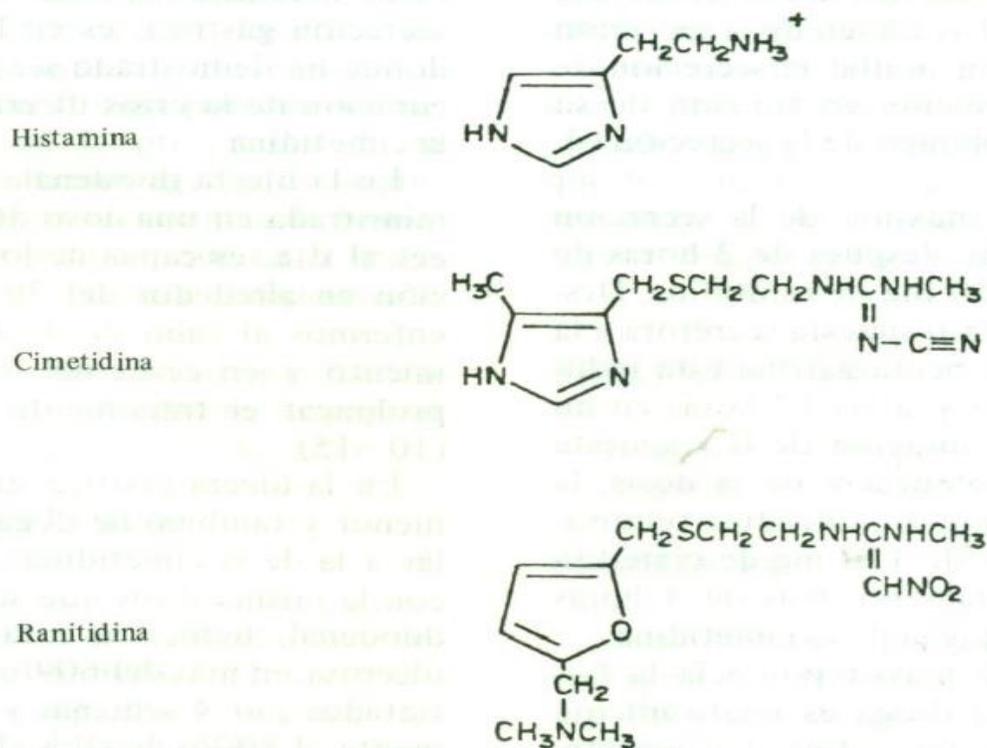


Figura 1: Estructuras químicas de la histamina, cimetidina y ranitidina.

* Depto. Enfermedades Gastroenterológicas
Escuela de Medicina. P. Universidad Católica

FARMACOLOGIA:

En estudios realizados en animales, en vitro e in vivo, la ranitidina es 5 a 10 veces más potente que la cimetidina en su acción bloqueadora de los receptores de la histamina (1, 2). En el ser humano, distintos estudios demuestran que en una base molar, la ranitidina es 5 a 12 veces más potente que la cimetidina en la inhibición de la secreción basal y estimulada (con diversos agentes como la gastrina, histamina, insulina, vago, comida) de HCl (3, 4, 5). Inhibe la secreción postprandial de HCl sin afectar la liberación de gastrina. Inhibe la secreción nocturna de ácido en ulcerosos duodenales en un 95% al ser administrada en una dosis de 80 mg (6). Disminuye el volumen de la secreción gástrica y también inhibe la secreción de pepsina aparentemente en función de su efecto sobre el volumen de la secreción (4, 7, 8).

La inhibición máxima de la secreción de HCl se obtiene después de 2 horas de la ingestión de 150 mg de ranitidina. Después de 8 horas la respuesta secretora a la estimulación con pentagastrina está reducida en un 50% y a las 12 horas en un 30%. Como la duración de la respuesta depende de la potencia y de la dosis, la respuesta a 150 mg de ranitidina (equivalente a alrededor de 120 mg de cimetidina) es aproximadamente más de 4 horas más prolongada que la de la cimetidina.

Aparte de esta mayor potencia la farmacocinesia de la droga es relativamente similar a la de la cimetidina. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan 2 - 3 horas después de su administración oral (9). La biodisponibilidad promedio de la ranitidina es de alrededor del 50% (en dosis oral de 150 mg). Su vida

media es de 2 horas aproximadamente.

Alrededor del 40% de la droga administrada por vía oral y el 70% de la administrada por vía endovenosa es eliminada por la orina principalmente en forma libre y una pequeña fracción en forma metabolizada (9). Su excreción está disminuida en pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente un 30% de la ranitidina circulante es metabolizada por el hígado y por lo tanto en pacientes con insuficiencia hepática su biodisponibilidad aumenta.

USO CLINICO

Úlcera péptica: la mayor aplicación clínica de la ranitidina, como bloqueador de la secreción gástrica, es en la úlcera péptica donde ha demostrado ser muy eficaz en la curación de la crisis ulcerosa, al igual que la cimetidina.

En la úlcera duodenal, la ranitidina administrada en una dosis de 150 mg dos veces al día, es capaz de lograr la cicatrización en alrededor del 70 a 80% de los enfermos al cabo de 4 semanas de tratamiento y en cerca del 90% de ellos al prolongar el tratamiento por 8 semanas (10 - 15).

En la úlcera gástrica su eficacia es algo menor y también ha demostrado ser similar a la de la cimetidina. En tratamientos con la misma dosis que se usa en la úlcera duodenal, induce la curación de la crisis ulcerosa en más del 60% de los pacientes tratados por 4 semanas y en aproximadamente el 80% de ellos al ser tratados por 8 semanas (10, 16 - 18).

Esofagitis por reflujo: algunos estudios controlados han demostrado su utilidad en el tratamiento de la esofagitis por reflu-

jo, logrando un alivio sintomático en los pacientes a las dos semanas de tratamiento y mejoría de los signos endoscópicos a las 6 semanas en un 70% de los pacientes. (19).

Síndrome de Zollinger - Ellison: se ha usado en dosis de 600 a 1200 mg diarios en algunos enfermos con este síndrome, especialmente en casos en que altas dosis de cimetidina han sido mal toleradas. En varios enfermos se ha logrado un control satisfactorio de la hipersecreción masiva de HCl con alivio sintomático y cicatrización de las lesiones ulceradas. (20, 21).

Otros usos: al igual que la cimetidina, la ranitidina ha sido también usada en el tratamiento de la hemorragia digestiva sin resultados claramente concluyentes. En este sentido, estas drogas parecen ser de mayor eficacia en la prevención de la hemorragia por lesiones agudas de la mucosa gástrica y de la recurrencia de hemorragia por úlcera péptica, que en el tratamiento de la hemorragia propiamente tal. (10).

También se ha indicado su uso en anestesia para prevenir el síndrome de aspiración de contenido gástrico ácido (22).

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Diversos estudios en animales han demostrado que la ranitidina administrada por períodos prolongados y en dosis elevadas no tiene efectos tóxicos, como

tampoco efectos mutagénicos o carcinogénicos. (10).

Siendo su efecto terapéutico similar al de la cimetidina, se estima que su principal ventaja la constituye su mayor comodidad de uso (al ser administrada sólo dos veces al día), y el que tendría menos efectos colaterales. Debe recordarse que los efectos colaterales de la cimetidina son poco frecuentes y reversibles y se observan especialmente en algunos casos tratados por períodos prolongados o con dosis elevadas. Entre ellos, se mencionan alteraciones del nódulo sinusal, de la función hepática y renal, interacciones con drogas a nivel del citocromo P 450 en el hígado, alteraciones de la libido, ginecomastia y confusión mental. Sin embargo, al aumentar el uso clínico de la ranitidina se han comunicado en la literatura algunos casos con efectos colaterales similares a los mencionados para la cimetidina, (10, 23), lo que hace necesario esperar con cautela los resultados en este aspecto, después de un mayor tiempo de uso de esta eficaz droga.

PRESENTACION:

Tabletas de 150 mg.

Ampollas de 50 mg.

POSOLOGIA:

Dosis habitual para úlcera péptica y esofagitis por reflujo: 150 mg cada 12 horas. En administración endovenosa: 50 mg c/12 hrs.

REFERENCIAS

1. Brittain: Discovery and evolution of ranitidine. Abstracts of the Ranitidine Symposium. World Congress of Gastroenterology. Estocolmo, Suecia. 1982.
2. Daly MJ, Humphray JM, Stables R.: Some in vitro and in vivo actions of the new histamine H₂ - receptor antagonist, ranitidine. Br. J. Pharmacol 72:49 - 54, 1981
3. Bohman T, Myren J, Larsen S.: Inhibition of the histamine stimulated gastric secretion in healthy subjects by the H₂ - receptor antagonist ranitidine. Scand J. Gastroenterol. 15:183 - 185, 1980.
4. Konturek SJ, Obtulowitz W., Kwiecien N., et al: Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition of histamine, sham feeding, and meal-induced gastric secretion in duodenal ulcer patients. Gut, 21:181, 1980.
5. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, et al: Ranitidine: a review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. Drugs, 24: 267 - 303, 1982.
6. Peden NR, Saunders JHB, Wormsley KG: Inhibition of pentagastrin-stimulated and nocturnal gastric secretion by ranitidine. Lancet 1:690-692, 1979.
7. Konturek SJ, Obtulowitz W, Kwiecien N, et al: Effect of ranitidine, a new H₂ - antagonist, on gastric and pancreatic secretion in duodenal ulcer patients. Dig. Dis. Sci. 25:737 - 743, 1980.
8. Mohammed R. Holden RJ, Hearn JB, et al: Effects of eight weeks continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion and fasting serum gastrin. Gut 24:61-66, 1983.
9. Bogues K, Dixon GT, Fowler P, et al.: Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine in humans. Br. J. Pharmacol. 73:275 - 276, 1981.
10. Zeldis JB, Friedman LS, Isselbacher KJ.: Ranitidine: a new H₂ - receptor antagonist. New Engl. J. Med. 309: 1368 - 1373, 1983.
11. Mac Kay C, Mohammed R, Lee F.I., et al: The effect of ranitidine, a new histamine H₂ - receptor antagonist on the healing rate of duodenal ulceration. Gastroenterology 80:1219, 1981.
12. Moshal MG, Spitaels JM, Khan FA.: Double-blind endoscopically controlled trial of ranitidine in a high incidence area. Scand. J. Gastroenterol. 16 (69): 129 - 131, 1981.
13. Dobrilla G, Barbara L, Bianchi PG, et al: Placebo controlled studies with ranitidine in duodenal ulcer. Scand. J. Gastroenterol. 6 (69): 101 - 105, 1981.
14. Langman MJS, Henry DA, Bel GD, et al: Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer. Br. Med. J. 2:473 - 474, 1980.
15. Colin - Jones DG.: Review of the total data on the acute treatment of peptic ulceration. Abstracts of the Ranitidine Symposium. World Congress of Gastroenterology. Estocolmo, Suecia, 1982.
16. Takemoto T, Otika K, et al: Clinical studies on gastric ulcer in Japan pilot and extended open study. En: The clinical use of ranitidine. Ed.: J.J. Misiewicz y KG. Wormsley. The Medicine Publishing Foundation, Oxford pp. 222 - 231. 1982.
17. Ashton MG, Holdsworth CD, Ryan FP, et al: Healing of gastric ulcers after one, two, and three months of ranitidine. Br. Med. J. 284:467 - 468, 1982.
18. Whright JP, Marks In, Mee As, et al.: Ranitidine in the treatment of gastric ulcerations. S. Afr. Med. J. 61: 155 - 158, 1982.
19. Wesdorp ICE.: Treatment of reflux esophagitis. Scand. J. Gastroenterol, 17 (Suppl. 79): 106 - 119, 1982.
20. Bonfils S, Mignon M, Valoth Th, et al: Use of ranitidine in the medical treatment of Zollinger-Ellison syndrome. Scand. J. Gastroenterol; 16 (Suppl. 69) : 119 - 123, 1981.
21. Bonfils S, Mignon M.: Management of Zollinger-Ellison syndrome. En: Advances in ulcer disease. Ed: KH. Holtermuller y J.R. Malagelada, Excerpta Medica pp. 357 - 365, 1980.
22. Andrews AD, Brock-Utne JG, Dowming JW.: Protection against pulmonary acid aspiration with ranitidine. Anaesthesia, 37:22 - 25, 1982.
23. Mc Carty DM.: Ranitidine or Cimetidine. Ann. Int. Med. 99:551 - 553, 1983.

