

## **EBROTIDINA: NUEVO ANTAGONISTA H<sub>2</sub>**

Noel Padrón Pérez<sup>1</sup> y Eulalia Fernández Vallín-Cárdenas<sup>2</sup>

**RESUMEN:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre un nuevo antagonista H<sub>2</sub>, la ebrotidina, que exhibe ventajas con respecto a otros medicamentos antisecretores. Las propiedades gastroprotectoras y la actividad anti *H. pylori* del fármaco, en el tratamiento de la enfermedad péptica ulcerosa, se mencionan en el presente trabajo.

Descriptores DeCS: ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H<sub>2</sub>/farmacología.

Es conocido que la histamina es el mediador final común en la secreción ácida gástrica. Aunque existen mastocitos en la mucosa del estómago, la histamina, responsable de estimular la secreción clorhidropéptica, surge de las células endocrinas (enterocromafines) presentes en las glándulas oxínticas; estas células expresan, en sus membranas, receptores para la acetilcolina y la gastrina, y pueden secretar histamina en respuesta a su activación. Esta última actúa, como un agente o sustancia paracrina, en la célula parietal gástrica estimulando la secreción de ácido.<sup>1-3</sup>

Es evidente, por tanto, el papel central de la histamina a partir de la capacidad de los antagonistas H<sub>2</sub> para suprimir las respuestas al alimento, la gastrina y la estimulación vagal. Los antagonistas H<sub>2</sub> inhiben competitivamente la secreción clorhidropéptica inducida por histamina (u otros agonistas H<sub>2</sub>); también inhiben, pero de forma indirecta (no competitiva), la

secreción inducida por gastrina, agonistas muscarínicos y otros secretagogos.<sup>1,4</sup>

Desde la obtención del primer antagonista H<sub>2</sub>, la burimamida en 1972, se han incorporado nuevas drogas a la lista de este grupo de medicamentos. La cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina, se encuentran entre las de mayor uso.<sup>1</sup> De las drogas mencionadas anteriormente, la más utilizada es la ranitidina. Esta ha sido empleada como monoterapia y en combinación con agentes antimicrobianos en la llamada triple terapia.<sup>5</sup> Con los agentes antimicrobianos, unidos a la ranitidina, se combate al *H. pylori*; microorganismo que desempeña, en la actualidad, un papel crucial en la génesis de la enfermedad péptica ulcerosa.

La búsqueda de opciones terapéuticas para combatir dicha enfermedad, frecuente en el mundo entero, ha hecho posible la obtención de la ebrotidina como un nuevo antagonista H<sub>2</sub>. La ebrotidina, con caracte-

<sup>1</sup> Año de Familiarización, Policlínico Docente "Nguyễn Van Troi".

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Asistente en Farmacología, Hospital Clínicoquirúrgico "Calixto García".

rísticas muy particulares, se perfila como una droga de elección para el tratamiento de la enfermedad péptica ulcerosa en un futuro próximo.

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La ebrotidina es el primer antagonista  $H_2$  que presenta acción gastroprotectora y actividad anti *H. pylori*.<sup>6-10</sup> Produce cambios fisicoquímicos en la mucosa gástrica que contribuyen a la actividad gastroprotectora contra el etanol, aspirina, estrés y en fumadores. Sus propiedades antisecretoras son similares a la ranitidina y 10 veces superior a la cimetidina. El fármaco presenta modificaciones estructurales que disminuyen su unión al citocromo P 450, por tanto el potencial de formación de compuestos mutagénicos es eliminado. De modo similar disminuyen las interacciones con otras drogas que utilizan esta vía metabólica.<sup>1,6</sup>

Es conocido que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) juegan un papel importante en el proceso de reparación y restitución de la mucosa, y que sus efectos biológicos son mediados por receptores localizados en la superficie de las células de la mucosa gástrica.<sup>6,11,12</sup> *Slomiany* y cols, en un estudio, desarrollaron úlcera gástrica en ratas mediante la técnica del ácido acético. Los resultados demostraron que la ebrotidina es capaz de incrementar la actividad proliferativa de la mucosa gástrica con curación de la úlcera a través de la estimulación de la unión receptores-factores de crecimiento.<sup>13</sup> *Piotrowski* y cols<sup>12</sup> ya habían arribado a las mismas conclusiones en 1993, utilizando membranas de células mucosas gástricas (aisladas) provenientes de ratas.<sup>12</sup>

Las propiedades gastroprotectoras de la ebrotidina se demuestran en varios estu-

dios de *Slomiany* y cols. En uno se examina el moco gástrico en pacientes con úlcera duodenal antes y después del tratamiento con 400, 600 y 800 mg de ebrotidina en dosis únicas diarias. Los resultados de las mediciones fisicoquímicas evidenciaron un incremento en la viscosidad del moco gástrico, así como de otros elementos que intervienen en el mejoramiento de la calidad del moco, esencial para el mantenimiento de la integridad de la mucosa.<sup>7</sup> En otro estudio, sin embargo, obtienen como resultado que las propiedades gastroprotectoras de la ebrotidina están asociadas con la capacidad de la droga para producir una rápida estimulación en la secreción de fosfolípidos en el moco gástrico.<sup>8</sup>

La ebrotidina tiene acción directa contra el *H. pylori*, que es similar al omeprazol y superior a la ranitidina.<sup>6,9</sup> El nuevo antagonista  $H_2$  inhibe, además, la actividad proteolítica y mucolítica del *H. pylori*. La producción de amonio, que es una de las gastrotoxinas generadas por este microorganismo, es reducida mediante la inhibición directa de la enzima ureasa por la ebrotidina.<sup>6,9</sup> *Piotrowski* y cols demostraron esta acción en un estudio realizado *in vitro*. Los resultados resaltan la inhibición de la actividad ureásica a dosis mucho menores que la ranitidina.<sup>9</sup> En otro estudio realizado por este autor para determinar la susceptibilidad del *H. pylori*, con el uso de agentes antimicrobianos combinados y antagonistas  $H_2$ , se arribó a la siguiente conclusión: la ebrotidina mejora la actividad anti *H. pylori* de los agentes antimicrobianos a dosis significativamente menores que la ranitidina.<sup>14</sup>

La eficacia y seguridad de la ebrotidina, en comparación con la ranitidina, fue objeto de investigación por *Gabryelewicz* y cols quienes estudiaron 298 pacientes con úlcera duodenal. La dosis empleada fue de 800 mg y 300 mg para la ebrotidina y ranitidina

respectivamente. La eficacia fue similar para ambos fármacos, aunque parece ser superior la ebrotidina para promover la curación en pacientes fumadores con úlcera duodenal.

Como hemos observado, el nuevo antagonista H<sub>2</sub> ofrece nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de determinadas afecciones del tracto gastrointestinal, en-

tre las que podemos mencionar: gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal. Sus ventajas con respecto a otras drogas antisecretoras, las acciones gastroprotectoras y anti H. pylori, la colocan en un sitio privilegiado y de elección para el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas en un futuro próximo.

**SUMMARY:** A bibliographic review on the new H<sub>2</sub> antagonist, ebrotidine, that presents advantages in comparison with other antisecretory drugs, is made. The gastroprotective properties and the anti H. pylori activity of the drug in the treatment of peptic ulcer are mentioned in this paper.

Subject headings: **HISTAMINE H2 ANTAGONISTS/pharmacology.**

### **Referencias Bibliográficas**

1. McGuigan JE. Peptic ulcer and gastritis. En: Harrison TR. Principles of internal medicine. 13 ed. New York:McGraw Hill;1994: 1363-82.
2. Sachs G, Zeng N, Prinz C. Physiology of isolated gastric endocrine cells. Annu Rev Physiol 1997;59:243-56.
3. Parsons ME. Control of gastric secretion. Proc Nutr Soc 1996; 55(1B):251-8.
4. Pattichis K, Louca LL. Histamine, Histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists, gastric acid secretion and ulcers: an overview. Drug Metabol Drug Interact 1995;12(1):1-36.
5. Drake IM, Axon TT, Clarke AH. Ranitidine in a twice daily triple therapy regimen for the eradication of Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8(12):1169-73.
6. Patel SS, Wilde MI. Ebrotidine. Drugs 1996;51(6):974-80.
7. Slomiany BL, Piotrowski J, Majka J, et al. Enhancement in the protective qualities of gastric mucus by ebrotidine during duodenal ulcer healing. Gen Pharmacol 1995;26(5): 1039-44.
8. Slomiany BL, Piotrowski E, Piotrowski J, et al. Enhancement of gastric mucus phospholipid secretion by an antiulcer agent, ebrotidine. Gen Pharmacol 1994;25(5):1033-7.
9. Piotrowski J, Slomiany A, Slomiany BL. Inhibition of Helicobacter pylori urease activity by ebrotidine. Biochem Mol Biol Int 1995;37(2):247-53.
10. Gabryelewicz A, Konturek SJ, Butruk E, et al. Efficacy and safety of ebrotidine compared with ranitidine in patients with duodenal ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7(4):361-6.
11. Szabo S, Kusstatscher S, Sakoulas G, et al. Growth factors: new "endogenous drugs" for ulcer healing. Scand J Gastroenterol Suppl 1995;210:15-8.
12. Piotrowski J, Czajkowski A, Yotsumot F, et al. Effect of ebrotidine on gastric mucosal EGF and PDGF receptor expression. Biochem Mol Biol Int 1993;30(6):1127-34.
13. Slomiany BL, Piotrowski J, Czajkowski A, et al. Gastric mucosal EGF and PDGF receptor expression with ulcer healing by ebrotidine. Am J Gastroenterol 1994;89(6):894-7.
14. Piotrowski J, Piotrowski E, Slomiany A, et al. Susceptibility of Helicobacter pylori to antimicrobial agents: effect of ebrotidine and ranitidine. J Physiol Pharmacol 1995;46(4):463-9.

Recibido:9 de julio de 1998. Aprobado: 21 de abril de 1999.

Dr. Noel Padrón Pérez. Edificio SP-21. Apartamento 23-E, Micro X, Alamar, Habana del Este, Ciudad de La Habana, Cuba.