

Ranitidina, inhibidor de la permeabilidad vascular en la rata

Javier Alonso Trujillo*, Librado Rodríguez Segura**, Fernando Moreno Plaza[§], Hugo Castro Cortés[‡], Alma L. Salmerón Arteaga[†]

RESUMEN

La alta afinidad de la ranitidina hacia el receptor histaminérgico H_2 y la sospecha de su participación en cambios de permeabilidad vascular, nos motivo a investigar si la ranitidina tiene efectos inhibitorios sobre los cambios en la permeabilidad provocados por la histamina. Para lograr este objetivo, se utilizaron 3 lotes de ratas variedad Wistar: Lote control, lote histamina y lote ranitidina + histamina. Se determinaron las concentraciones de proteínas totales, albúmina, sodio y cloro como indicadores de cambios en la permeabilidad vascular. Nuestros resultados demuestran parcialmente, que la ranitidina inhibe los incrementos de permeabilidad provocados por la histamina. Aunque clásicamente se ha atribuido al receptor H_1 , la regulación de la permeabilidad inducida por histamina, es probable que el receptor H_2 también este involucrado tal como se demostró en este trabajo al bloquear su activación con ranitidina (*Rev Mex Anest* 1998;21:4-7).

Palabras Clave: Permeabilidad vascular, Ranitidina, Receptores histaminérgicos.

ABSTRACT

Inhibitory Effects of Ranitidine on the Vascular Permeability in Rat. The high affinity of ranitidine by histaminergic H_1 receptor and its role in vascular permeability changes, give us rise to research if ranitidine have inhibitory effects on vascular permeability. Three groups of Wistar strain rats, were housed in individual cages: control group, histamine group and ranitidine + histamine group. We determinate total protein, albumine, sodium and chloride concentrations as indicative of vascular permeability. These results showed that ranitidine is inhibitory of the increasing vascular permeability evoked by histamine. It is probable a participation of H_1 receptor permeability regulation evoked by histamine, but also H_2 receptors may is involved (*Rev Mex Anest* 1998;21:4-7).

Key Words: Histaminergic receptors, Ranitidine, Vascular permeability.

LA RANITIDINA es un fármaco utilizado con éxito en el tratamiento de la hipersecreción gástrica, vía receptor histaminérgico H_2 , sin embargo, sus beneficios no han sido explotados del todo¹.

La alta afinidad que la ranitidina tiene por el receptor H_2 histaminérgico, permite pensar en la potencialidad de éste medicamento ya que impide la acción de la histamina².

Estudios previos han demostrado que la inducción anestésica y la aplicación de relajantes musculares en animales de laboratorio, provocan liberación de histamina generándose cambios en algunos solutos plasmáticos, por ejemplo albúmina, sodio, potasio y cloro³⁻⁶, sin embargo estos cambios pueden evitarse si consideramos que la ranitidina es antagonista histaminérgico H_2 y se sospecha que este receptor

* M. en I.S.S., Prof. Asoc. de TC. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. ENEP. Iztacala. UNAM. **Médico Anestesiólogo, Jefe del Depto. Anestesiología. Hospital General de Tlalnepantla. ISEM. †Biólogo. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. ENEP. Iztacala. UNAM. ‡Biólogo. Tec. Académ. de TC. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. ENEP. Iztacala. UNAM. †P. de Biól. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. ENEP. Iztacala. UNAM. Correspondencia: Mtro. en I.S.S. Javier Alonso Trujillo. Carrera de Biología. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala (ENEP). Av. de los Barrios s/n Col. Los Reyes Iztacala. Tlalnepantla Estado de México.

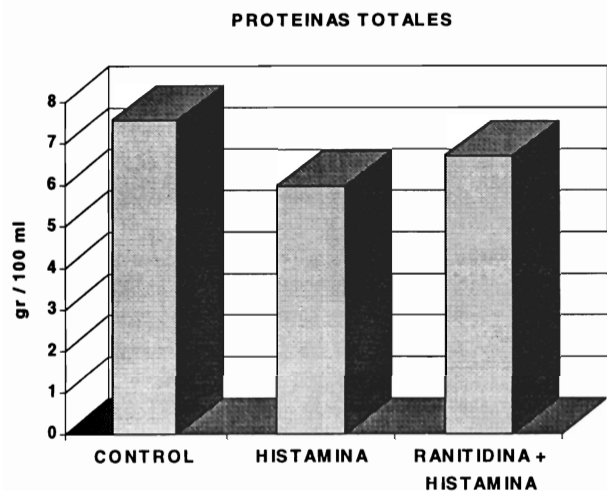


Figura 1. Concentración de proteínas totales en los diferentes grupos experimentales. Nivel de significancia 0.05 (ANOVA).

puede estar involucrado en los procesos de cambios de permeabilidad vascular^{4,5}.

En la práctica es difícil predecir que pacientes resultan hiperreactivos a la liberación de histamina y cuales están exentos de esa reacción, por lo que es necesario conocer las alternativas farmacológicas que ayuden a revertir estas alteraciones vasculares⁶. El objetivo de esta investigación fue demostrar el efecto inhibitorio de la ranitidina sobre cambios en la permeabilidad vascular.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar de 60 días de edad, distribuidas de manera aleatoria en los siguientes lotes: Lote Control (n = 8); Lote Problema Histamina (n = 10); Lote Problema Ranitidina + Histamina (n = 9).

Todos los animales fueron alimentados bajo el régimen alimenticio *ad libitum* con nutricubos purina y libre acceso al suministro de agua.

La dosis de Histamina (SIGMA Chemical No. catálogo H-7125) que se aplicó a los lotes problema fue de 10 µg/kg de peso corporal. La dosis de Ranitidina (Glaxo Lote 03906414) que se aplicó fue de 0.13 mg/Kg de peso corporal.

Se obtuvieron muestras de sangre a partir de la vena cava inferior con vísceras abdominales expuestas^{3,7} con el fin de realizar las siguientes determinaciones: concentración de proteínas totales y albúmina utilizando el equipo 550 EXPRESS de Ciba Corning y sodio y cloro utilizando el equipo 664 Na⁺/

K⁺/Cl⁻ Analyzer de Ciba Corning en el laboratorio del Hospital General de Tlalnepantla. *Estadística:* Los resultados se analizaron a través de un análisis de varianza (ANOVA) para determinar diferencias significativas entre los lotes. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ ⁸.

RESULTADOS

Proteínas Totales y Albúmina

Los valores considerados como normales en este experimento, estuvieron cercanos a 7.55 g/dl y 3.33 g/dl para proteínas y albúmina respectivamente. En este sentido se observa que la aplicación de histamina disminuyó significativamente estas variables alcanzándose valores de 5.99 g/dl para proteínas y 2.96 g/dl para albúmina.

Después de la aplicación de ranitidina + histamina, se llegó a valores de albúmina (3.41 g/dl) que no difieren significativamente con relación al lote control. Para proteínas, la concentración fue de 6.67 g/dl aunque mayor a la del lote tratado con histamina, no llegó a ser semejante a la del grupo control. (figuras 1 y 2).

Sodio y Cloro

En el lote control se determinó 142.6 mMol/L para sodio y 103.1 mMol/L para Cloro. La aplicación de histamina provocó que el incremento en la concen-

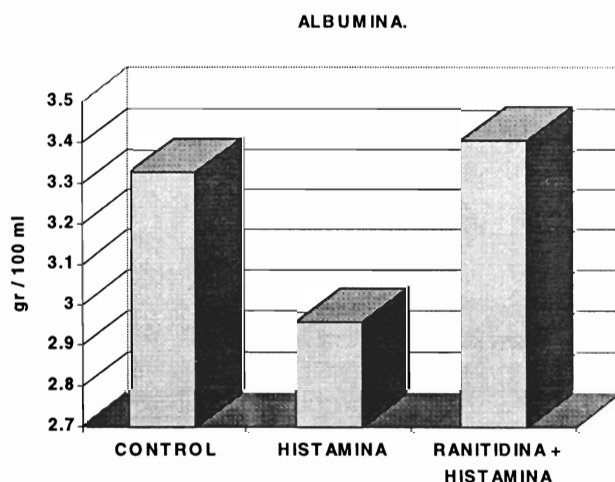


Figura 2. Resultados de las determinaciones de albúmina sérica en los diferentes grupos experimentales. Nivel de significancia 0.05 (ANOVA)

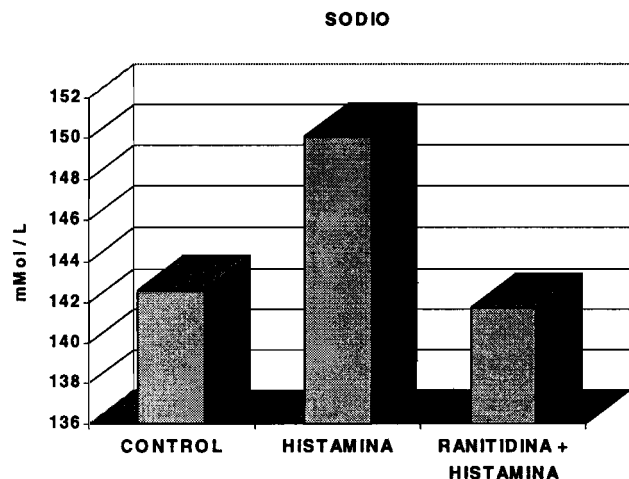


Figura 3. Concentración de sodio sérico en los diferentes tratamientos. Nivel de significancia 0.05 (ANOVA).

tración de sodio alcanzara los 150.1 mMol/L lo cual es significativo desde el punto de vista estadístico. Lo mismo sucedió para el cloro cuya concentración fue de 108.2 mMol/L.

Por otra parte, al ser administrada la ranitidina + histamina, la concentración de sodio fue de 141.7 mMol/L, la cual no es diferente estadísticamente con respecto al grupo control. El cloro llegó a una concentración de 107.8 mMol/L la cual fue diferente estadísticamente, con respecto al grupo control. (figuras 3 y 4)

DISCUSION

Los resultados nos señalan para proteínas y albúmina un decremento en sus concentraciones al aplicar histamina y ningún cambio al aplicar la ranitidina previa a la histamina. Esto nos hace suponer que la ranitidina efectivamente presenta una alta afinidad por el receptor histaminérgico H_2 , y por lo tanto, es posible que bloqueé la acción de la histamina, que en este caso, podría estar relacionada con los cambios en la permeabilidad vascular.

Se sabe que el incremento de la permeabilidad vascular, expresada principalmente por la extravasación de la albúmina, esta regulada por el receptor histaminérgico H_1 ⁹⁻¹⁵. Nuestros resultados apoyan la idea de que la ranitidina puede afectar esta regulación, o tal vez, que el receptor H_2 , también puede estar involucrado en los cambios de permeabilidad.

Los cambios en las concentraciones de proteínas totales, apoyan el argumento anterior, aunque para confirmar la participación del receptor H_2 , de-

ben introducirse otras variables a la investigación, como por ejemplo el bloqueo del receptor H_1 .

Analizando el efecto de la Ranitidina sobre la permeabilidad capilar a la albúmina y proteínas totales se pueden formular las siguientes preguntas: ¿Por qué la Ranitidina evita completamente la extravasación de albúmina plasmática hacia los espacios intersticiales? y ¿por qué en el caso de las proteínas totales dicho efecto bloqueador es sólo parcial? La respuesta puede estar en las dimensiones y composición química de las proteínas totales, así como en las vías de permeabilidad que intervienen en el proceso¹⁰.

Las alteraciones en las concentraciones de sodio y cloro, pueden deberse a respuestas a los cambios de albúmina plasmática, ya que la salida de esta proteína hacia el intersticio celular, provoca la salida de agua plasmática y en consecuencia, los electrolitos se concentran apareciendo en las determinaciones como incrementos¹¹. Es notable el comportamiento del cloro en el lote ranitidina + histamina. Lejos de regresar a una concentración normal, se mantuvo elevada su concentración, lo cual sugiere, que tal vez su control plasmático sea atribuido a factores hormonales^{14,15}.

CONCLUSIONES

Los resultados nos hacen concluir que la ranitidina ejerce un efecto inhibitor sobre los cambios en la permeabilidad vascular en rata, tal vez a través de un mecanismo de bloqueo del receptor histaminérgico H_2 , lo cual fundamenta la sospecha

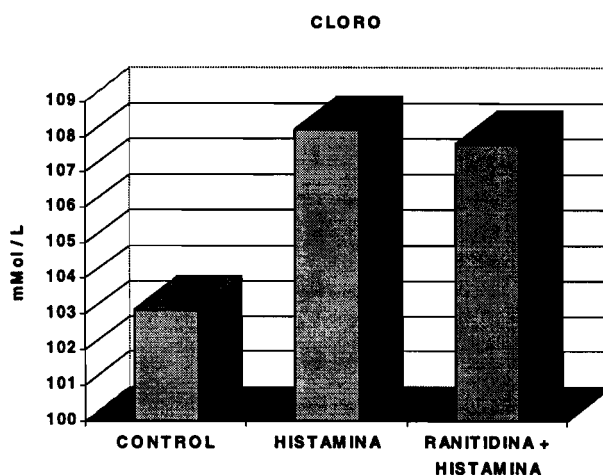


Figura 4. Concentración de cloro en los grupos experimentales. Los tratamientos aplicados mostraron diferencias significativas con relación al grupo control. Nivel de significancia 0.05 (ANOVA)

acerca de la posible participación de este receptor en procesos diferentes a los de inhibición de la secreción gástrica. También se concluye, que los cambios en la permeabilidad vascular en rata, involucran por lo menos a los receptores H_1 y H_2 en diferente grado de participación.

REFERENCIAS

1. Konturek SJ. Kinetics and duration of action of ranitidine on gastric secretion and its effect on pancreatic secretory n doudenal ulcer patients. *Scan J Gastroent.* 1981; 16 (suppl. 69): 91-97.
2. Brittain RT, Daly MJ. A review of the animal pharmacology of ranitidine: A new selective histamine H_2 -antagonist. *Scan J Gastroent.* 1981; 16 (suppl. 69): 1-8.
3. Alonso TJ, Rodríguez SL, Moreno PF. Alteraciones electrolíticas inducidas por histamina exógena en ratas. *Rev Mex Anest* 1997;20:35-37.
4. Richards DM, Brogden RN, Heel RC. Astemizol: A review of its pharmacodynamics properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1984;28:38-61.
5. Brittain RT, Daly MJ. A review of the animal pharmacology of ranitidine: A new selective histamine H_2 antagonist. *Scand J. Gastroent.* 1981;16 (suppl. 69): 1-8.
6. Easton AS, Fraser PA. Histamine both increases and decreases the permeability of cerebral venules of the anaesthetized rat. *J Physiol* 1993;467:40 .
7. Monreal L. Valores normales de los parámetros hematológicos y homeostáticos en el conejo. *Sangre.* 1993;38:365-369.
8. Daniel WW. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 1977, Limusa. México. pp. 155-242.
9. Akerstrom G, Lisander B. Antihistaminergic pretreatment prevents tissue extravasation of albumin from intra-abdominal trauma in rats.
10. Moreno PF. Identificación de receptores histaminérgicos involucrados en la permeabilidad vascular en rata. Tesis licenciatura Biología, 1996. ENEPI. UNAM.
11. Maxwell J, Kleeman's R. Clinical disorders in fluid and electrolyte metabolism. McGraw-Hill. Fifth edition. USA 1994. pp 5-13.
12. Mtsmoto T, Kanaide H. Histamine anitirates H_1 -receptors to induce cytosolic free calcium transients in cultured vascular smooth muscle cell, from rat aorta. *Biochem Biophy Res Commun* 1986; 135:172.177.
13. Villalobos RM, Garcia SA. Histaminergic activation stimulates phosphatidylinos labelling in rabbit aorta. *Eur J Pharmacol* 1983;90: 457-459.
14. Grega GJ, Adamsky SV. Effect of local mast cell degranulation on vascular permeability to macromolecules. *Microcirc Endoth Lymphatics* 1991;7:267-291.
15. Rotresen D, Gallin IJ. Histamine type I receptor occupancy increases endothelial cytosolic calcium, reduces F-actin and promotes albumin diffusion across cultured endothelial monolayers. *J Cell Biol* 1986;103:2379-2387.