

Acción de la domperidona sobre la inhibición de la secreción gástrica provocada por la dopamina

M. Diago, J. M. Rodrigo, S. Aliño, M. A. Serra, L. Aparisi, J. Guix, M. Bixquert, J. A. Del Olmo, A. Wassel y J. Bel

Cátedra de Patología Médica B
Hospital Clínico Universitario
Facultad de Medicina
Valencia-10

(Recibido el 30 de septiembre de 1981)

M. DIAGO, J. M. RODRIGO, S. ALIÑO, M. A. SERRA, L. APARISI, J. GUIX, M. BIXQUERT, J. A. DEL OLMO, A. WASSEL y J. BEL. *Effect of Domperidone on the Inhibitory Action of Dopamine on Gastric Secretion*. Rev. esp. Fisiol., 39, 203-210. 1983.

The inhibitory action of dopamine on basal gastric secretion and that stimulated by pentagastrin with previous administration of domperidone in 26 male patients, between 18 and 48 years of age, suffering duodenal ulcer has been studied.

The administration of domperidone (0.25 mg/kg) produces a significant reduction of the inhibitory action of dopamine on basal gastric secretion and that stimulated by pentagastrin at dose 0.15 μ g/kg/h. Besides dopamine shows a minor, non significant, inhibitory action on acid gastric secretion stimulated by maximal doses of pentagastrin, while showing no differences against the group without administration of domperidone.

La acción inhibidora de la dopamina sobre la secreción ácida gástrica basal y la estimulada por pentagastrina ha sido demostrada en los últimos años. VALENZUELA y GROSSMAN observaron que la dopamina tenía una acción inhibidora de la secreción gástrica estimulada por pentagastrina en el perro (14), y poco después (15) demostraron que la dopamina tenía una acción inhibidora dosis-dependiente sobre la secreción ácida gástrica estimulada por pentagastrina a dosis submáximas, siendo este efecto inhibido parcialmente con la administración previa de

haloperidol. CALDARA *et al.* (3) realizaron un experimento similar, encontrando que la dopamina disminuía la secreción ácida gástrica estimulada por pentagastrina a dosis de 1,5 μ g/kg/h y que la administración previa de metoclopramida abolía este efecto. A la vista de estos resultados sugirieron que la dopamina, probablemente, ejercía su acción inhibidora de la secreción ácida gástrica sobre receptores dopaminérgicos específicos. Hecho demostrado en esófago mediando en la relajación del esfínter inferior esofágico (5, 17), en estómago produciendo una relajación

gástrica (16) y, en páncreas, donde ha mostrado diversos efectos sobre su secreción (9, 14).

En estudios previos hemos encontrado que la dopamina provoca una disminución de la secreción gástrica basal, de la estimulada por pentagastrina y de la estimulada por histamina (6, 7). En este trabajo se estudia la acción de la dopamina sobre la secreción ácida gástrica, en pacientes ulcerosos duodenales con administración previa de domperidona, con objeto de aclarar la posible existencia de receptores dopaminérgicos específicos sobre los que pueda ejercer su acción antisecretora.

Material y métodos

Se ha realizado este estudio con 26 pacientes varones, de edad comprendida entre 18 y 48 años, diagnosticados de úlcera duodenal atendiendo a criterios clínicos, radiológicos y/o endoscópicos.

En todos los casos, con el paciente en ayunas durante 12 horas y tras explicarle en qué consistía la prueba, se procedió a colocarle una sonda nasogástrica radiopaca cuya correcta posición se comprobó radioscópicamente. Se colocó al paciente en decúbito supino y se vació el contenido gástrico mediante aspiración manual con jeringa.

En el grupo A (6 pacientes) se estudian los efectos de la dopamina sobre la secreción gástrica basal. En cada paciente se recogió la secreción gástrica basal durante 12 períodos de 15 min. De los períodos 5.º al 8.º se perfundió dopamina (5 µg/kg/m i.v.). En cada período se anotó el volumen del jugo gástrico recogido y la concentración de hidrogeniones que se determina por titulación a pH de 7,4 con NaOH 0,1 N, lo que permitió calcular el débito clorhídrico en cada período.

En el grupo A₁ (5 pacientes) se realiza idéntico experimento que en el grupo A, pero con administración de domperidone (0,25 mg/kg i.v.) en dosis única, 30 mi-

nutos antes del inicio de la perfusión de dopamina.

En el grupo B (5 pacientes) se estudian los efectos de la dopamina sobre la secreción gástrica estimulada por pentagastrina, 0,15 µg/kg/h, dosis con la que se alcanza la mitad de la respuesta secretora máxima (13). En cada paciente, tras recoger la secreción gástrica basal por un período de 30 min, se inició una perfusión (i.v.) de pentagastrina (0,15 µg/kg/h) durante 130 min. A los 40 min de su comienzo, momento en el que ha quedado plenamente establecida la meseta secretora (11), se administra durante 3 períodos sucesivos de 30 min una perfusión continua de dopamina (2,5, 5 y 7,5 µg/kg/m). Se calculan los flujos de jugo gástrico y los débitos medios de cada período con los valores obtenidos en los 20 minutos finales de cada período y como valor de concentración clorhídrica de cada período tomamos la más alta de cada período de 10 minutos.

En el grupo B₁ (5 pacientes) se realiza idéntico estudio al grupo anterior pero administrando domperidona (0,25 mg/kg i.v.) 30 min antes del inicio de la perfusión de dopamina. Se comparan los porcentajes de secreción obtenidos con la administración de dopamina en este grupo con los del grupo control B.

En el grupo C (5 pacientes) se estudian los efectos de la dopamina sobre la secreción ácida gástrica estimulada por pentagastrina, 1,2 µg/kg/h, dosis con la que se alcanza la meseta secretora máxima, realizando idéntica experiencia y cálculos que en el grupo B. En los pacientes del grupo C se realiza un segundo estudio idéntico al anterior pero con administración de domperidona 0,25 mg/kg i.v. 30 min antes del comienzo de la perfusión de dopamina. Se comparan los porcentajes de secreción obtenidos con la administración de dopamina en ambos estudios.

Los resultados fueron sometidos a análisis estadístico mediante el test t de Stu-

dent considerando como significativos los valores de p menores de 0,05.

Resultados

En la figura 1 se representan los valores de secreción ácida gástrica basal cada 15 minutos, en el grupo control (A) y en el que se administró domperidona (A₁) a

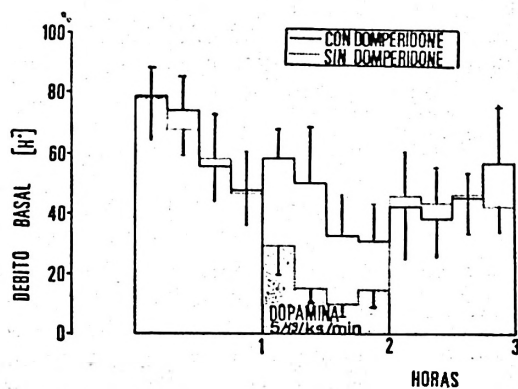


Fig. 1. Secreción ácida gástrica basal (%) en el grupo control y en el que administramos previamente domperidona. Calculados en cada caso adjudicando el valor 100 en cada paciente a la mayor secreción gástrica de 15 min y determinado el valor medio $\pm$ s.e.m. de cada período de 15 min en cada grupo de pacientes.

lo largo de las 3 horas que dura el experimento. En el grupo A se observa una importante inhibición de la secreción ácida por acción de la dopamina, volviendo a sus niveles iniciales al cesar su administración. Sin embargo, en el grupo A₁, en que se administró domperidona al inicio del experimento, sólo se observa una ligera inhibición de la secreción en los 30 min finales del período en que se administró la dopamina. En la tabla I se expresan los débitos ácidos obtenidos en las 3 horas en ambos estudios, encontrando una disminución significativa de la secreción ácida con la administración de dopamina en el grupo A, en tanto que en el A₁ la disminución en el débito ácido en la segunda hora respecto de la primera no es significativa.

En la tabla II se recogen los valores medios de débito clorhídrico en los grupos en que la secreción gástrica fue estimulada por pentagastrina a dosis de 0,15 μ g/kg/h (B y B₁). Se observa en el grupo control que la dopamina provoca una disminución significativa dosis-dependiente de la secreción ácida gástrica estimulada por pentagastrina, disminución que se debe tanto a una reducción del flujo de jugo gástrico como de las concentraciones clorhídricas. En el estudio en que se administró domperidona previa-

Tabla I. Secreción ácida, volumen de jugo gástrico y concentraciones clorhídricas basales en el grupo A (control) y en el A₁ (con administración previa de domperidona). Valores medios $\pm$ S.E.M.

Grupo		1.ª hora	2.ª hora (Dopamina)	3.ª hora
A (control)	Secreción ácida (mEq ClH/h)	4,96 $\pm$ 1,00	1,8 $\pm$ 0,86 *	3,61 $\pm$ 1,18
	Flujo (ml/h)	122,8 $\pm$ 13,8	66,5 $\pm$ 19,1 *	113,3 $\pm$ 11,5
	Concentración máxima (mEq/l)	50,6 $\pm$ 15,7	38 $\pm$ 12	40,3 $\pm$ 26,3
A ₁ (domperidona)	Secreción ácida	6,8 $\pm$ 1,9	4,2 $\pm$ 1,5	4,7 $\pm$ 1,7
	Flujo	149,6 $\pm$ 30,3	122,6 $\pm$ 17,6	137,8 $\pm$ 32,4
	Concentración máxima	54,8 $\pm$ 9,7	36,8 $\pm$ 11,6	42,8 $\pm$ 9,0

* Diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto de los valores de la 1.ª hora.

Tabla II. *Secreción ácida, flujo de jugo gástrico y concentración clorhídrica en los grupos B (control) y B₁ (con administración previa de domperidona).*
Valores medios $\pm$ S.E.M.

Grupo		Pentagastrina 0,15 μ g/kg/h			
		Meseta secretora	Dopamina μ g/kg/m		
			2,5	5	7,5
B (control)	Secreción ácida (mEq/10 min)	4,49 $\pm$ 0,45	3,83 $\pm$ 0,60	1,95 $\pm$ 0,09 *	1,00 $\pm$ 0,17 *
	Flujo (ml/10 min)	44,6 $\pm$ 5,5	41,1 $\pm$ 6,6	33,9 $\pm$ 4,9	18,5 $\pm$ 1,5 *
	Concentración máxima (mEq/l)	100,8 $\pm$ 6	104,4 $\pm$ 9,8	89,6 $\pm$ 7,2	70,4 $\pm$ 10,7 *
B ₁ (domperidona)	Secreción ácida	5,37 $\pm$ 40	4,64 $\pm$ 0,88	3,76 $\pm$ 0,41	3,23 $\pm$ 0,68
	Flujo	52,4 $\pm$ 7,7	43,7 $\pm$ 5,4	37 $\pm$ 2	31,6 $\pm$ 3,1 *
	Concentración máxima	102,4 $\pm$ 128	107,2 $\pm$ 13,8	110,4 $\pm$ 13,1	103,2 $\pm$ 11,9

* Diferencias significativas respecto del período en que se administró pentagastrina sola ($p < 0,05$).

mente a la perfusión de dopamina, se observa que ésta produce una disminución no significativa del débito ácido (tabla II). En la figura 2 se representan ambos estudios expresando en porcentajes los débitos clorhídricos obtenidos en los períodos en que se administró pentagastrina sola. Se observa una menor inhibición de la secreción ácida por acción de la dopamina cuando se administra domperidona.

En la tabla III vienen recogidos los valores medios de débito CIH en los grupos en que la secreción gástrica fue estimulada por pentagastrinas (1,2 μ g/kg/h). En el grupo control se aprecia que la dopamina produce una disminución significativa dosis-dependiente de la secreción ácida gástrica estimulada por pentagastrina, disminución que es debida a una reducción del flujo de jugo gástrico sin

Tabla III. *Secreción ácida, flujo de jugo gástrico y concentración clorhídrica en el grupo C (control) y C₁ (con administración previa de domperidona).*
Valores medios $\pm$ S.E.M.

Grupo		Pentagastrina 1,2 μ g/kg/h			
		Meseta secretora	Dopamina μ g/kg/h		
			2,5	5	7,5
C (control)	Secreción ácida (mEq/10 min)	8,54 $\pm$ 0,80	7,17 $\pm$ 0,58	4,49 $\pm$ 0,87**	3,92 $\pm$ 0,58**
	Flujo (ml/10 min)	68,8 $\pm$ 11,6	56,2 $\pm$ 2,9	37,4 $\pm$ 6,5**	36 $\pm$ 3,9**
	Concentración máxima (mEq/l)	127,6 $\pm$ 4,5	130,4 $\pm$ 5,5	124 $\pm$ 7	115,2 $\pm$ 7,5
C ₁ (domperidona)	Secreción ácida	8,47 $\pm$ 1,04	6,81 $\pm$ 0,34	5,24 $\pm$ 0,72*	4,74 $\pm$ 0,53*
	Flujo	69,4 $\pm$ 5,4	57 $\pm$ 2,8	43 $\pm$ 4,5	40,6 $\pm$ 4,7
	Concentración máxima	124,8 $\pm$ 6,3	127,6 $\pm$ 6,5	126 $\pm$ 6,8	123,6 $\pm$ 6,3

Diferencias significativas respecto del período en que se administró pentagastrina sola: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

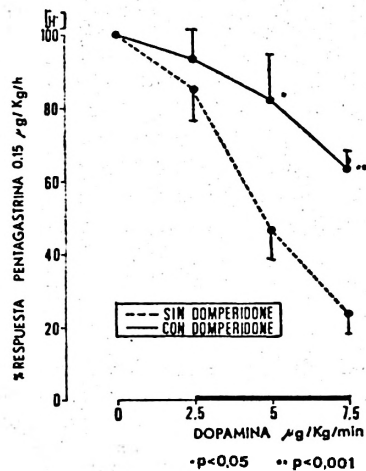


Fig. 2. Porcentajes medios de la secreción clorhídrica obtenidos con la perfusión de dosis crecientes de dopamina, respecto de la meseta secretora alcanzada con pentagastrina (0,15 µg/kg/h) en el grupo control y con administración previa de domperidona (0,25 mg/kg).

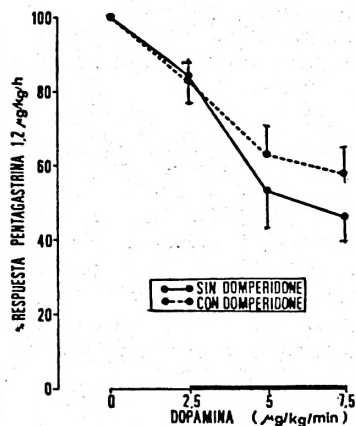


Fig. 3. Porcentajes medios de la secreción clorhídrica obtenidos con la perfusión de dosis crecientes de dopamina, respecto de la meseta secretora alcanzada con pentagastrina (1,2 µg/kg/h) con y sin administración previa de domperidona.

que se observe variación en las concentraciones clorhídricas. Cuando se administra domperidona previamente a la per-

fusión de dopamina (C_1), ésta también provoca una disminución dosis-dependiente del débito ácido, que si bien es menos intensa que en el grupo control, no muestra diferencias significativas entre ambos estudios (fig. 3).

Discusión

De acuerdo con diversos autores (3, 14, 15), en nuestro trabajo se encuentra que la dopamina provoca una importante inhibición de la secreción ácido gástrica basal y de la estimulada por pentagastrina.

La acción inhibitoria de la dopamina sobre la secreción ácida gástrica basal fue señalada por CALDARA *et al.* (3) observando que la administración previa de metoclopramida revertía este efecto inhibitor. En el presente trabajo se señala una marcada inhibición de la secreción gástrica basal por acción de la dopamina y la administración de domperidona previamente a la perfusión de dopamina reduce de manera notable este efecto.

VALENZUELA *et al.* (15) observaron que la dopamina disminuía significativamente la secreción ácida gástrica estimulada por dosis submáximas de pentagastrina, siendo el efecto parcialmente bloqueado por la administración previa de haloperidol. En nuestro estudio se aprecia que la dopamina produce una inhibición dosis-dependiente de la secreción ácida gástrica estimulada por dosis submáximas de pentagastrina, siendo reducida significativamente la inhibición por la administración previa de domperidona.

CALDARA *et al.* (3) encontraron que la dopamina a dosis de 4 µg/kg/m disminuía la secreción ácida gástrica estimulada por dosis máximas de pentagastrina, siendo este efecto revertido por la administración previa de metoclopramida. En nuestro estudio se observa que la dopamina produce una disminución de tipo dosis-dependiente de la secreción gástrica estimulada por dosis máximas de pentagastrina

sin que la administración de domperidona disminuya de forma significativa el efecto inhibitor de la dopamina.

Todos estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la acción de la dopamina sobre la secreción ácida gástrica es ejercida sobre receptores dopaminérgicos específicos ya que la administración previa de un conocido bloqueante dopaminérgico en otros territorios —domperidona— disminuye en mayor o menor grado la acción inhibitor de la dopamina.

Diversos autores han señalado que los agonistas α -adrenérgicos tienen una acción inhibitor de la secreción gástrica, probablemente por restricción del flujo sanguíneo de la mucosa (10) y, dado que la dopamina es un precursor de la noradrenalina, cabría la posibilidad de que su acción fuese ejercida por su transformación en noradrenalina; sin embargo, la existencia de receptores dopaminérgicos específicos va en contra de esta hipótesis.

Un hecho a aclarar es el lugar de actuación de la dopamina y por tanto de la ubicación de los receptores dopaminérgicos, que podría estar a nivel de sistema nervioso central, mediada vagalmente, o a nivel periférico. Hechos diversos, como el que la dopamina atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica (12) y el que en la mucosa gástrica existan células almacenadoras de dopamina con una función no aclarada (1, 8) apuntan una probable acción de la dopamina a nivel periférico. Se ha encontrado (13) que la cinética de la inhibición por dopamina de la secreción gástrica estimulada por pentagastrina es similar a las de tipo competitivo; sin embargo, no parece probable que la dopamina actúe bloqueando el receptor gástrico dadas las diferentes estructuras de dopamina y gastrina, y que los bloqueantes dopaminérgicos de acción periférica no estimulan la secreción gástrica, ni modifican los niveles de gastrina (2, 4).

En cualquier caso, son necesarios estudios posteriores encaminados a demostrar

o no la existencia de una serie de agonistas y antagonistas dopaminérgicos con una relación de potencia similar en dos territorios diferentes y que podrían confirmar la supuesta existencia de estos receptores dopaminérgicos sobre los que la dopamina podría ejercer su acción inhibitor de la secreción ácida gástrica.

Resumen

Se estudia la acción inhibitor de la dopamina sobre la secreción gástrica basal y sobre la estimulada por pentagastrina con administración previa de domperidona, en 26 pacientes varones de edad comprendida entre 18 y 48 años afectados de úlcera duodenal.

La administración de domperidona (0,25 mg/kg) reduce significativamente la acción inhibitor, de la dopamina sobre la secreción gástrica basal y sobre la estimulada con pentagastrina a dosis de 0,15 μ g/kg/h. Asimismo la dopamina muestra una menor acción inhibitor —no significativa— sobre la secreción ácida gástrica estimulada por dosis máximas de pentagastrina, pero sin que existan diferencias respecto del grupo en que no se administró domperidona.

Bibliografía

1. AHONEN, A. y PENTTILA, A.: *Experientia*, 30, 1460-1462, 1974.
2. BROKAERT, A.: *Postgraduate Med. J.* (Supplement), 55, 11-14, 1979.
3. CALDARA, R., FERRARI, C., ROMUSSI, M., BIERTI, L., GANDINI, S. y CURTARELLI, G.: *Gut*, 19, 724-728, 1974.
4. CONELL, A. M. y GEORGE, J. D.: *Gut*, 10, 678-680, 1969.
5. DE CARLE, D. J. y CHRISTENSEN, J.: *Gastroenterology*, 76, 1019-1022, 1976.
6. DIAGO, M.: Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. 1981.
7. DIAGO, M., RODRIGO, J. M., ALIÑO, S., SERRA, M. A., BIXQUERT, M., APARISI, L., GUIX, J., DEL OLMO, J. A., WASSEL, A. y BEL, J.: *Gastroent. hepatol.*, 5, 131-135, 1982.
8. HAKANSON, R. y OWMAN, C.: *Biochem. Pharmacol.*, 15, 489-499, 1966.

9. HASHIMOTO, K., SATOH, S. y TAKEUCHI, O.: *Br. J. Pharmacol.*, **43**, 739-746, 1971.
10. HOLTON, P.: En «Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion». (Holton, P., ed.). Pergamon Press. Londres, 1973, pp. 287-316.
11. MULTICENTRE PILOT STUDY: *Lancet*, **1**, 341-343, 1969.
12. OLDENDORF, W. H.: *Am. J. Physiol.*, **221**, 1629-1639, 1966.
13. RODRIGO, J. M., DIAGO, M., ALIÑO, S., SERRA, M. A., BIXQUERT, M., APARISI, L., DEL OLMO, J. A., GUIX, J., WASSEL, A. y BEL, J.: *Gastroent. hepatol.*, **5**, 195-199, 1982.
14. VALENZUELA, J. E. y GROSSMAN, M. I.: *Clin. Res.*, **24**, 29, 1976.
15. VALENZUELA, J. E., DEFILIPPI, C., DÍAZ, G., NAVIA, E. y MERINO, Y.: *Gastroenterology*, **76**, 323-326, 1979.
16. VALENZUELA, J. E.: *Gastroenterology*, **71**, 1019-1022, 1976.
17. VALENZUELA, J. E., LENZER, M. y PANTOJA, J. L.: *Gastroenterology*, **74**, 1030, 1978.

