

**"EFECTOS HISTOLOGICOS DE LA DOPAMINA EN EL EPITELIO
DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO SOMETIDO
A ISQUEMIA."**

(Estudio experimental prospectivo en 40 ratas raza
Sprague-Dawley en la sección de cirugía experimental
del Departamento de Cirugía del Hospital General San
Juan de Dios en el período de Junio - Agosto de 1985.)

ERICK FERNANDO HORJALES AVALOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

***“EFECTOS HISTOLOGICOS DE LA DOPAMINA EN EL EPITELIO
DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO SOMETIDO
A ISQUEMIA.”***

***(Estudio experimental prospectivo en 40 ratas raza
Sprague-Dawley en la sección de cirugía experimental
del Departamento de Cirugía del Hospital General San
Juan de Dios en el periodo de Junio - Agosto de 1985.)***

TESIS

Presentada
a la
Honorable Junta Directiva
de la
Facultad de Ciencias Medicas
de la
Universidad de San Carlos
de Guatemala

POR

ERICK FERNANDO HORJALES AVALOS

En el Acto de su Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, OCTUBRE DE 1,985

CONTENIDO

	Página
INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
JUSTIFICACION	5
OBJETIVOS	7
REVISION BIBLIOGRAFICA	9
HIPOTESIS	31
PRESENTACION DE RESULTADOS	33
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	35
CONCLUSIONES	39
RECOMENDACIONES	41
RESUMEN	43
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45

"INTRODUCCION"

Existen situaciones patológicas que comprometen el riego sanguíneo intestinal, causando lo que se conoce como isquemia intestinal. (1) (5, 13, 15, 19)

Aunque la isquemia intestinal constituye una entidad poco frecuente en la práctica médica, cuando se presenta, origina por lo general verdaderos problemas para el facultativo tratante.

La presente investigación tiene como objetivo principal: Reconocer al microscopio la mucosa normal sometida a esquemia y las modificaciones de recuperación microscópicas inducidas por la Dopamina que tiene la particularidad de causar vasodilatación con aumento de flujo sanguíneo en condiciones de isquemia, lo que se traduciría en una mejoría histológica a nivel de esta mucosa dañada por la isquemia.

La metodología que se usó, consistió en causar isquemia intestinal de dos horas de duración a un grupo de animales y además infundir Dopamina a nivel sistémico a tres diferentes dosis 6, 12 y 50 microgramos por kilo por minuto, tomando biopsia de los tejidos intestinales isquémicos y bajo infusión de Dopamina.

El estudio se realizó durante los meses de Junio, Julio y Agosto de 1985, con un total de cuarenta animales de laboratorio (ratas) sobre los cuales se experimentó, en la sección de cirugía experimental del Departamento de Cirugía del Hospital General San Juan de Dios. El procesamiento histológico de los tejidos obtenidos por biopsia se realizó en el Departamento de patología del mencionado hospital.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Los procesos que comprometen el riego sanguíneo a nivel intestinal son conocidos como situaciones de isquemia en la practica general. La pared del intestino delgado, histológicamente está compuesta de afuera hacia adentro por: Serosa, muscular, submucosa y mucosa. Esta última conteniendo epitelio y lámina propia y musculosis mucosae. (8)

De todas las estructuras anteriores, la más vascularizada é irrigada es la mucosa, dado a que a este nivel se producen los fenómenos activos de desintegración y absorción de los distintos componentes de las sustancias nutritivas para el cuerpo humano. En una situación de déficit agudo de riego arterial (Isquemia), es la mucosa y sus componentes que primero sufre daño estructural a nivel histológico, como lo demuestran estudios experimentales en ratas, en las cuales se han observado una desintegración total de la mucosa a las tres horas de isquemia intestinal aguda. (13, 15, 16)

En el ser humano para que se de el fenómeno anterior, el tiempo varía dependiendo del ramo arterial ocluido, así como de la naturaleza de la lesión. En general, los cuadros de isquemia intestinal aguda en el ser humano finalizan con la resección operatoria del segmento necrótico. Lo anterior conlleva a investigar una droga capaz de tener efecto vasodilatador con aumento de flujo sanguíneo a nivel mesentérico en condiciones de isquemia. El resultado: DOPAMINA.

Esta droga se introdujo hace siete u ocho años --para ser usada en clínica-- en base a experimentos realizados en animales de laboratorio (ratas) en los cuales quedó demostrado que bajo condiciones de isquemia a nivel de intestino delgado, la droga se caracteriza por provocar vasodilatación con aumento de flujo sanguíneo dependiente de la dosis al organismo isquémico, situación mediada por estimulación directa de receptores adrenérgicos Beta-2. Este efecto vasodilatador con aumento de flujo sanguíneo en condiciones de isquemia intestinal, se traduciría en una mejoría a nivel de la histología de la mucosa.

En seres humanos sería muy difícil, sino imposible el investigar este efecto histológico de la Dopamina en la mucosa intestinal isquémica. Sin embargo lo anterior si puede ser investigado en animales de laboratorio, para lo cual se utilizarán ratas y se producirá patología experimental de la siguiente manera:

Se tendrá un grupo control de animales a los cuales se les producirá isquemia intestinal por dos horas, tomando biopsia al inicio y al final del periodo isquémico, las cuales nos proporcionarán las características histológicas cualitativas de la mucosa normal y en condiciones de isquemia.

Se someterán tres grupos de animales a isquemia intestinal de igual tiempo que en los anteriores y además infusión de Dopamina a 6, 12 y 50 microgramos por kilogramo de peso por minuto, más reposición volumétrica a razón de 8 cc por kilogramo por hora, durante dos horas. Hay necesidad de infundir volumen, sino el efecto vasodilatador a nivel intestinal en condiciones de isquemia será muy leve y de allí causar variación en el estudio. Se tomará biopsia intestinal al final del periodo isquémico y bajo infusión de Dopamina a las dosis antes mencionadas. Lo anterior nos proporcionará la histología cualitativa de la mucosa sometida a isquemia y bajo infusión de Dopamina.

"JUSTIFICACION"

En la práctica médica general, cuadros de isquemia intestinal aguda, se manejan quirúrgicamente hasta que se presenta la necrosis intestinal. Se investigó una droga capaz de tener efecto vasodilatador a nivel mesentérico con aumento de flujo sanguíneo en condiciones de isquemia.

El resultado: DOPAMINA.

En seres humanos, las condiciones que se requieren para realizar la presente investigación sería muy difícil que sedieran. Sin embargo, en animales de laboratorio (ratas), si se pueden dar estas condiciones, para investigar el comportamiento histológico cualitativo de la mucosa del intestino delgado sometida a isquemia a diferentes dosis de infusión de Dopamina.

La presente investigación, daría inicio a ulteriores investigaciones en animales de laboratorio, para luego en un futuro ser extrapolados los datos en el protocolo de manejo del paciente con un proceso isquémico intestinal agudo.

"OBJETIVOS"

Reconocer al microscopio los cambios histológicos de la mucosa intestinal normal sometida a isquemia y las modificaciones de recuperación microscópicas inducidas - por el uso de Dopamina.

"REVISION DE LITERATURA"

ASPECTOS ANATOMICOS DEL INTESTINO DELGADO.

El intestino delgado, es la porción del tubo digestivo comprendida entre la válvula pilórica y la válvula ileocecal. De forma más ó menos cilíndrica cuando está lleno es aplanado cuando se halla vacío. Se distingue en él una porción relativamente fija, el duodeno, y otra porción móvil, el yeyuno ileon. A partir de la segunda porción del duodeno, el intestino delgado presenta en su interior repliegues transversales que constituyen las válvulas conniventes. Por toda la mucosa se hallan vellosidades filiformes cortas, distribuidas en toda la configuración interior. Describe en su trayecto múltiples flexuosidades llamadas asas intestinales, que tienen la forma de U, con sus ramas más o menos paralelas en contacto una con la otra. (14)

VASOS Y NERVIOS DEL INTESTINO DELGADO.

Recibe el intestino delgado sangre de la mesentérica superior, rama directa de la aorta abdominal, que también suministra ramas al duodeno. La mesentérica superior luego de introducida al mesentérico, forma arcos anastomóticos de los cuales el último arco suministra arteriolas que se distribuyen por las caras del intestino. Las venas formando satélites de las arterias, forman tres troncos; vena meseraica mayor, vena meseraica menor y vena porta, las cuales forman la vena porta. Inervación dada por plexo mientérico de Auerbach y de Meissner, los cuales responde a las necesidades de fisiología en distintas situaciones. (14)

HISTOLOGIA DEL INTESTINO DELGADO

La pared del tubo digestivo está formada de cuatro capas Principales:
Mucosa, Submucosa, Muscular externa, Serosa. (8, 14)

MUCOSA

Está formada por tres estructuras: 1. Revestimiento epitelial,
2. Lámina propia, 3. Muscularis mucosa.

REVESTIMIENTO EPITELIAL.

El tipo de epitelio varía según la función que corresponde a cada parte del tubo digestivo. En algunos lugares es, ante todo protector; en otros absorbe, en otros secreta. En la mayor parte del tubo digestivo las células epiteliales de revestimiento no proporcionan todas las secreciones necesarias. Para complementarlas hay muchas glándulas. Las más de estas son cortas y se extienden hacia afuera, alcanzando solamente la muscularis mucosa; por tanto, están contenidas en su totalidad en la lámina propia de la mucosa. (8)

LAMINA PROPIA.

Se describe como tejido conectivo laxo ordinario de tendencia linfática. Las funciones de la lámina propia son muchas. Para soporte del epitelio y unirlo con la muscularis mucosa contiene fibras colágenas, fibras reticulares y, en algunos lugares fibras elásticas. El tejido linfático que se encuentra debajo de las superficies epiteliales es no capsulado y actúa como una segunda línea de defensa contra bacterias u otros gérmenes. La lámina propia lleva capilares tanto linfáticos como sanguíneos hasta cerca de la superficie epitelial, sobre todo en las pequeñas vellosidades digitiformes que se proyectan en la luz del intestino delgado. (8)

MUSCULARIS MUCOSA.

Esta capa es la más externa de la mucosa. Está formada por dos estratos delgados de fibras musculares lisas acompañadas de una cantidad variable de tejido elástico. (8)

SUBMUCOSA

Esta capa une la mucosa a la capa muscular externa. Está constituida por un tipo laxo y elástico de tejido conectivo. Alberga plexos de grandes vasos sanguíneos. La elasticidad de la submucosa le permite constituir los núcleos de los pliegues de mucosa que se observan en diferentes partes del tubo digestivo. En la submucosa hay un plexo de fibras nerviosas con algunas células ganglionares: Plexo de Meissner. (8)

MUSCULAR EXTERNA.

Está conformada por músculo liso dispuesto en dos planos: El más interno corre circularmente a todo lo largo del intestino. El plano externo está dispuesto longitudinalmente en el intestino. (3)

SEROSA Ó ADVENTICIA.

Formada de tejido areolar, recubierto de una sola capa de células mesoteliales planas en las partes del tubo digestivo mantenidas libres en suspensión por mesentérico. (8)

"ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL INTESTINO DELGADO"

FUNCIÓN ABSORTIVA DEL INTESTINO DELGADO.

El revestimiento mucoso del intestino delgado es uno de los órganos más notables del organismo. Secreta diversas hormonas que contribuyen a regular la secreción del páncreas y la del propio intestino, y las contracciones de la vesícula biliar y de las vellosidades intestinales. Durante la absorción, las células de la mucosa realizan diferentes funciones hidrolíticas y sintéticas sobre las sustancias alimentarias que pasan por ellas, modificando en gran medida el carácter del material absorbido.

Aun mientras están produciendo sus propias secreciones, las células epiteliales están transfiriendo agua y sustancias en solución desde la luz del intestino hacia el líquido intersticial para ser captadas por la sangre. Esta actividad es altamente selectiva y con frecuencia requiere un gasto de energía considerable. Es probable que en ningún otro sitio, quizás con excepción del hígado, un único tejido realice una variedad tan grande de funciones. (4)

El objetivo final de la digestión es la absorción. Sólo después que los productos de la digestión han pasado por el revestimiento epitelial del tracto digestivo y penetrado en la corriente sanguínea son capaces de servir a sus fines de proporcionar nutrición para las células de los tejidos del cuerpo. (9)

La absorción de los productos digestivos tiene lugar casi por completo en la parte superior del intestino delgado.

Si bien el estómago es capaz de absorber pequeñas cantidades de agua y de ciertas sustancias alimenticias, sobre todo glucosa, y algunas sustancias extrañas como el alcohol, la absorción es insignificante. Aún cuando la absorción de los nutrientes se produce sobre todo en el intestino delgado, el agua y las sales, son absorbidas en grandes cantidades en el intestino grueso. El revestimiento mucoso del intestino delgado está admirablemente adaptado para su función de absorción. Se estima

que la presencia de las vellosidades produce un aumento de siete a ocho veces mayor en el área superficial de la membrana mucosa del intestino. (4, 7, 9)

FLUJO SANGUÍNEO A TRAVÉS DE LOS VASOS INTESTINALES.

La sangre que riega el tubo gastrointestinal está dada principalmente por mecanismos reguladores locales. El riego sanguíneo para la mucosa y submucosa, está controlado separadamente del riego sanguíneo para la musculatura. Cuando aumenta la secreción glandular, aumenta el riego sanguíneo para la mucosa y submucosa. Análogamente, cuando aumenta la actividad motora del intestino, aumenta el riego sanguíneo de la capa muscular. (6)

Se sabe que al disminuir la disponibilidad de oxígeno para el intestino, aumenta el riego sanguíneo local, de la misma manera como ocurre en cualquier otra parte del cuerpo; la regulación local del riego sanguíneo del intestino pudiera depender totalmente de los cambios de intensidad metabólica. (7)

RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA Y BETA.

A nivel de músculo liso vascular, existen dos clases de receptores adrenérgicos: Alfa y Beta. Sus acciones fisiológicas, son las siguientes:

Receptores Alfa: Producen vasoconstricción, lo que conlleva a disminución del flujo sanguíneo local. (4)

Receptores Beta-1: Situados a nivel del corazón causan, taquicardia, aumento de velocidad de conducción y de la contractilidad.

Receptores B-2: Situados en distintas partes del lecho vascular, causan vasodilatación con aumento de flujo sanguíneo a nivel local.

A nivel intestinal existen receptores Alfa y Beta-2 mediando las acciones antes mencionadas. Estos receptores cumplen su función cuando son estimulados por impulsos nerviosos ó sustancias como veremos más adelante. Estos receptores forman parte de las células blanco, dado a que la desnervación ni impide las respuestas a las catecolaminas circulantes. (4, 18, 20)

"ENFERMEDAD INTestinal ISQUEMICA"

DEFINICION.

Al proceso de déficit agudo o crónico de riego vascular es conocido como situación de isquemia. A nivel intestinal, es la circulación mesentérica y su patología la que conlleva desde el inicio de los eventos (isquemia) hasta la finalización de los mismos (necrosis intestinal). En nuestro caso particular se hará mención de causas agudas de déficit vascular mesentérico. (17)

ENFERMEDAD VASCULAR MESENTERICA.

La enfermedad vascular mesentérica no es una entidad sola, incluye los siguientes síndromes: 1) Oclusión completa o estenosis de arterias mesentéricas por émbolos, trombos o enfermedades obliterantes; 2) Trombosis de venas mesentéricas (porta); 3) Obstrucción extraluminal de arterias mesentéricas por aneurismas aórticos, ó aneurismas disecantes, bandas de tejido fibroso o tumores; 4) Aneurismas de arterias esplácnicas; y 5) Daño traumático a los vasos viscerales. Enfermedad intestinal debido a compromiso de riego sanguíneo relativamente es no común cuando se compara con obstrucción de vasos mesentéricos por bandas adhesivas, hernia estrangulada o vólvulos intestinal. (1)

La oclusión de arterias mesentéricas puede ser aguda y completa (como aquellas debidas a trombo o émbolo) gradual y parcial (como on(como aquellas debidas a enfermedad arterial obliterativa). En el origen de la arteria mesentérica superior ó cerca de su desvío hacia las ramas cólicas, es el sitio usual de obstrucción aguda de riego vascular.

a oclusión completa de la arteria mesentérica inferior, produce síntomas, solamente si hay compromiso del flujo sanguíneo colateral proveniente de la mesentérica superior ó de la hipogástrica. La incidencia relativa entre oclusión venosa y arterial mesentérica no se sabe con certeza. La distinción clínica entre estas dos entidades usualmente es dificultosa, sin embargo se estima que un 15% a 20% de los accidentes vasculares mesentéricos son devidos a trombosis venosa primaria y un 50% ha oclusión arterial primaria. En los casos restantes, el infarto

intestinal ocurre en ausencia de oclusión mayor arterial ó venosa. Las condiciones que se han mencionado producen insuficiencia vascular con infarto del segmento afectado. (1)

OCCLUSION AGUDA DEL RIEGO ARTERIAL MESENTERICO.

La oclusión aguda del riego sanguíneo mesentérico arterial es más frecuente que se de por émbolos que por trombos.

Entre la arteria mesentérica superior y la inferior es la superior la que se ve más afectada y es debido a su situación anatómica, conformando un ángulo casi paralelo a la aorta; lo que hace tener a ésta una relación más directa con el riego sanguíneo proveniente del corazón. La arteria mesentérica inferior por su constitución anatómica es menos susceptible a la entrada de émbolos, por tener orificio principal de diámetro menor hace que solo émbolos muy pequeños se alojen en ella, y si lo hacen, el embolismo es más frecuente en el sitio de división en sus ramas mayores. (1)

ASPECTOS PATOLOGICOS DE LA SUPRESION AGUDA DE RIEGO MESENTERICO.

La oclusión súbita y completa del riego arterial mesentérico primariamente causan un infarto isquémico en la cual, macroscópicamente el intestino se torna pálido. Este es el resultado del vasoespasmo intenso de los vasos intramurales. A este nivel el intestino se encuentra hipertónico y contraccionado. Más o menos a las dos horas de isquemia, el espasmo de los vasos intramurales subsiste y los capilares del intestino anóxico se ingurgitan con sangre. Mas allá del sitio de la oclusión del riego arterial, hay una trombosis subsecuente, la musculatura intestinal se torna fatigada y la contractilidad del intestino es perdida. Para que la mucosa intestinal se torne ulcerada, el tiempo varía entre dos y ocho horas según los autores dependiendo del proceso patológico responsable de la isquemia. Como el infarto progresa a una necrosis de espesor completo, la pared del intestino llega a ser cianótica y derrama un fluido serosanguinolento a la cavidad peritoneal. (1, 12)

La apariencia final es la de infarto hemorrágico agudo, ya sea la oclusión primaria arterial o venosa. (1)

HISTOLOGIA DE LA MUCOSA INTESTINAL ISQUEMICA EN LA RATA.

La imagen histológica de la oclusión aguda del riego mesentérico arterial en el intestino de la rata es la siguiente:

1. Primera hora de isquemia: Apenas se advierten modificaciones estructurales. El epitelio intestinal (Enterocito) así como los elementos celulares se encuentran conservados. (5)
2. Segunda hora de isquemia: Las microvellosidades comienzan a desprenderse. Hay edema celular son alteraciones citoplásmicas diversas. Se encuentra a la vez tumefacción de las vellosidades y plegamiento vascular. (5, 13)
3. Tercera hora de isquemia: La imagen estructural es de necrobiosis celular. Las vellosidades intestinales han desaparecido. Existen zonas celulares edematizadas con pérdida de las estructuras citoplásmicas, formación de vacuolas y figuras mielínicas. (5)
4. Cuarta hora de isquemia: Similares alteraciones de necrobiosis celular, en fase más avanzada. (5)
5. Quinta hora de isquemia: Como expresión de muerte celular por coagulación, se observan grandes zonas de homogenización citoplásmica. (5)

Además en esta experiencia, se demostró la viabilidad de la mucosa intestinal isquémica de la siguiente manera: (7)

La imperancia bioeléctrica o resistencia que ofrece un tejido al paso de una corriente eléctrica alterna a su traves, puede constituir un parámetro para valorar el estado del intestino en situación de isquemia. Estos autores, encontraron que el grado de resistencia al paso de la corriente alterna en el intestino isquémico fue máximo una tercera hora de isquemia, según corresponden las alteraciones histológicas antes descritas. Luego entonces se demostró que esta máxima resistencia al paso de la corriente corresponde a alteraciones celulares microscópicas, que difícilmente sería el restablecimiento de la mucosa a sus funciones normales.

En el perro, en cambio, la histología de la mucosa del intestino delgado sometido a isquemia varía según el tiempo de evolución de la misma. Desde el punto de vista microscópico la interrupción aguda del riego mesentérico arterial, a las tres horas provoca alteraciones de escaso relieve. En el epitelio intestinal, los enterocitos epicales, muestran tumefacción citoplásmica con incremento del citoplasma basal y aparición de pequeñas zonas edematosas que parecen separar el epitelio de la lámina propia. (13)

A la misma vez, en el intestino grueso y en el hígado, no se advierten alteraciones morfológicas relevantes a las tres horas de isquemia. Después de tres horas de isquemia, el desclampeaje arterial y la revascularización durante una hora, condicionan lesiones más significativas; en el intestino delgado se observa hemorragia de la lámina propia y necrosis epitelial de las vellosidades que va desde la simple erosión hasta la destrucción total del epitelio vellositario.

La necrosis total de la mucosa del intestino grueso se observa hasta las nueve horas de isquemia en donde encontramos una profunda ulceración de la misma llegando hasta la destrucción total.

Comparando estos resultados con los obtenidos por Wagner en la rata, aunque existe similitud en el espectro lesional las lesiones son más tardías en el perro.

Según otros autores refieren que a los noventa minutos de isquemia intestinal en la rata, más de los dos tercios de las vellosidades se encuentran desnudas de epitelio, mientras que la parte baja de las criptas permanece relativamente intacta. Esto nos orienta a que en un cuadro intestinal isquémico en la rata, también podemos encontrar la imagen de destrucción y desaparecimiento de las vellosidades sin que esto signifique la destrucción de la mucosa en su totalidad, a los noventa minutos de déficit arterial. (15)

RECUPERACION DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO DESPUES DE UN "PERIODO ISQUEMICO AGUDO"

Según experimentos que se han realizado, podemos resumir que: En la rata después de un período de, una hora de déficit arterial a nivel intestinal, la mucosa recupera su estructura histológica entre las cuarenta y ocho horas después del período isquémico. Cuando el período de isquemia se prolonga a dos horas en la rata y en el perro, la mucosa recupera su estructura normal hasta siete días después del período isquémico agudo.
(5, 15, 16, 3)

Por lo tanto esto se correlaciona con las alteraciones intestinales encontradas en donde se verifica que las alteraciones son mínimas en un período de isquemia de una hora, necesitando poco tiempo la mucosa para recuperar su estructura histológica normal. También esto se puede relacionar con lo encontrado en donde se observan alteraciones considerables ha las dos horas de isquemia intestinal aguda, lo que lleva a un mayor tiempo de recuperación de la mucosa por el intenso daño recibido con la anoxia. (5, 15.)

INFARTO INTESTINAL NO OCLUSIVO

En más o menos el 20% de pacientes con isquemia intestinal aguda, a pesar de un examen cuidadoso, no se podrá encontrar señales de obstrucción del riego arterial ó venoso. En estos casos, la presente entidad se relaciona con estados patológicos de flujo sanguíneo bajo. Se establece que la fisiopatología de esta entidad se debe a diferencia de presiones, en la cual se ha observado en perros que cuando desciende la presión sanguínea en los vasos rectos intestinales y el flujo sanguíneo está por debajo de 10 ml/100 gramos de tejido intestinal, se desarrolla isquemia intestinal irreversible hasta que la causa del flujo sanguíneo bajo sea corregida. (1)

El cuadro patológico encontrado es igual a los de su contraparte en las que si se logra demostrar obstrucción evidente en el riego arterial o venoso mesentérico. (1)

"D O P A M I N A"

Catecolamina, precursora metabólica inmediata de la noradrenalina y adrenalina; posee importantes propiedades farmacológicas intrínsecas. La droga es ineficaz por vía oral, necesita de infusión sistémica para su actuación. Los pasos secuenciales para su formación son los siguientes: 1. Tirosina, 2. Dopa, 3. Dopamina, 4. Noradrenalina, 5. Adrenalina. De esto se puede determinar que la Dopamina es un intermediario en la síntesis de tirosina hasta finalizar en Adrenalina. (17)

Esta droga básicamente posee efectos a nivel cardíaco y sobre la circulación intestinal. Lo más interesante de la droga es que sus efectos dependen a la dosis de infusión que el clínico esté administrando. A una dosis baja de 5 microgramos por Kilogramo por minuto la Dopamina se caracteriza por dilatar los vasos intestinales mesentéricos y también los vasos renales con aumento de la excreción de sodio y aumento de la diuresis, a este nivel actúa sobre receptores Beta-2. A una dosis intermedia de 10 microgramos por kilogramo por minuto, la droga se caracteriza por continuar la vasodilatación a nivel intestinal y además aparece una taquicardia leve, debido a efecto estimulador sobre los receptores Beta-1 localizados a nivel de miocardio. Finalmente a dosis altas más allá de 20 microgramos por kilo por minuto, la droga se caracteriza en producir una vasoconstricción periférica, debido a estimulación de receptores adrenérgicos Alfa conllevando a elevación de la presión arterial según se aumente la dosis de infusión de Dopamina. Según experiencias en ratas la Dopamina posee un efecto vasodilatador a nivel del intestino en condiciones de isquemia, que es máxima a dosis de 12 microgramos por kilo por minuto. Según se demuestra, el flujo sanguíneo en el segmento intestinal isquémico es máximo con la dosis antes mencionada, cuando se comparan los distintos grupos de animales con el grupo control de estudio.
(10, 12, 18, 20)

A dosis altas tipo 50 microgramos por kilo por minuto se observa intensa vasoconstricción periférica, con una disminución del flujo sanguíneo a nivel del segmento intestinal isquémico que es máxima con la dosis anterior según se comparan los animales estudio con el grupo control,

no tratado con infusión de Dopamina. (12)

De lo anterior podemos sintetizar que los efectos de la droga en orden de secuencia son: Efecto sobre receptores Beta-2, con dosis bajas. Efecto sobre receptores Beta-2 y Beta-1 dosis intermedias. Efecto sobre receptores Alfa dosis altas más allá de 20 microgramos por kilo de peso.

VIDA MEDIA EN EL PLASMA.

La misma es de uno a dos minutos, de hay que al parar la infusión de la droga, se esté deteniendo en metabolismo de la misma con poco peligro de intoxicación para el organismo. Desactivación a nivel plasmático a través de la Monoaminoxidasa (MAO) y catecol-O-metil transferasa (COMT). (2, 10, 17)

La droga debe ser manejada con microgotero y a microgotas por minuto dependiendo de la necesidad de cada paciente. Además para que la droga actúe necesita de reposición de volumen, de no ser así sus efectos en la vasculatura serán muy leves. (10, 12)

" RECURSOS "

MATERIALES:

1. Laboratorio de cirugía experimental, Hospital General San Juan de Dios. Academia de Ciencias, Antigua Facultad de Ciencias Médicas.
2. Departamento de Anatomía patológica del mismo hospital.
3. 40 ratas con peso corporal entre 200 y 290 gramos, proporcionadas por Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá.
4. Dopamina: Se cuenta con un frasco de 250 cc de Dopamina con una (3.2 miligramos por cc.).
5. Un Microgotero.
6. Solución salina (2 litros), para dilución de Dopamina.
7. Un equipo de cirugía menor consistente en:
 - 4 campos estériles. 4 pinzas de campo.
 - 2 pinzas Kelly rectas. 1 bisturí # 3 para hoja # 15.
 - 2 pinzas de disección sin dientes. 1 tijera curva.
 - 1 frasco de timerosal (mertiolate).
 - 1 rasuradora de doble hoja por cada cuatro ratas.
 - 1 porta agujas mediano.
8. Pentotal Sódico. Dosis de 5 mg. por kilogramo de peso corporal, vía intraperitoneal.
9. Hilos de sutura # 4, 5 ó 6-0. Seda, catgut simple.
10. Pericraneales # 26 para infusión de Dopamina.
11. Microtómo para realizar cortes histológicos. Departamento de Anatomía patológica del referido hospital.

12. Microscópio binocular marca Leytz, objetivo 40 X. Departamento de patología.

HUMANOS:

1. Médico Asesor y Médico revisor.
2. Estudiante investigador.
3. Técnico en procesamiento de biopsias. Departamento de patología.
4. Médico patólogo instructor para lectura de biopsias.

" METODOLOGIA "

Para la presente investigación se obtuvieron cuarenta ejemplares de ratas blancas machos escogidas al azar de una misma camada, proporcionadas por el INCAP.

Grupo I: (grupo control) 10 ratas, que se someterán a isquemia intestinal de dos horas de duración. Con reposición de volumen. (ver grupos II, III, y IV)
INFUSION SISTEMICA DE DOPAMINA.

Grupo II: Conformando por 10 ratas que serán sometidas a isquemia intestinal de dos horas de duración y además infusión intra-venosa de Dopamina a dosis de 6 mcg por Kilogramo de peso por minuto, más reposición de volumen a razón de 8 cc por Kg de peso por hora durante dos horas.

Grupo III: Coformado por 10 ratas que serán sometidas a isquemia intestinal de dos horas de duración y además infusión intravenosa de Dopamina a dosis de 12 mcg por Kilogramo de peso por minuto, más reposición de volumen a razón de 8 cc por Kg de peso por hora durante dos horas.

Grupo IV: Conformado por 10 ratas que serán sometidas a isquemia intestinal de dos horas de duración y además infusión intravenosa de Dopamina a dosis de 50 mcg por kilogramo de peso por minuto, más reposición de volumen a razón de 8 cc por Kg de peso por hora durante dos horas.

MANEJO DE LOS DIFERENTES GRUPOS:

GRUPO I: Será conocido durante la investigación, como grupo control, al cual se procederá a operar de la siguiente manera:

Se administrará anestesia con Pentotal sódico a dosis de 5 mg. por kilogramo de peso corporal, administración vía intraperitoneal con aguja delgada # 25; la misma dosis será repetida en una hora ya que el experimento tiene una duración total de dos horas. Anestesiado el animal, se colocará al mismo en decúbito supino, se limpiará el abdomen quitando pelo con máquina

de afeitar de una hoja, se hará antisepsia con agua jabon y mertiolate, luego serán colocados los campos. Con hoja de bisturí # 15 se incidirá abdomen desde un centímetro abajo del apéndice Xifoides, hasta un centímetro antes de llegar al pubis, se penetra fascia, se llega a peritoneo cortando el mismo. Se expone el intestino delgado conjuntamente con la válvula ileocecal.

A partir de esta válvula y siguiendo el intestino delgado se localizan once (11) ramos terminales arteriales, provenientes de la irrigación mesentérica; a la mitad de esta región se toma biopsia inicial de longitud de $\frac{1}{2}$ diámetro del intestino delgado. Se sutura en el sitio de toma de la biopsia con catgut simple 6-0. Luego los once ramos terminales arteriales mesentéricos localizados anteriormente a partir de la válvula ileocecal y sobre el intestino delgado, son ocluidos quirúrgicamente, ligándolos con catgut simple 6-0. La ligadura de los vasos terminales, provocará un déficit agudo de aporte arterial (isquemia) del segmento de intestino delgado que se escogió a partir de la válvula ileocecal. Esta isquemia intestinal aguda será mantenida por un período de dos horas.

Finalizando este período de dos horas de isquemia intestinal aguda, se tomará biopsia de nuevo en el intestino delgado a un centímetro de longitud de donde se tomó la biopsia inicial.

Tomada esta última biopsia, se hará resección del segmento de intestino delgado isquémico y se establecerá anastomosis termino-terminal. Se cierra peritoneo, fascia, y piel respectivamente con catgut crómico 6-0 y seda 6-0.

INFUSION SISTÉMICA DE DOPAMINA

GRUPOS II, III, IV.

Se dividirán los animales en tres grupos de 10 ratas cada uno y se procederá con las mismas técnicas y procedimientos para el grupo control, antes de causar la isquemia intestinal aguda.

Luego de ocluidos quirúrgicamente los once (11) vasos arteriales mesentéricos terminales del intestino delgado en la región mencionada para el grupo uno (control), se canalizará la vena mesentérica superior o inferior con pericraneal # 26. La canalización de la vena se hará en la región que no este afectada a la isquemia intestinal aguda. A través del pericraneal se infundirá Dopamina a dosis de 6, 12 y 50 microgramos por Kilogramo de peso por minuto conjuntamente con reposición de volumen con solución salina a razón de 8 cc por Kilogramo de peso por hora, a cada uno de los tres grupos de animales respectivamente. Al final del período isquémico agudo de dos horas de duración, se tomará biopsia intestinal en la forma descrita para el grupo I (control). La mucosa intestinal isquémica de los tres grupos de animales a diferentes dosis de infusión de Dopamina estará perfundida con la droga durante dos horas de duración del experimento.

A cada uno de los animales que conforman estos tres grupos se les procederá al cierre operatorio de peritoneo, fascia y piel con catgut crómico 6-0 y seda 6-0.

Para la presente investigación, la sobrevivencia del animal después del acto operatorio no interesa.

CALCULO DEL RITMO DE INFUSION DE DOPAMINA

PROYECTO EXPERIMENTAL EN RATAS

En un microgotero, un (1) cc lo conforman 60 microgotas. De allí entonces cuando se abre la llave:

60 microgotas = 1 cc en microgotero.

DOPAMINA: para la presente investigación se cuenta con un frasco que contiene 250 cc con una concentración de 3,200 microgramos por cc. Se realiza la conversión a miligramos y nos da que por cada cc tenemos 3.2 miligramos.

Ejemplo: Animal de 250 gramos de peso corporal.

250 grmos = 0.25 Kg.

Dosis de Dopamina a 12 mcg x Kg de peso x minuto.

$12 \times 0.25 \times 1 \text{ minuto} = 3 \text{ mcg por Kg x minuto.}$

A este animal por minuto se le pasarán 3 microgramos.

Reposición de volumen a 8 cc x Kg x Hora.

$8 \times 0.25 \times 1 \text{ hora} = 2 \text{ cc por hora de solución salina.}$

Diluir $\frac{1}{2}$ cc del frasco de Dopamina (1,600 mcg.) en 20 cc de solución salina.

En 20 cc Existen 1600 mcg.

En 1 cc " 80 mcg.

Si en 60 microgotas hay 80 microgramos

2 microgotas.-----3 microgramos

Nota: 2 microgotas por minuto a dosis de 12 microgramos por Kilogramo de peso para 0.25 Kg con lo que se cubre reposición de volumen que sería de 4 cc durante las dos horas de duración del experimento.

" METODOLOGIA "

Para la presente investigación se obtuvieron cuarenta ejemplares de ratas blancas machos escogidas al azar de una misma camada, proporcionadas por el INCAP.

Grupo I: (grupo control) 10 ratas, que se someteran a isquemia intestinal de dos horas de duración. Con reposición de volumen. (ver grupos II, III, y IV)
INFUSION SISTEMICA DE DOPAMINA.

Grupo II: Conformando por 10 ratas que seran sometidas a isquemia intestinal de dos horas de duración y ademas infusión intra-venosa de Dopamina a dosis de 6 mcg por Kilogramo de peso por minuto, más reposición de volumen a razón de 8 cc por Kg de peso por hora durante dos horas.

Grupo III: Coformado por 10 ratas que seran sometidas a isquemia intestinal de dos horas de duración y ademas infusión intravenosa de Dopamina a dosis de 12 mcg por Kilogramo de peso por minuto, más reposición de volumen a razón de 8 cc por Kg de peso por hora durante dos horas.

Grupo IV: Conformado por 10 ratas que seran sometidas a isquemia intestinal de dos horas de duración y ademas infusión intravenosa de Dopamina a dosis de 50 mcg por kilogramo de peso por minuto, más reposición de volumen a razón de 8 cc por Kg de peso por hora durante dos horas.

MANEJO DE LOS DIFERENTES GRUPOS:

GRUPO I: Será conocido durante la investigación, como grupo control, al cual se procederá a operar de la siguiente manera:

Se administrará anestesia con Pentotal sódico a dosis de 5 mg. por kilogramo de peso corporal, administración vía intraperitoneal con aguja delgada # 25; la misma dosis será repetida en una hora ya que el experimento tiene una duración total de dos horas. Anestesiado el animal, se colocará al mismo en decúbito supino, se limpiará el abdomen quitando pelo con máquina

de afeitar de una hoja, se hará antisepsia con agua jabon y mertiolac, luego serán colocados los campos. Con hoja de bisturí # 15 se incidirá abdomen desde un centímetro abajo del apéndice Xifoides, hasta un centímetro antes de llegar al pubis, se penetra fascia, se llega a peritoneo cortando el mismo. Se expone el intestino delgado conjuntamente con la válvula ileocecal.

A partir de esta válvula y siguiendo el intestino delgado se localizan once (11) ramos terminales arteriales, provenientes de la irrigación mesentérica; a la mitad de esta región se toma biopsia inicial de longitud de $\frac{1}{2}$ diámetro del intestino delgado. Se sutura en el sitio de toma de la biopsia con catgut simple 6-0. Luego los once ramos terminales arteriales mesentéricos localizados anteriormente a partir de la válvula ileocecal y sobre el intestino delgado, son ocluidos quirúrgicamente, ligándolos con catgut simple 6-0. La ligadura de los vasos terminales, provocará un déficit agudo de aporte arterial (isquemia) del segmento de intestino delgado que se escogió a partir de la válvula ileocecal. Esta isquemia intestinal aguda será mantenida por un período de dos horas.

Finalizando este período de dos horas de isquemia intestinal aguda, se tomará biopsia de nuevo en el intestino delgado a un centímetro de longitud de donde se tomó la biopsia inicial.

Tomada esta última biopsia, se hará resección del segmento de intestino delgado isquémico y se establecerá anastomosis termino-terminal. Se cierra peritoneo, fascia, y piel respectivamente con catgut crómico 6-0 y seda 6-0.

INFUSION SISTEMICA DE DOPAMINA

GRUPOS II, III, IV.

Se dividirán los animales en tres grupos de 10 ratas cada uno y se procederá con las mismas técnicas y procedimientos para el grupo control, antes de causar la isquemia intestinal aguda.

PROCESAMIENTO HISTOLOGICO DE LOS TEJIDOS EXTRAIDOS POR BIOPSIA

Obtenidas las biopsias del animal, en el mismo instante serán fijadas en formol y serán llevadas al departamento de patología del Hospital ese mismo día.

En el Departamento llegadas las biopsias serán lavadas en agua limpia para remover el formol de fijación, luego serán puestas en xilol esto con el fin de poder infiltrar la parafina.

Luego de reposar las biopsias en xilol se procederá a infiltrar para fina en los tejidos y se obtendrá un bloque pequeño cuadrado de cada una de las biopsias. Luego los tejidos serán cortados con microtomo a un grosor de 3 micras cada uno. Obtenidos los cortes se teñirán con Hematoxilina y eosina y serán fijados en la laminilla con una gota de balsamo del canada.

Se operarán a las ratas a un ritmo de 8 por semana, esto con el fin de no recargar al departamento de patología para el procesamiento histológico de los tejidos. Las ratas que esperen turno para ser operadas serán alimentadas con una dieta ad libitum de purina para ratas.

"ESTANDARIZACION DE VARIABLES"

En el desarrollo de cortes histológicos se nos pueden presentar variables como: Que los corte se desarrollen en distintas instituciones, que sean teñidas con distintos colorantes, que sean cortadas a diferentes niveles de espesor. Los factores anteriores podrían hacer que el estudio sufriera variaciones, se piensa manejar de la siguiente manera:

1. Todas las biopsias serán procesadas en el Depto. de patología del hospital.
2. Todas las biopsias serán procesadas con un mismo aparato de corte y con un mismo técnico.
3. Todas las biopsias serán teñidas con un mismo colorante, el cual será hematoxilina y eosina.
4. Todas las biopsias serán cortadas a tres micras de espesor.

De las anteriores variables nulificadas, solamente quedarán dos variables independientes y una variable dependiente, las cuales serán definidas operacionalmente en la siguiente sección.

"DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO"

Como se define anteriormente las variables que quedan en la investigación y para medir son:

VARIABLE DEPENDIENTE: 1. isquemia Intestinal.

VARIABLES INDEPENDIENTES: 1. Infusión de Dopamina.
2. Infusión de solución salina.

ISQUEMIA INTESTINAL: Será definida operacionalmente en base a ligadura quirúrgica de vasos arteriales terminales de dos horas de evolución. Podrán existir muchas causas de isquemia intestinal, pero en la presente investigación se provocará la misma por la ligadura quirúrgica provocada, el evento fisiopatológico al final es el mismo o sea fallo mesentérico agudo del aporte arterial. A nivel microscópico se medirá la isquemia en base a:

1. Desprendimiento de las microvellosidades.
2. Edema del enterocito con tumefacción de la vellosidad.
3. Plegamiento vascular.

En un dado caso según se menciona se podrá encontrar desaparecimiento de las vellosidades sin que ello signifique desaparecimiento de la mucosa, y esto se debe a que la misma se regenera por el epitelio de las criptas que se conserva.

INFUSION DE DOPAMINA. Será manejada operacionalmente, en base a microgotas por minuto y con microgotero. Se calculará peso individual a cada animal.

SOLUCION SALINA. Será manejada conjuntamente con la dopamina según el ejemplo de cálculo de infusión de Dopamina en microgotero.

INSTRUMENTOS DE MEDICION DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Tanto la Dopamina como la infusión salina se medirán en microgotero y a microgotas por minuto. Este instrumento se encuentra ya fabricado y estandarizado en centímetros cúbicos. para mayor detalle se puede consultar en el ejemplo de ritmo de infusión de Dopamina.

VARIABLES DEPENDIENTE:

Para lo mismo, se utilizará microscopio óptico marca leytz binocular con objetivo de resolución de 40X. El mismo se encuentra en el departamento de patología del Hospital. En metodología se puede observar los parámetros por los cuales se medirá la isquemia intestinal.

" H I P O T E S I S "

"Con una dosis vasodilatadora mesentérica máxima de Dopamina a 12 microgramos por Kg de peso por minuto más reposición de volumen, la mucosa del intestino delgado sometida a isquemia mostrará características histológicas normales, cuando se compare con el grupo control".

CUADRO No. 1

ALTERACIONES HISTOLOGICAS ENCONTRADAS BAJO EL MICROSCOPIO EN LA MUCOSA INTESTINAL ISQUEMICA DE LA RATA, GRUPO No. 1 DE LA PRESENTE INVESTIGACION, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. JUNIO-AGOSTO DE 1985.

ALTERACIONES EN LA MUCOSA

	Presente	%	Ausente	%
Edema del epitelio (Enterocito)	9	90%	1	10%
Plegamiento vascular	6	60%	4	40%
Desaparición de vellosidades	2	20%	8	80%
Capa muscular intacta	3	30%	7	70%
Capa serosa sin alteraciones	10	100%	0	0%
Necrosis de la mucosa	2	20%	8	80%

* Grupo control: Isquemia intestinal pura.
 Total de ratas utilizadas: 10
 Total de biopsias analizadas: 10
 Fuente: datos tabulados.

CUADRO No. 2

ALTERACIONES HISTOLOGICAS ENCONTRADAS BAJO EL MICROSCOPIO EN LA MUCOSA INTESTINAL ISQUEMICA DE LA RATA, GRUPO No. 2 DE LA PRESENTE INVESTIGACION. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. JUNIO-AGOSTO DE 1985.

ALTERACIONES EN LA MUCOSA

	Presente	%	Ausente	%
Edema del epitelio (Enterocito)	6	60%	4	40%
Ingurgitación vascular	7	70%	3	30%
Plegamiento vascular	2	20%	8	80%
Capa muscular intacta	10	100%	0	0%
Capa serosa sin alteraciones	10	100%	0	0%
Necrosis de la mucosa	0	0%	10	100%

* Infusión I.V.: Dopamina 6 microgramos por kilo por Minuto.
 Total de ratas utilizadas: 10. Total biopsias analizadas: 10
 Fuente: datos tabulados

ALTERACIONES HISTOLOGICAS ENCONTRADAS BAJO EL MICROSCOPIO EN LA MUCOSA INTESTINAL DE LA RATA, GRUPO No. 3 DE LA PRESENTE INVESTIGACION. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS. JUNIO-AGOSTO DE 1985.

ALTERACIONES EN LA MUCOSA

	Presente	%	Ausente	%
Edema del epitelio (Enterocito)	2	20%	8	80%
Plegamiento vascular	1	10%	9	90%
Fenómeno de enlodamiento	8	80%	2	20%
Capa muscular intacta	10	100%	0	0%
Capa serosa sin alteracions	10	100%	0	0%
Necrosis de la mucosa	0	0%	10	100%

* Infusión I.V.: Dopamina 12 microgramos por kilo por minuto.

Total de ratas utilizadas: 10

Total de biopsias analizadas: 10

Fuente: datos tabulados

CUADRO No.4

ALTERACIONES HISTOLOGICAS ENCONTRADAS BAJO EL MICROSCOPIO EN LA MUCOSA INTESTINAL ISQUEMICA DE LA RATA, GRUPO No. 4 DE LA PRESENTE INVESTIGACION. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. JUNIO-AGOSTO DE 1985.

ALTERACIONES DE LA MUCOSA

	Presente	%	Ausente	%
Trombosis vascular	8	80%	2	20%
Desaparición de vellosidades	9	90%	1	10%
Necrosis de la mucosa	7	70%	3	30%
Necrosis de capa muscular	4	40%	6	60%
Desprendimiento de serosa	3	30%	7	70%
Edema del enterocito	0	0%	10	100%

*Infusión I.V. Dopamina 50 microgramos x kilo x minuto

Total de ratas utilizadas: 10

Total de biopsias analizadas: 10. Fuente: datos tabulados

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

Aquí se exponen los resultados obtenidos en el análisis de biopsias para el grupo control de ratas utilizadas en el experimento.

Este cuadro nos muestra que las alteraciones histológicas más frecuentes que se encontraron fueron: Edema del enterocito presente en un 90% de biopsias analizadas (10 biopsias). Luego, el plegamiento vascular de los vasos sub-mucosos (colapso) se encontró en un 60% de las biopsias. Capa muscular intacta en un 30% de las biopsias estuvo presente. Necrosis de la mucosa y desaparición de vellosidades se presentó en un 20% cada uno respectivamente del total de biopsias.

La capa serosa no mostró ninguna alteración microscópica o sea en el 100% de las biopsias este estrato se preservó sin ningún cambio. Según los reportes de la literatura sobre isquemia intestinal experimental (13,15) los hallazgos patológicos encontrados en la presente investigación concuerdan con: Edema del enterocito, plegamiento vascular, desaparición de vellosidades, capa serosa sin alteraciones y necrosis mucosa. Solamente la capa muscular que según refieren (13) es resistente a los efectos deletereos del la isquemia y que no se debió encontrar con alteraciones, en el 70% mostró edema y en el 30% de biopsias se conservó sin ninguna alteración. Probablemente según lo reportan en (5) la mucosa con las alteraciones anatomopatológicas encontradas en el presente grupo sea recuperable en su totalidad si no se reseca el segmento en alrededor de siete días.

CUADRO No. 2

En el mismo podemos observar las alteraciones histológicas encontradas en la mucosa intestinal al grupo de animales que se les infundió Dopamina I.V. a dosis de 6 microgramos por kilogramo de peso por minuto más reposición de volumen.

El edema del enterocito solo se presentó en un 60% de las biopsias comparado con un 90% encontrado en el grupo control.

En este grupo de biopsias se encontró un nuevo fenómeno no encontrado ni reportado en la literatura que fué la ingurgitación vascular o sea la distensión del vaso submucoso por sangre que se encontró en el 70% de biopsias analizadas. Esto probablemente se deba al flujo pasivo de sangre y disminución en su retorno a través de la microcirculación

colateral intestinal causado por 1 Dopamina que a estas dosis se reporta (12) comienza sus efectos como vasodilatador a nivel intestinal. El colapso de los vasos intestinales (plegamiento vascular) solo se encontró en el 20% de las biopsias, comparado con el 60% encontrado para el grupo control. En la capa muscular y en la serosa en el 100% de las biopsias no se encontró ninguna alteración comparado con un 70% de edema en la capa muscular encontrado en el grupo control.

Es de notar que no hubo necrosis vascular en la mucosa en ninguna biopsia en el presente grupo, comparado con un 20% de biopsias del grupo control que sí presentó necrosis de la mucosa.

CUADRO No. 3

Este cuadro nos muestra las alteraciones histológicas encontradas en el grupo de biopsias que provienen de animales a los cuales se les infundió Dopamina T.V. a dosis de 12 microgramos por kilogramo por minuto y reposición de volumen.

El edema del enterocito solo se encontró en el 20% de las biopsias, comparado con un 90% de edema encontrado en el grupo control. Plegamiento vascular solo se observó en el 10% de los casos comparado con el 60% presente en el grupo control.

Aquí se presentó otro fenómeno que consistió en el enlodamiento (apilamiento) de eritrocitos a nivel de vasos submucosos que se presentó en el 80% de los casos, esto puede corresponder según se reporta en (12*) donde la vasodilatación con aumento de flujo en condiciones de isquemia fué máximo a dosis de 12 Microgramos por kilo por minuto. Esta alteración encontrada, correspondería a la máxima vasodilatación mesentérica y a la dificultad a la salida de sangre causada por la trombosis que conlleva a la ves a isquemia. La capa muscular y la capa serosa no mostraron alteración alguna en el 100% de los casos.* (19)

No se presentó necrosis de la mucosa comparado con el 20% de necrosis del grupo control.

CUADRO No. 4

El mismo nos muestra las alteraciones histológicas encontradas en biopsias de animales a los cuales se les infundió Dopamina a dosis de 50 microgramos por kilo por minuto más reposición de volúmen.

Se presentó trombosis vascular en un 80% de los casos, fenómeno que no se encontró en el grupo control.

Desaparición de vellosidades se encontró en un 90% de los casos comparado con un 20% que se encontró en el grupo control.

Se observó necrosis de la mucosa en un 70% de los casos, comparado con un 20% que se observó en el grupo control.

En la capa muscular se observó necrosis de la misma en un 60% comparado con 20% del grupo control. Se observó también desprendimiento de la capa serosa en un 30% de los casos, fenómeno que no fué observado en el grupo control en el cual la capa serosa se conservó sin alteraciones.

El edema del enterocito no se observó en ningún caso, ya que en un 90% y 70% de las biopsias, lo que predominó fué desaparición de vellosidades y necrosis de la capa muscular respectivamente, lo que conlleva de por sí a que el enterocito no se encuentre por destrucción del mismo. De lo anterior se deduce que existe destrucción de la mucosa probablemente por la dosis que a este ritmo de infusión según se reporta en (18) la misma se comporta como vasoconstrictor en la microcirculación con disminución de flujo sanguíneo, mecanismo que es mediado por estímulo directo de receptores adrenérgicos alfa localizados a nivel de la microvasculatura a dosis altas de dopamina tipo 50 microgramos por kilo por minuto, lo que conlleva a aumentar los daños que de por sí no se llevarían a cabo con la isquemia intestinal pura. Además estos daños encontrados en la mucosa, son compatibles con los reportados en la literatura sobre isquemia intestinal experimental (5), lo que según estos reportes la mucosa no recupera su estructura histológica inicial después de este daño. También se puede deducir que la dopamina a esta dosis y bajo estas condiciones de isquemia, adelantó los daños correspondientes a un período isquémico agudo puro sin infusión de dopamina, y esto es lógico por la vasoconstricción con disminución de flujo sanguíneo que sobre esta dosis se reporta la droga. (18,20).

" CONCLUSIONES "

- 1) En el presente estudio, las alteraciones histológicas encontradas en la mucosa intestinal isquémica de la rata se comportaron similarmente a reportes sobre la literatura mundial sobre isquemia intestinal experimental.
- 2) La alteración histológica predominante en la isquemia intestinal experimental pura en la presente investigación, fué el edema del enterocito.
- 3) Con dosis de infusión tanto de 6 como de 12 microgramos por kilogramo por minuto hubo mejoría en la histología de los tejidos de la mucosa que fué máxima a 12 microgramos por kilo por minuto, comparado con el grupo control.
- 4) A dosis vasodilatadora mesentérica de 12 microgramos por kilo por minuto la mucosa sólo presentó fenómeno de enlodamiento-eritrocitario a nivel de vasos submucosos conservándose el resto de estructuras en límites normales.
- 5) A dosis vasoconstrictora de 50 microgramos por kilo por minuto de Dopamina, la mucosa intestinal isquémica de la rata sufrió mayor destrucción a nivel de su histología según se compara con el grupo control.
- 6) Se comprueba hipótesis, la Dopamina a dosis de 12 microgramos por kilogramo de peso por minuto más infusión de solución salina a razón de 8 cc por kilo por hora, preservó los elementos histológicos de la mucosa intestinal isquémica de la rata en límites normales, salvo por el fenómeno de enlodamiento eritrocitario observado en este grupo.

"RECOMENDACIONES"

- 1) Realizar más experimentos de este tipo en animales para observar si sucede el mismo fenómeno de preservación de la mucosa en condiciones de isquemia intestinal a una dosis vasodilatadora mesentérica.
- 2) Tener presente que por la misma acción fisiológica de la Dopamina; vasodilatación a nivel de la microcirculación; la misma podría utilizarse en el humano para preservar la mucosa de los efectos dañinos de la Anoxia-isquemia de tipo agudo a nivel intestinal.
- 3) Tener presente que el presente estudio, la Dopamina a dosis vasoconstrictora mesentérica de 50 microgramos por kilo por minuto, acelera el daño de la mucosa y causa una mayor destrucción de las estructuras de la misma, cuando se compara con el grupo control.

" RESUMEN "

" EFECTOS HISTOLOGICOS DE LA DOPAMINA EN EL EPITELIO DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO SOMETIDO A ISQUEMIA. "

La presente investigación tiene como objetivo principal: Reconocer al microscopio la mucosa intestinal normal sometida a isquemia y las modificaciones de recuperación microscópicas inducidas por la Dopamina.

La metodología que se usó consistió en: Utilizar 40 ratas como muestra para la investigación, sometidas todas a un período de isquemia intestinal de dos horas de duración a través de la ligadura de arca-das mesentéricas terminales.

Se dividieron los animales en cuatro grupos con 10 animales por cada uno de los grupos; Grupo I control sin infusión de Dopamina, Grupos II, III y IV con infusión sistémica de Dopamina a dosis de 6 12 y 50 microgramos por kilogramo de peso por minuto más solución salina a 8 cc por kilo por hora respectivamente.

Se tomó biopsia de los tejidos intestinales isquémicos puros (sin infusión de Dopamina) y biopsia a los tejidos isquémicos y bajo infusión de Dopamina.

Con lo anterior se concluyó: 1) Las alteraciones histológicas encontradas en la mucosa intestinal isquémica de la rata se comportaron similarmente a reportes sobre isquémica intestinal experimental en la literatura mundial. (isquemia pura).

2) La alteración histológica predominante en la isquemia intestinal experimental pura en la presente investigación fué el edema del enterocito.

3) Con dosis de infusión tanto de 6 como de 12 microgramos por kilogramo de peso por minuto hubo mejoría en la histología de los tejidos de la mucosa, que fue máxima a 12 microgramos por kilo por minuto comparado con el grupo control.

4) A dosis vasodilatadora mesentérica de 12 microgramos por kilo por minuto la mucosa sólo presentó fenómeno de enlodamiento eritrocitario a nivel de vasos submucosos, conservándose el resto de estructuras en límites normales.

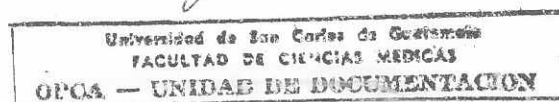
5) A dosis vasoconstrictora de 50 microgramos por kilo por minuto de Dopamina, la mucosa intestinal isquémica de la rata sufrió mayor destrucción a nivel de su histología según se comparó con el grupo control. 6) Se comprueba hipótesis, la Dopamina a dosis de 12 microgramos por kilo por minuto más infusión de solución salina a 8 cc por kilo por hora preservó los elementos histológicos de la mucosa intestinal isquémica de la rata en límites normales, salvo el fenómeno de enlodamiento eritrocitario en este grupo presente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Adams, J.T. Abdominal wall, omentum, mesentery and retroperitoneum. In: Schwarz, S. **Principles of surgery**. 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1984. 2150p. (pp. 1431-1436)
2. Bochner, F. y G. Carruthers. Dopamina. En su: **Manual de farmacología clínica**. Barcelona, Salvat, 1980. 422p.(pp.225-227)
3. Chfu, C.J. et al. Intestinal mucosal lesion in low flow states. **Arch Surg** 1970 Sep; 102(1):478-483
4. Detweiler, D. Mecanismos de control del sistema circulatorio. En: Best, C. y N. Taylor. **Bases fisiológicas de la práctica médica**. 10ed. México, Interamericana, 1983. 1560p.(pp. 524)
5. Diego Carmona, J. et al. Evolución de la impedancia bioeléctrica en la isquemia intestinal provocada. **Rev Clin Esp** 1979 Abr 30; 153(2):143-146
6. Guyton, A.C. Riego anguineo muscular durante el ejercicio riego cerebral y esplácnico y de la piel. En su: **Tratado de fisiología médica**. 5ed. México, Interamericana, 1977. 1160p. (pp.370-383)
7. Granger, H.J. et al. Dynamics of intestinal oxygenation; interaction between oxygen supply and up-take. **Am J Physiol** 1982 Aug; 243(2):91-96
8. Ham, A.W. Aparato digestivo. En su: **Tratado de histología**. 7ed. México, Interamericana, 1979. 936p. (pp.608-621)

9. Hightower, N. *Secreción digestión y absorción en el intestino*. En: Best, C. N. Taylor. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 10ed. México, Interamericana, 1983. 1560p. (pp.287)
10. Jeffrey, J. Y L. Miller. *Manual of medical therapeutics*. 24th.ed. Boston, Little Brown, 1983. 469p. (pp.75-434)
11. Mirkovicj, V. et al. The roles of intraluminal oxygen and glucosa in the protection of the rat intestinal mucosa from the effects of ischaemia. *Biomedicine* 1977 Sep; 16(4):60-62
12. Norlen, K. et al. The effect of dopamine in segmental ischaemia of small intestine in the rat. *Acta Chir Scand* 1978 Jan; 144(5):313-320
13. Pérez García, M. et al. Aspectos morfológicos y evolutivos de la isquemia intestinal experimental. *Rev. Clin Esp Enferm Apar Dig* 1980 Sep; 58(3):230-239
14. Quiroz, F. *Tratado de anatomía humana*. 19ed. México, Porrúa, 1979. T.3(pp.342-353)
15. Robinson, J. et al. Response of the intestinal mucosa to ischaemia. *Gut* 1981 Jun; 22(6):512-527
16. Robinson, J. et al. The recovery of function and microcirculation in small intestinal loops following ischaemia. *Gut* 1972 Apr; 13(3):784-789
17. Rodwell, W. *Biosíntesis de aminoácidos*. En: Harper, A. *Manual de química fisiológica*. 6ed. México, Manual moderno, 1978. 774p. (pp.426-427)

18. Shand, G. *Clinical pharmacology of the autonomic nervous system*. In: Harrison, T. *Principles of internal medicine*. 9th.ed. New York, McGraw-Hill, 1980. 2073p. (pp.391-393)
19. Wagner, R. et al. Ischaemia and post-ischemic regeneration of the small intestinal mucosa. *Virchows Arch(Cell Pathol)* 1979 Feb; 31(3):259-276
20. Weiner, N. *Noradrenalina, adrenalina y aminas simpaticomiméticas*. En: Goodman, A. et al. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 6ed. México, Interamericana, 1981. 1756p. (pp.150-182)



CONFORME:

Dr. Mario Andrés L. Gonzáles.
ASESOR

SATISFECHO:

Dr. Carlos Alvarado

REVISOR.

Dr. Carlos Alvarado
Médico y Cirujano
COL. RA.

APROBADO:

Lic. Francisco Mendizábal Prem.
DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE

Dr. Mario René Moreno Car.
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MED.
U S A C .

Guatemala, 07 de octubre

Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 23).