

SECCION INVESTIGACION, EDUCACION Y AVANCE CIENTIFICO

SECCION DEL EXTRACTO CRUDO DE TEJIDO ATRIAL (ECTA)
SOBRE LA ALTERACION DE LA CONDUCCION DEL IMPULSO CARDIACO
INDUCIDA POR LA ACEPROMAZINA EN EL PERRO.

2, 3 R. David Hernández

1,2,4 M. Zunilda Núñez

1,2 Sergio A. Bencosme

Resumen:

En trabajos anteriores demostramos que el PNA en forma de extracto crudo de tejido atrial (ECTA) tiene un efecto preventivo y supresivo sobre los trastornos del ritmo inducidos por la Acepromazina (Ac) en la rata⁸ y preventivo en las arritmias por reperfusión canina⁹. El presente trabajo demuestra que la Ac induce en el perro alteraciones del ritmo cardíaco consistentes con una aberrancia de conducción intraventricular, evidenciada electrocardiográficamente por una taquicardia con QRS ancho, la cual es revertida con el ECTA. El uso de electrogramas intraesofágicos e intracavitarios permitió identificar el origen sinusal de este trastorno de conducción a la vez que establece la relación atrioventricular 1:1 lo cual es consistente con una taquicardia supraventricular (TSV) con conducción aberrada. El registro de la PA demostró el importante deterioro hemodinámico que acompaña este trastorno electrofisiológico, el que mejora con la administración del ECTA. El presente estudio se inscribe dentro del programa de investigación para el servicio y la docencia de nuestro programa de Maestría de Investigación en Ciencias Médicas.

Peptido Natriurético Atrial

Acepromazina

Corrección de Arritmias

Abstract

We previously demonstrated that Atrial Natriuretic Peptide (PNA) as the crude atrial extract (ECTA) has a preventive and suppressive effect on the alterations induced by Acepromazin (Ac) in the rat⁵ and a preventive effect on reperfusion arrhythmia in dogs⁹. The present work demonstrates that AC induces in dogs an alteration of the cardiac rhythm consistent with aberrancy of intraventricular conduction as evidenced electrocardiographically by taquicardia with a broad QRS which is reverted with ECTA. Using intraesofagic and intracavitary electrograms allowed us to identify the sinus origin of this conduction alteration and to establish the 1:1 atrio ventricular relationship; this fact is consistent with a supraventricular taquicardia (CTSV) with aberrant conduction. Recording of blood pressure showed important electrocardiographic alterations which is improved by the administration of ECTA. The present work is part of the research program developed to assist in the quality of medical attention and teaching within our MSc Medical Sciences research program

Atrial Natriuretic Peptide

Acepromazin

Correction of arrhythmias

1. Centro de Biología Humana y Experimental, Centro de Investigaciones, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, R. D.
2. Departamento de Investigaciones Clínicas, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, Santiago, R. D.
3. Departamento de Electrofisiología, Instituto Regional del Corazón, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, Santiago, R. D.
4. Departamento de Medicina Interna Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, Santiago, R. D.

INTRODUCCION:

Con el descubrimiento por el Dr. De Bold en 1981 del Péptido Natriurético Atrial (PNA), hormona secretada principalmente por los atrios cardíacos, se estableció que el corazón además de su función como bomba, es un órgano endocrino¹⁻².

Se han descrito múltiples funciones para esta hormona, siendo su efecto hipotensor y la regulación del agua y sodio, los mejores estudiados y posiblemente los de mayor importancia para la clínica³⁻⁵.

Evidencias con inmunohistoquímica a nivel ultraestructural y de biología molecular del sistema de conducción del impulso cardíaco en el ventrículo⁶⁻⁷ sugieren la posibilidad de un papel modulador del PNA en las funciones electrofisiológicas del corazón.

Esto nos llevó en trabajos anteriores a indagar y descubrir evidencias de un efecto beneficioso del PNA en las alteraciones experimentales del ritmo cardíaco inducidas por la Acepromazina (Ac)* en la rata⁸ al igual que las que aparecen por isquemia y reperfusión en el perro⁹. Por lo económico y práctico se usó el ECTA en esos trabajos, como alternativa al uso del PNA puro de procedencia comercial.

Basado en nuestros resultados⁸⁻⁹ conjuntamente con los citados anteriormente de otros investigadores⁶⁻⁷ surge una nueva concepción biológica del sistema de conducción. Esta considera las células de Purkinje como células endocrinas productoras de PNA con una función autocrina que les permite usar los altos niveles de esta hormona en el líquido intercelular circulante para modular en condiciones normales y patológicas, el impulso de conducción y/o automatismo cardíaco, a través de cambios en las concentraciones de los 2dos. mensajeros AMPc y GMPc de estas células.

En el presente estudio se explora la posibilidad de inducir en el perro alteraciones del ritmo cardíaco con Ac semejantes a las reportadas en la rata y determinar si el ECTA es igualmente beneficioso sobre esas alteraciones en el perro.

De ser así, esto nos permitiría profundizar el entendimiento de las alteraciones del ritmo cardíaco en función del PNA, ya que metodológicamente es más fácil en esta especie realizar estudios electrofisiológicos y hemodinámicos relevantes en la formación biológico-clínica de nuestros especialistas en función de su práctica médica.

METODOS

A) Preparación del Extracto crudo de Tejido Atrial Canino (ECTA)

El procedimiento seguido para la preparación del ECTA ha sido descrito en detalle previamente⁹ el cual se

* Calmivet 0.5o/o, Vetoquinol, S. A., Magny-Vernois, Lure, France.

resume a continuación. Obtenidos los atrios cardíacos de los perros donantes, se colocan en solución salina al 0.9o/o helada. Se secan, pesan y luego se hierven por diez minutos en solución salina al 0.9o/o a una proporción de un gramo de tejido en 10 cc de la solución. Este tejido se desmenuza, macera y homogeniza. Se centrifuga, pudiéndose usar el sobrenadante ó ECTA de inmediato ó almacenarse a -20° C. Se advierte que por su naturaleza polipeptídica, el principio activo del PNA pierde su actividad biológica si se congela una segunda vez. La concentración del ECTA se expresa en función de los gramos de tejido atrial procesados.

B) Preparación Experimental General

Se usaron perros "mestizos" de ambos sexos de 7.5 a 12 K, anestesiados con tiopental sódico* 20 mg/K/EV y asistidos a continuación con ventilación mecánica. Se les colocaron electrodos en extremidades superiores e inferiores y en precordio izquierdo para registro de electrocardiograma de superficie (ECGsup0. Se les cateterizó vena femoral para infusión de líquidos y drogas, arteria femoral para insertar catéter de registro de presión arterial (PA), vena femoral ó yugular externa para insertar catéter tipo Josephson en ventrículo derecho para registro de electrograma intracavitario (Egic) y catéter intraesofágico para registro de electrograma intraesofágico (Eges).

Se realizó monitorización permanente de electrocardiogramas y de la PA utilizando un fisiógrafo Narco Bio-System conectado a un osciloscopio. Luego de un período de estabilización de 10 min. se tomó registro basal en las 12 derivaciones generalmente usadas. Después se continuó en la 2da. derivación bipolar. Se administró la Ac y el ECTA en forma de bolus. La concentración de los bolus de ECTA fue de 0.3/K.

La evaluación de los resultados electrocardiográficos se hizo tomando en consideración los siguientes parámetros: el ritmo, la frecuencia cardíaca y por su valor potencial para el presente trabajo, la duración y morfología del QRS.

El ritmo fue determinado en función de la presencia de electrograma atrial precediendo cada electrograma ventricular. La FC se calculó midiendo el intervalo en mseg entre ondas R sucesivas (frecuencia ventricular), y llevados a una tabla de conversión. La duración del QRS se obtiene midiendo la distancia entre el inicio del QRS y el punto J. Se considera un QRS ancho en el perro cuando es > 110 mseg.

La presión arterial media (PAM) fue determinada por la suma del 40o/o de la presión sistólica más del 60o/o de la presión diastólica¹⁰.

En total se usaron 14 perros (P1-P14) divididos en 4 protocolos de trabajo.

Los dos primeros protocolos exploran la posibilidad de inducir con Ac alteraciones del ritmo en el perro. En el protocolo 2 se explora además la factibilidad de mejorar estas alteraciones con el ECTA. Por lo individualizado de

* (Nesdonal, Ch. de Mondeeserat, C. X A., Specia, Paris, France)

los experimentos en estos protocolos exploratorios se describirá la metodología usada para cada animal en particular.

C) Protocolo Experimental

PROTOCOLO 1: Alteración de la conducción del impulso cardíaco en el perro por la Ac: Exploración preliminar.

P1. Se le administraron tres bolus de Ac de 0.04mg seguido de cuatro bolus de 0.2mg a intervalo de un min. cada uno, observándose durante 13 min. (fig. 1).

P2. Se le administró Ac en cantidades cada vez mayores y de la siguiente forma: ocho bolus de 0.2 mg/K, cuatro bolus de 0.3 mg/K, dos bolus de 0.4 mg/K cuatro bolus de 0,6 mg/K tres bolus de 1.3 mg/K, cuatro bolus de 2 mg/K y un bolus de 3 mg/K, a intervalo de un min. cada uno. Se realizó en un período de 38 min. (fig. 3).

PROTOCOLO 2: Exploración preliminar del efecto del ECTA sobre la alteración de la conducción del impulso cardíaco inducida por la Ac en el perro.

Para interpretar mejor los cambios electrocardiográficos observados en el protocolo 1 en función de cambios hemodinámicos concomitantes se incluyó en el protocolo 2 y los subsiguientes registros de la PA.

Se utilizaron dos perros (P3 y P4) a los cuales se les administraron dos ciclos Ac-ECTA como se describe a continuación:

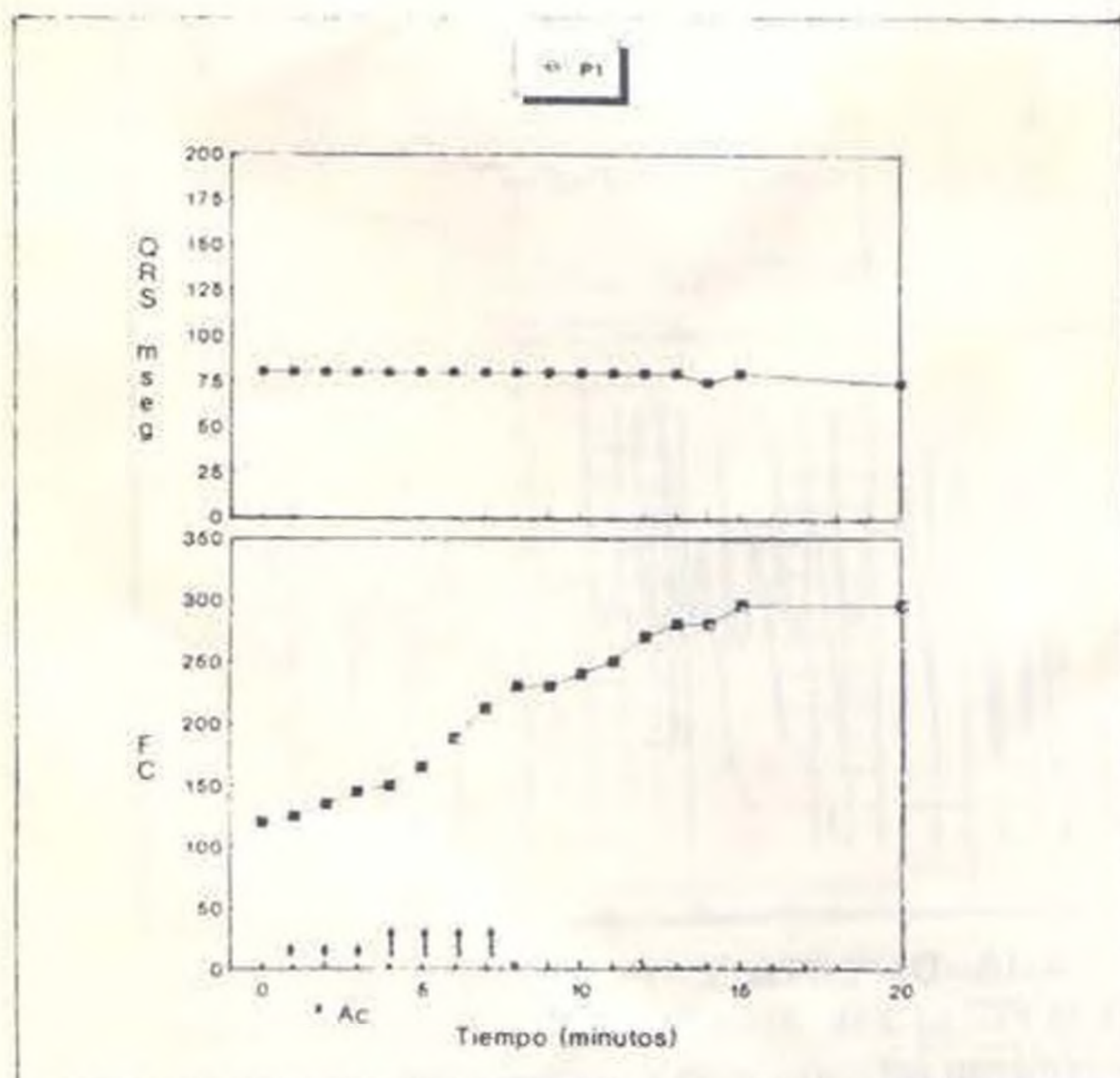


Fig. 1 P.1. Cambios en la duración del QRS y la FC durante la administración de dosis cada vez mayores de Ac. Nótese el aumento progresivo de la FC.

P3. Primer ciclo Ac-ECTA. Se inyectaron siete bolus de Ac de 3mg/K a intervalo de un min. e inmediatamente después se inyectó un bolus de ECTA observándose durante 15 min. Enseguida se inició el segundo ciclo Ac-ECTA administrándole dos bolus de Ac de 3mg/K, a intervalo de un min. y luego un bolus de ECTA observándose durante 10 min. (fig. 5).

P4. Primer ciclo Ac-ECTA. Se inyectó un bolus de Ac de 5 mg/K y al min. un bolus de ECTA observándose durante seis min. Luego se administró un segundo bolus de ECTA observándose por dos min. Inmediatamente después se inició el segundo ciclo Ac-ECTA administrándole dos bolus de Ac de 5 mg/K, a intervalo de tres min. y cuatro min. después un bolus de ECTA observándose hasta su fallecimiento.

PROTOCOLO 3: Modelo de alteración de la conducción del impulso cardíaco inducida por la Ac en el perro.

En base a los resultados de las exploraciones preliminares (protocolo 1 y 2) se desarrolló un modelo de trabajo para estudiar las alteraciones de la conducción del impulso cardíaco inducidas por Ac (protocolo 3) y el efecto del ECTA sobre éstas (protocolo 4).

Para confirmar e interpretar mejor los cambios observados en los protocolo 3 y 4 se incluyeron, además del registro de ECGsup y de la PA, registros de Eges y Egic.

A seis perros (P5-p10) se les administraron seis bolus de Ac de 3.3mg/K a intervalo de un min. observándose su evolución hasta los 24 min. después de la última dosis (fig. 7).

PROTOCOLO 4: Efecto del ECTA sobre el modelo de alteración de la conducción del impulso cardíaco inducida por la Ac en el perro.

Dos perros (P11-P13) recibieron el mismo tratamiento del protocolo 3. En los dos restantes (P12 y P14) se incrementaron las dosis a un total de siete y 11 respectivamente

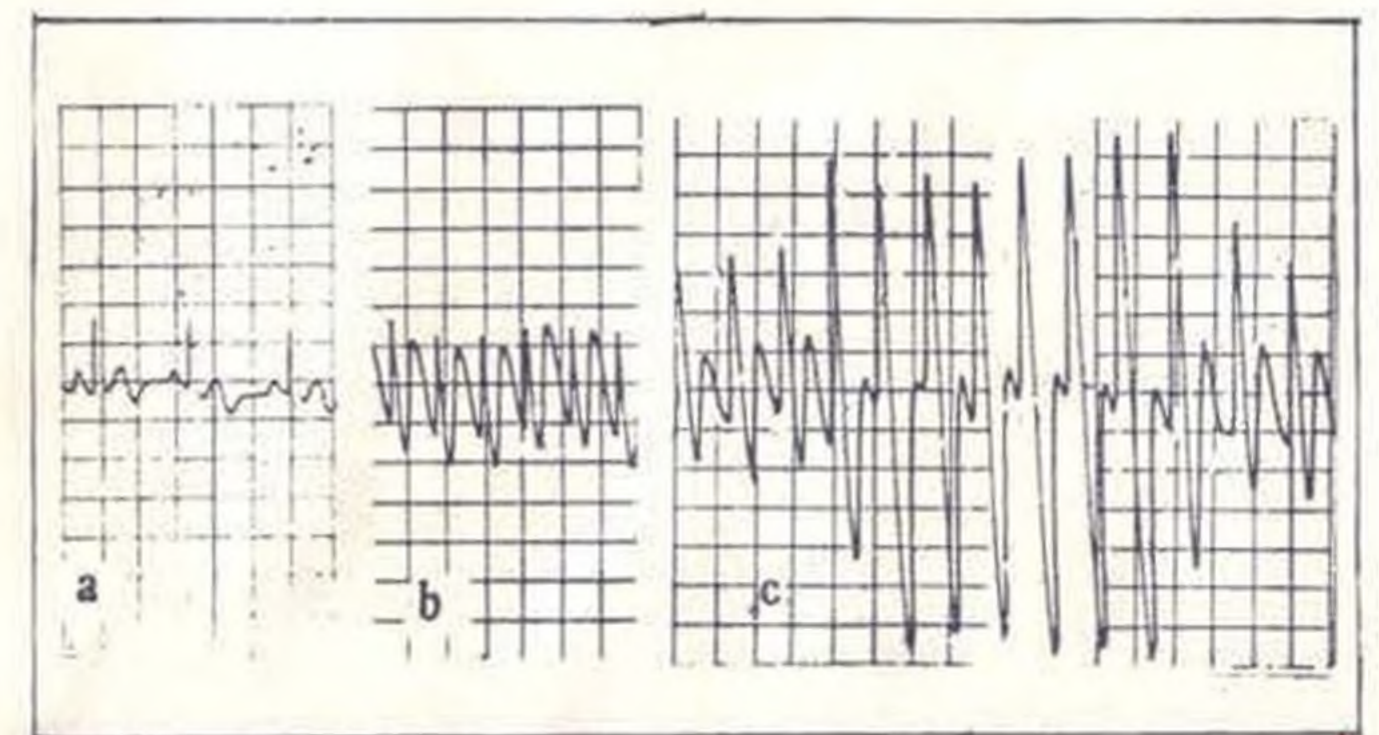


Fig. 2. P2. Cambios en ECGsup en D2 durante la administración de Ac. a) registro basal: ritmo sinusal; b) taquicardia con QRS ancho y desaparición de la onda P a partir del min. 20; (ver Fig. 3) c) taquicardia ventricular monomórfica a partir del min 30 (ver Fig. 3).

para obtener los cambios en la duración y morfología del QRS escogidos como característicos para el presente estudio. Esto consiste en una taquicardia con QRS ancho acompañada de desaparición de la onda P en ECGsup.

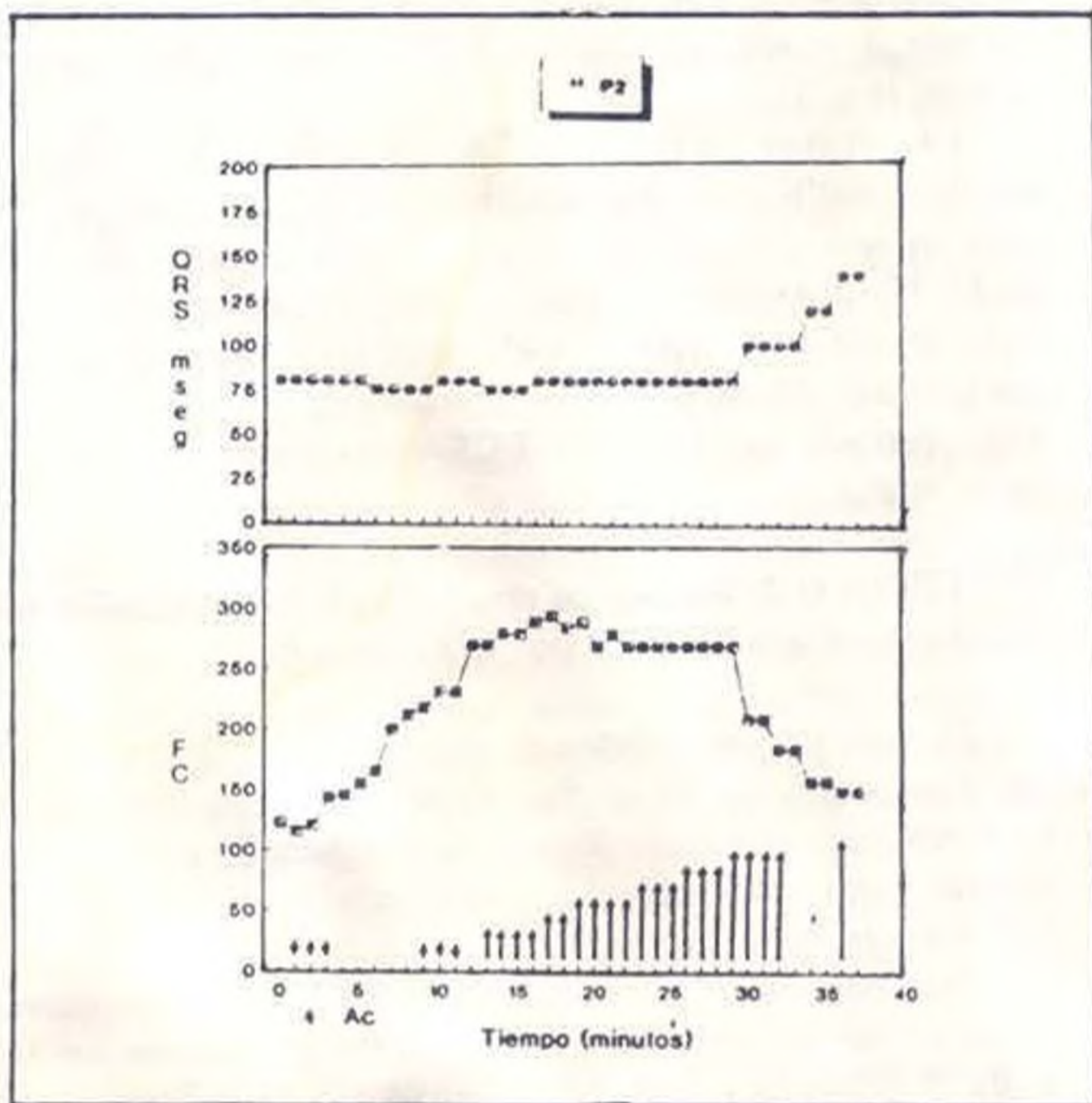


Fig. 3 P2. Cambios en la duración del QRS y de la FC con dosis cada vez mayores de Ac. Nótese el aumento progresivo de la FC con la dosis iniciales y luego su disminución con dosis mayores.

Estos cambios se observaron antes de los dos minutos siguientes a la última dosis de Ac. De inmediato se les administraron un bolus de ECTA. Tres minutos después a P11 y P13 se les administró una segunda dosis de ECTA (fig. 8).

RESULTADOS

Los resultados enfatizan los parámetros principalmente afectados en función de la adquisición de la Ac y el ECTA: la duración y morfología del QRS, la FC y la PAM.

Por lo individualizado de los experimentos en las exploraciones preliminares (protocolos 1 y 2) los resultados serán descritos para cada animal en particular.

PROTOCOLO 1: Alteración de la conducción del impulso cardíaco en el perro por la Ac: Exploración preliminar.

P1. Con la administración de Ac se apreció taquicardia sinusal. No hay cambios en la duración ni la morfología del QRS. La FC aumentó progresivamente a partir del primer minuto desde 120 L/min. hasta 295 L/min. a lo que se mantuvo por cinco minutos (fig. 1).

P2. Con la administración de Ac se evidenció la forma secuencial con el avance del tratamiento: taquicardia sinusal; a partir del minuto 20, taquicardia con QRS ancho y a partir del minuto 30, múltiples episodios de taquicardia ventricular monomórfica, los que permanecieron hasta el final del experimento (fig. 2).

El QRS aumentó su duración a partir del minuto 29 desde 80 mseg hasta 140 mseg (fig. 3).

La FC cardíaca aumentó progresivamente a partir del

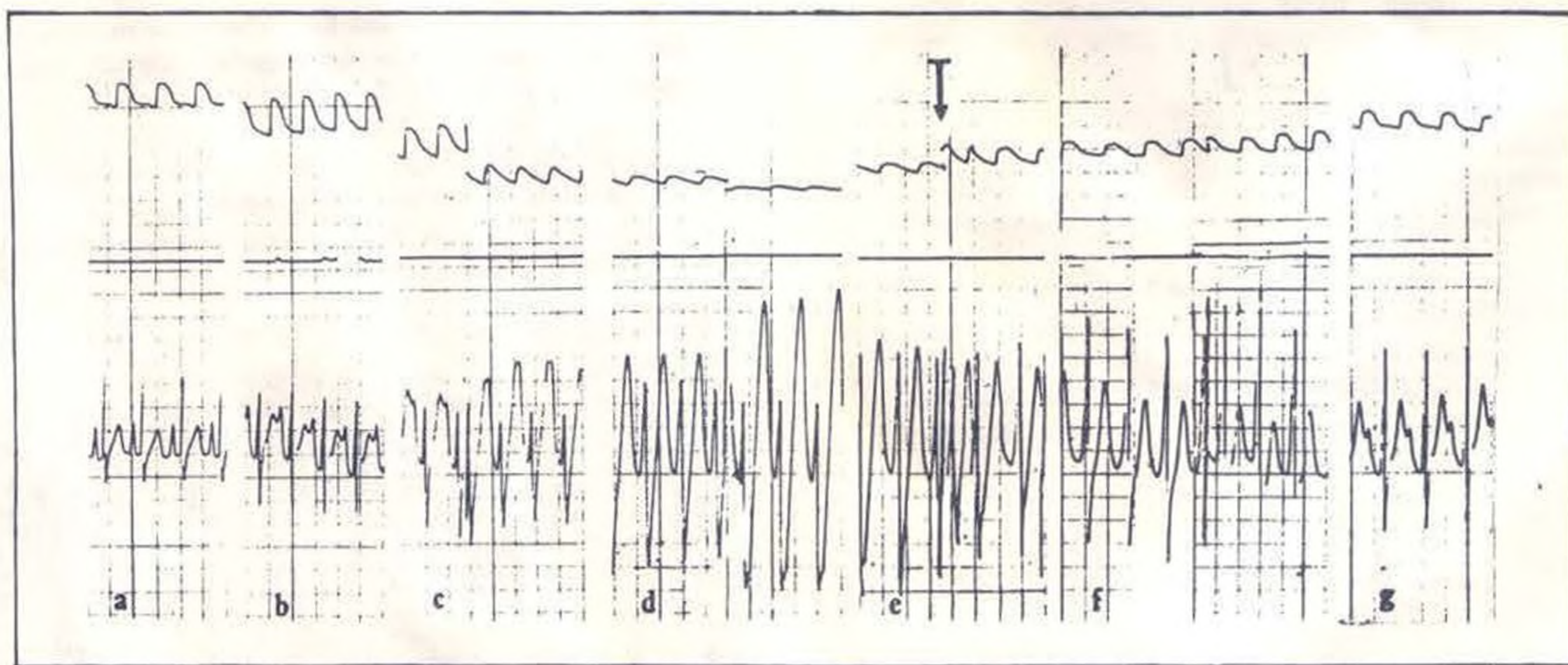


Fig 4 P3. Cambio de la PA y ECGsup en D2 durante el primer ciclo Ac(A-D)-ECTA (E-F). a) registro basal: ritmo sinusal; b) 1era. dosis Ac: cambia de polaridad del QRS y aumenta la FC; c) 2da. dosis Ac: Aumenta la amplitud y duración el QRS y se fusionan la T y P; d) 6ta. dosis Ac: mayor incremento en la amplitud y duración del QRS. Nótese la caída de la PA, más intensa a mayor duración del QRS; e f, g) efectos del ECTA: e) 28 seg: disminuye la amplitud f) un min y 28 seg.: disminuye la amplitud y duración del QRS y cambia la polaridad del mismo; g) aparición de la onda P 5 min después

segundo min. desde 122 L/min. hasta 295 L/min., manteniéndose una meseta por 15 min., después de lo cual disminuye hasta niveles cercanos al basal cinco min. después (fig. 3).

PROTOCOLO 2: Exploración preliminar del efecto del ECTA sobre la alteración de la conducción del impulso cardíaco inducida por la Ac en el perro.

P3. Durante la administración de la Ac, en el primer ciclo Ac-ECTA se observaron los siguientes cambios electrocardiográficos de manera secuencial con el avance del tratamiento: la primera dosis aumentó la FC y cambió la polaridad del QRS; la segunda dosis aumentó la amplitud y duración del QRS y desapareció la onda P. Estos cambios aumentaron progresivamente haciéndose más marcados al administrar la sexta dosis de la Ac (fig. 4, a-d).

Concomitantemente con estos cambios electrocardiográficos la PA disminuyó progresivamente a partir de la primera dosis de Ac.

Veintiocho seg después de administrar ECTA, mejoró la morfología del QRS, disminuyendo la duración y la amplitud del mismo; al min. y 28 seg. cambia su polaridad,

recuperando la morfología basal y evidenciándose la onda P 5 min. después (fig. 4, e-g).

Inmediatamente se administró ECTA aumentó la PAM hasta alcanzar avalores de 98 mm Hg luego del noveno min. (fig. 5).

La FC continuó disminuyendo hasta valores cercanos al basal, 9 min. después (fig. 5).

Durante el segundo ciclo Ac-ECTA se observaron en general, cambios similares a los registrados durante el primer ciclo (fig. 5).

P4. En ambos ciclos de Ac-ECTA, la Ac indujo cambios similares a los descritos en P3 aunque más rápidamente, probablemente por la concentración 66o/o mayor que tenían los bolus de Ac. En cambio, la administración del ECTA en el primer ciclo no disminuyó la duración del QRS.

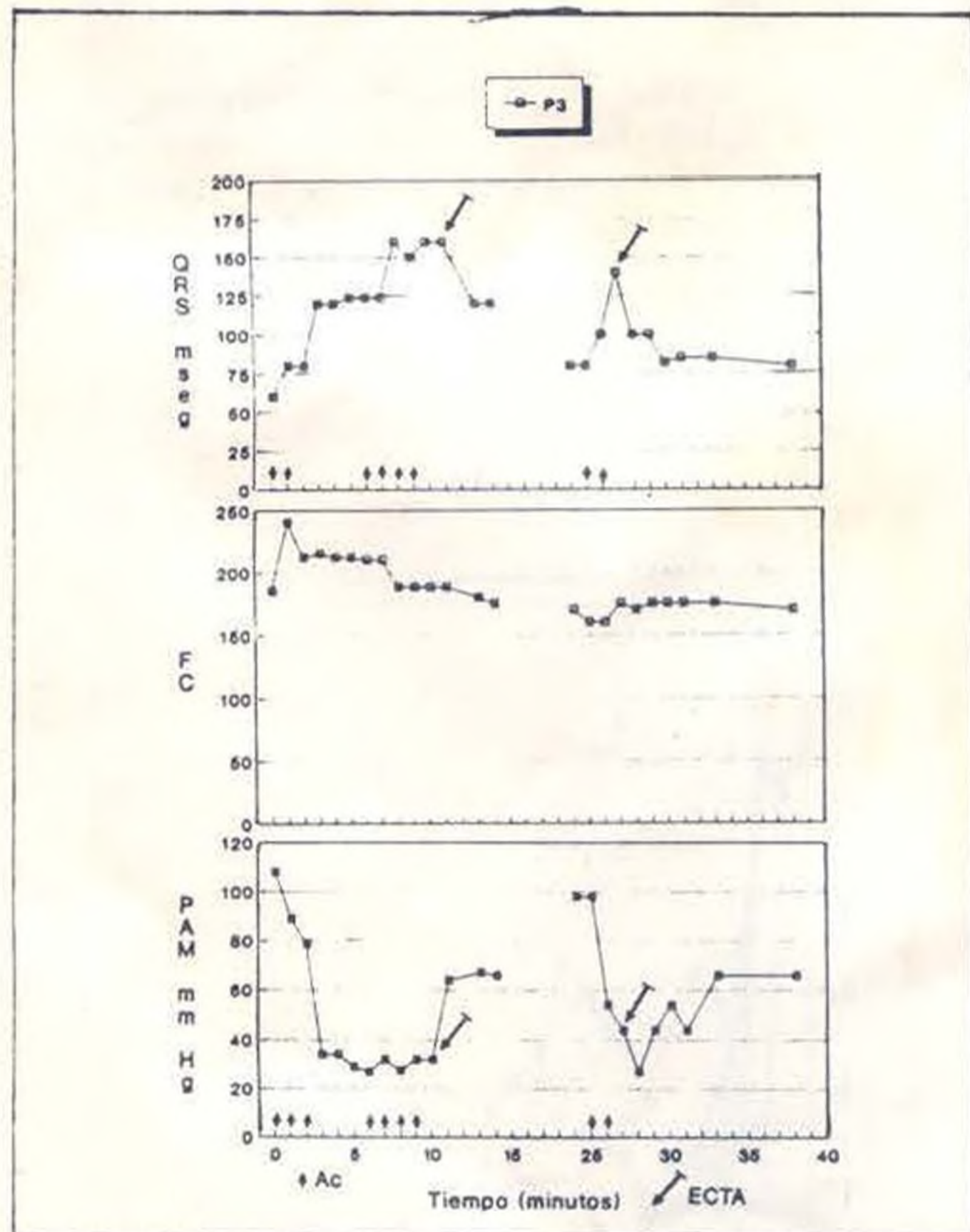


Fig. 5. P3. Cambios en la duración del QRS, la FC y la PAM durante los ciclos Ac-ECTA. Con la Ac, nótese el aumento de la duración del QRS y la caída brusca de la PAM. En cambio, inmediatamente después del ECTA estos efectos son revertidos.

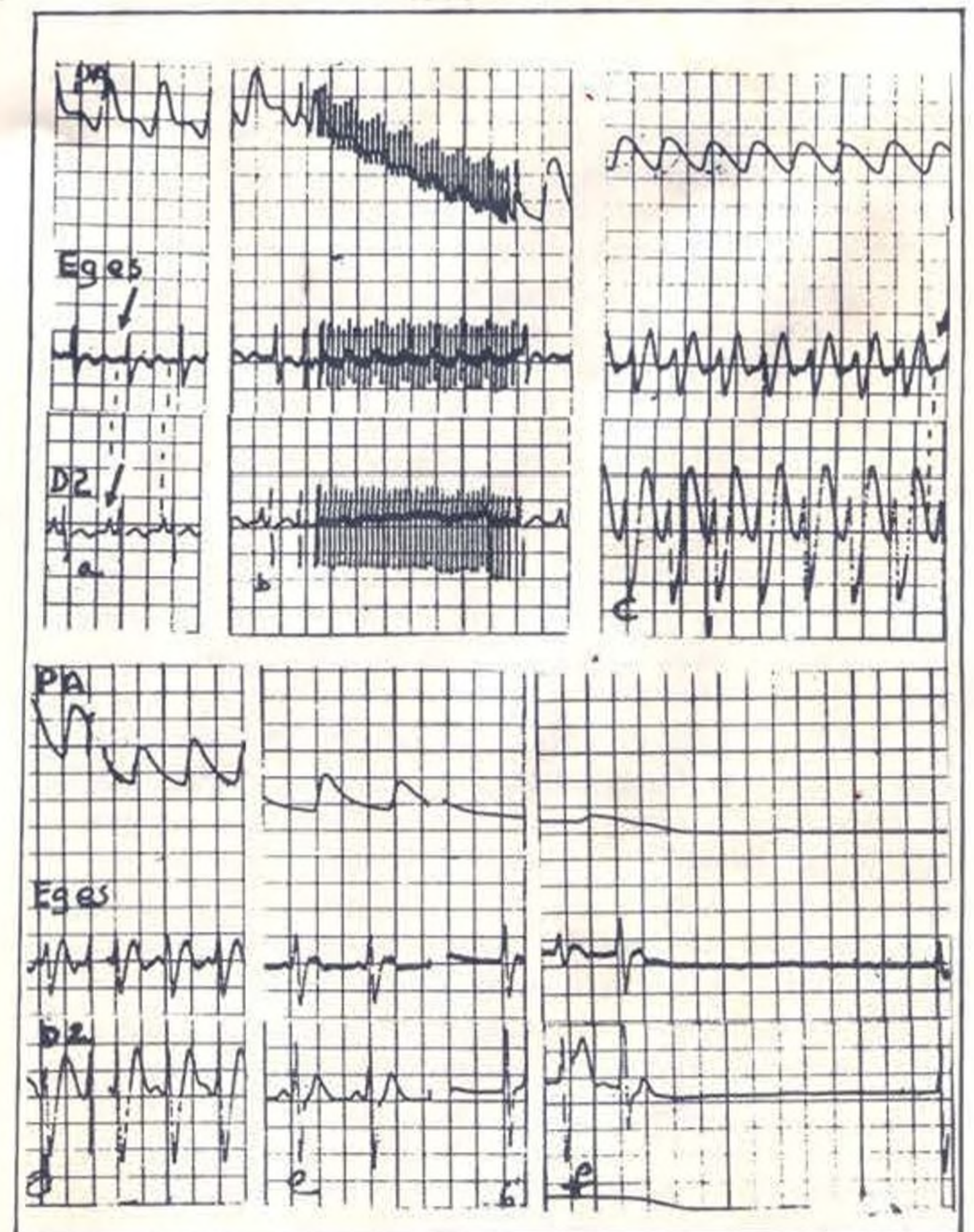


Fig. 6. P5. Cambios de la PA, Eges y en el ECGsup durante la administración de la Ac. a) registro basal: ritmo sinusal; b) 1era. dosis: aumenta la FC y cambia la polaridad del QRS; c) 6ta. dosis: aumenta la duración del QRS y desaparece la onda P en D2. Nótese la persistencia de Eg atriales precediendo cada Eg ventricular en el Eges (relación atrioventricular 1:1) evidenciando una aberrancia de conducción, intraventricular; d) 4 min después de última dosis: persiste QRS ancho y disminuye la FC; e-f) 6 min de la última dosis: disminuye el automatismo sinusal, con una pausa espontánea de 2.02 seg aparece un ritmo del empalme y disociación atrioventricular. Nótese la disminución progresiva de la PA.

Sin embargo, disminuyó la FC y aumentó progresivamente la PA hasta alcanzar valores cercanos al nivel basal. Un segundo bolus de ECTA no introdujo cambios significativos en estos resultados.

Durante el segundo ciclo, la administración del ECTA no varió la evolución de los cambio electrocardiográficos inducidos por la Ac, observándose al 2do. min. de su administración, una disminución del automatismo sinusal, seguido por un ritmo de empalme y posteriormente una disociación atrioventricular. Este animal falleció seis min. después del bolus de ECTA.

PROTOCOLO 3: Modelo de alteración de la conducción del impulso cardíaco inducida por la Ac en el perro.

En todos los animales se produjo de manera secuencial con el avance del tratamiento: taquicardia sinusal, taquicardia con QRS ancho y desaparición de la onda P (fig. 6 b-f), al igual que en P3 (fig. 4 b-d).

El análisis conjunto de los electrogramas intraesofágico e intracavitarios permitió apreciar que cada electrograma ventricular estaba precedido de un electrograma atrial (relación atrioventricular 1:1) (fig. 6f).

En 50o/o de los casos (P5, P6 y P7) disminuyó posteriormente el automatismo del nodo sinusal, apareciendo un ritmo del empalme y luego un bloqueo completo atrioventricular (véase P5 en fig. 6). Estos tres animales fallecieron durante el experimento. En P7 se observó un mayor aumento en la duración del QRS acompañado de una evolución fatal más temprana que en P5 y P6 (fig. 7).

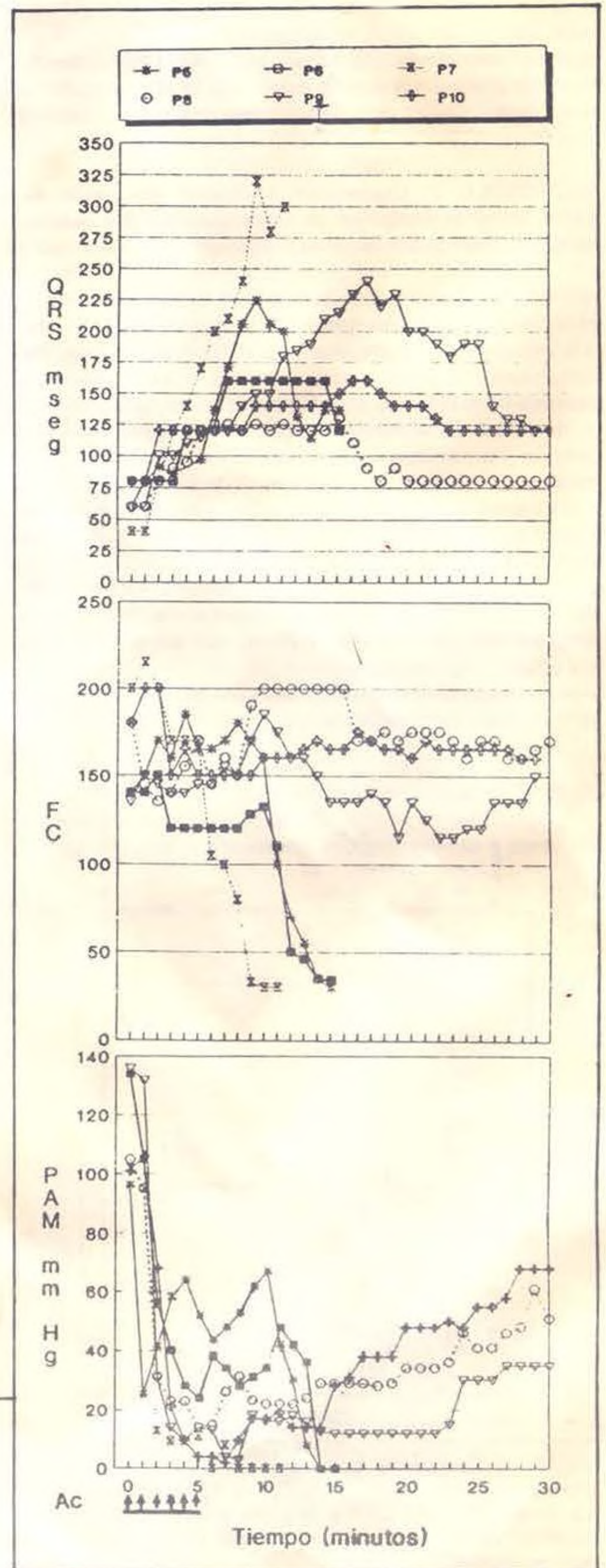
En el 50o/o de los animales restantes (P8, P9 y P10) el QRS inició su disminución a los 11, 12 y 15 min. respectivamente después de la última dosis de Ac. Veinticuatro min. después de la misma, no habían recuperado los valores basales (fig. 7 y tabla 1).

La FC aumentó durante el período de administración de la 1ra. y 2da. dosis. Luego disminuyó, permaneciendo con valores por encima del nivel basal. Después de la 6ta. dosis disminuyó progresivamente hasta niveles por debajo de 50 L/min. en P5, P6 y P7. En los tres restantes (P8, P9 y P10) no presentó grandes variaciones hasta 24 min. después de la última dosis de Ac (fig. 7).

La PAM disminuyó bruscamente durante la administración de las dos primeras dosis de Ac lo cual se mantuvo en P5, P6 y P7 hasta su fallecimiento. En P8 y P10 se recupera parcialmente a partir de los 12 min. después de la última dosis de Ac y en P9 a partir de los 15 min. No se observó en ellos la recuperación de los niveles basales 24 min. después de la última dosis (fig. 7).

PROTOCOLO 4: Efecto del ECTA sobre la alteración de la

Fig. 7. P5—P10. Cambios en la duración del QRS, la FC y PAM durante la administración de Ac. Nótese el aumento de la duración del QRS y la disminución brusca e intensa de la PAM. P5, P6 y P7 no mejoraron estos cambios y la FC cardíaca disminuyó progresivamente hasta el fallecimiento de los mismos. En P9 y P10 no se recuperó los niveles basales en la duración del QRS y ninguno recuperó el nivel de la PAM al final del experimento.



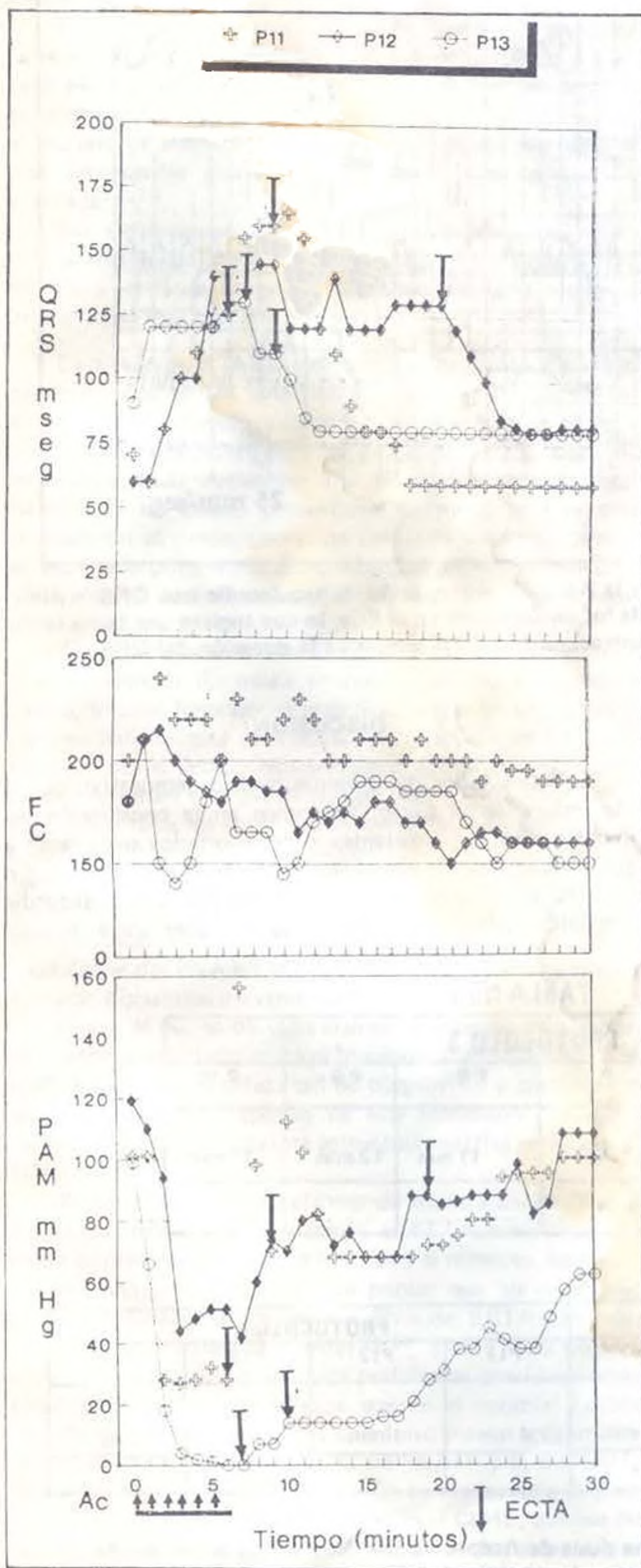


Fig. 8 P11-P13. Efecto del ECTA sobre los cambios inducidos por la Ac. Nótese la disminución hasta niveles basales en la duración del QRS en P11 y P13 y cercanos al basal en P12 durante los siguientes 5 min después del ECTA y la recuperación de la PAM.

conducción del impulso cardíaco inducida por la Ac en el perro.

En general los cambios electrocardiográficos, de Fc y en la PAM inducidos durante la administración de Ac fueron similares a los descritos en el protocolo 2 y 3 (fig. 8 y 9).

Con la administración del ECTA se inició en todos los animales, la mejoría de los cambios electrocardiográficos antes del 4to. min. de haberse administrado la última dosis de Ac, ver tabla 1.

Conjuntamente con la disminución de la duración del QRS se observó una disminución de la amplitud del mismo y reaparición de la onda P en ECG sup.

En P13 y P14, disminuyó la duración del QRS inmediatamente después de la primera dosis. En P12, al min. después de la primera dosis. En P11, 4 min. después de la primera dosis y al min. después de la segunda dosis de ECTA. En P12 y P13, se recuperó el nivel basal cinco min. después, el P11 siete min. después (fig. 8). En P14 se recuperó el nivel basal cinco segundos después (fig. 9 y 10).

La FC disminuyó en todos los animales durante los dos minutos siguientes a la administración del ECTA, permaneciendo con niveles cercanos al valor basal hasta el final del experimento (fig. 8 y 9).

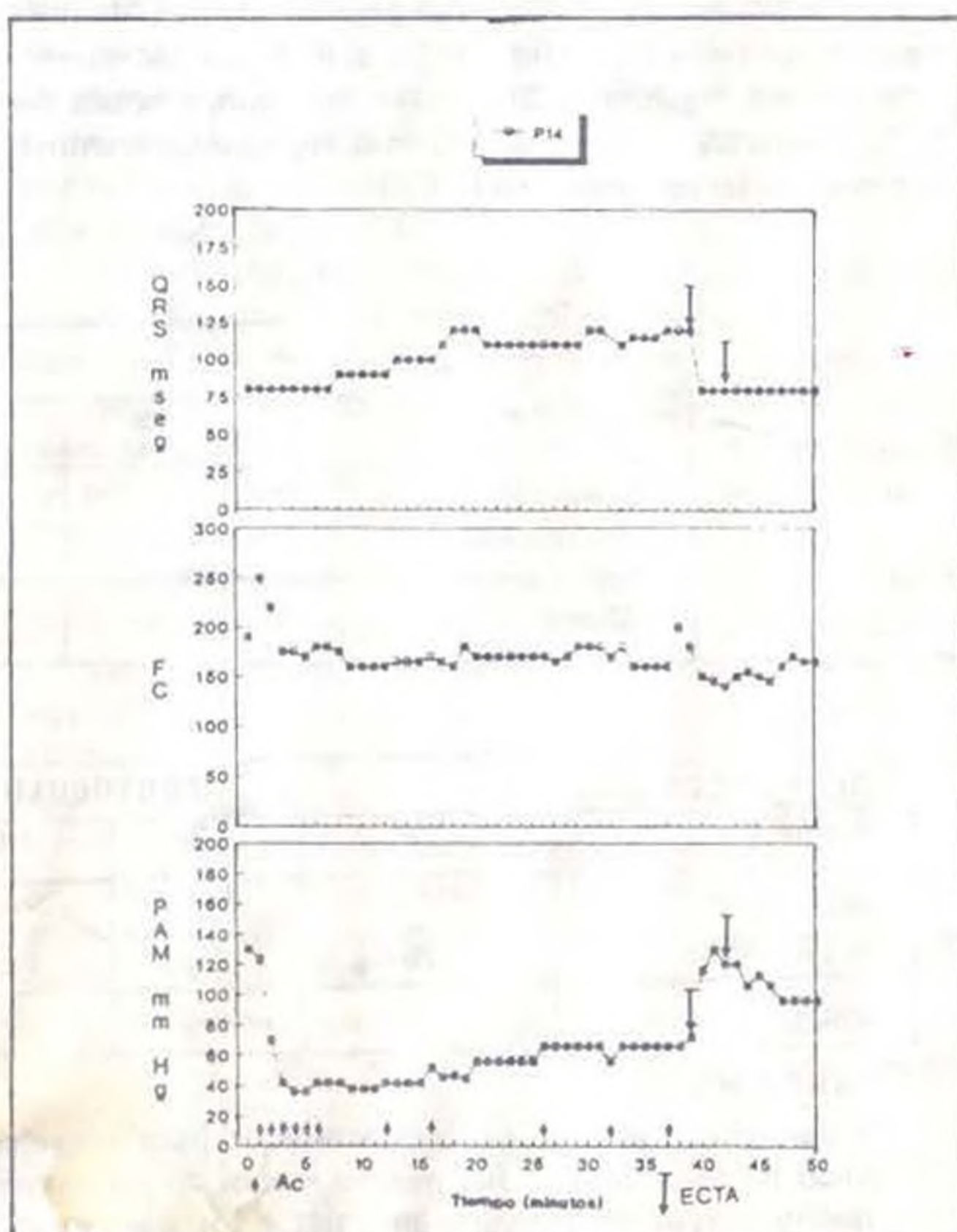


Fig. 9. P14. Efecto del ECTA sobre los cambios inducidos por la Ac. Nótese la disminución hasta niveles basales de la duración del QRS y la recuperación del QRS y la recuperación de la PAM.

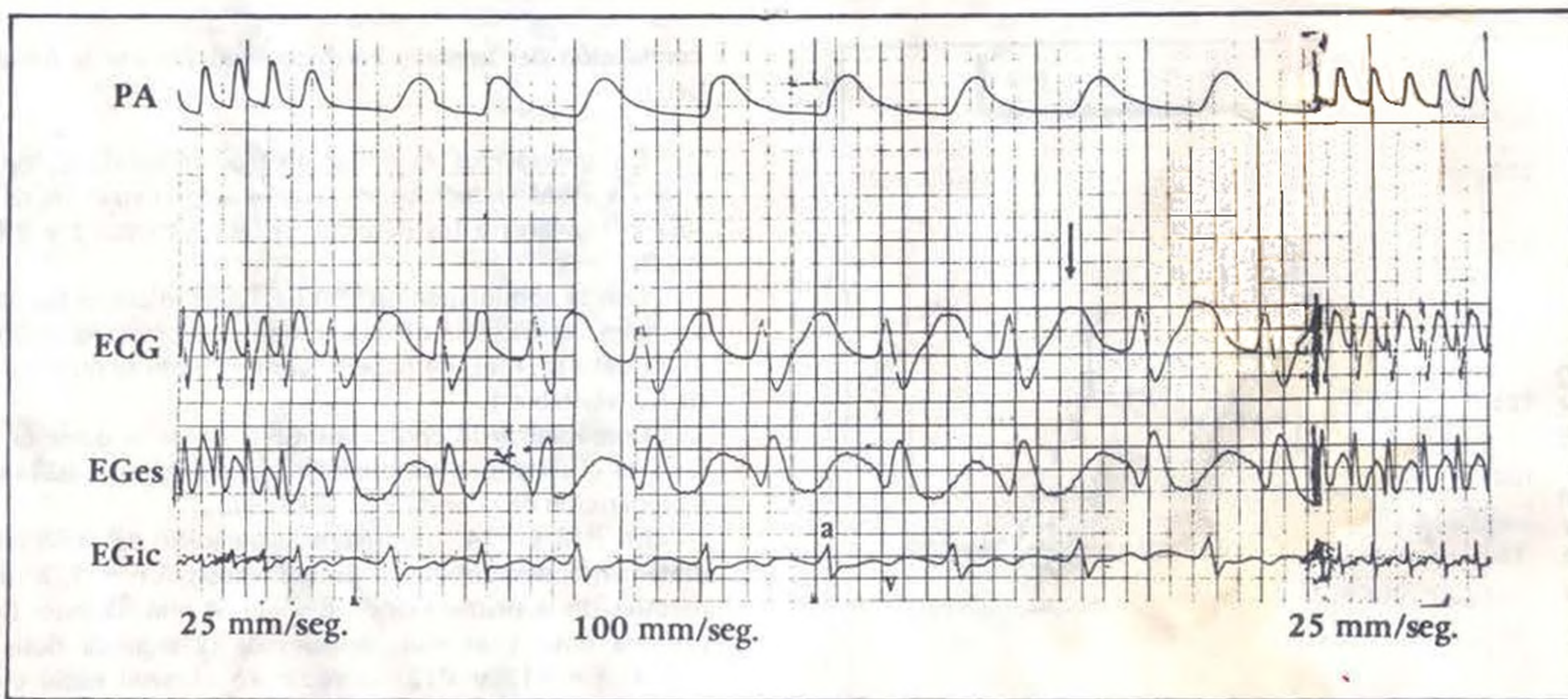


Fig. 10. P14. Efecto del ECTA sobre los cambios inducido por la Ac. Nótese con la Ac, la taquicardia con QRS ancho y ausencia de la onda P en la presencia de Eg atriales antes de los ventriculares en el Egic, lo que sugiere una taquicardia supraventricular con conducción aberrada. Con la administración del ECTA disminuye la duración del QRS y aparece onda P en D2.

La PAM aumentó con mayor intensidad en los P11 y P12, alcanzando valores cercanos a los niveles basales 12 min. después de la administración del ECTA. En el P11, no se habían recuperado niveles basales 20 min. después de administrar el ECTA (fig. 8). En el P14, la PAM aumentó de 66 mm Hg hasta 130 mm Hg. tres min. después del ECTA, disminuyendo hasta 100 mm Hg que se mantuvo hasta el final del experimento (fig. 9).

DISCUSION

Los resultados del presente trabajo demuestran que la Ac induce en el perro, trastornos en la conducción del impulso cardíaco semejantes a los reportados en la rata⁸ y que al igual que en esa especie revierten con el ECTA. En el perro estos cambios se caracterizan por una taquicardia con QRS ancho lo que evidencia una aberrancia de con-

TABLA No 1

Ac	PROTOCOLO 3					
Animal No.	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Inicio de Recuperación	0	0	0	11 min.	12 min.	12 min.
Muerte	+	+	+			

Ac + ECTA	PROTOCOLO 2				PROTOCOLO 4			
Animal No.	P3 ₁	P3 ₌	P4 ₁	P4 ₌	P11	P12	P13	P14
Inicio de Recuperación	28 seg.	3 seg	1 min	2 min	4 min	1 min	1 min.	5 seg
Muerte				+				

TABLA No. 1

Evolución de los cambios electrocardiográficos después de la última dosis de Acepromazina. Nótese que el tiempo de inicio de recuperación fue mucho menor en los animales a los que se le administró ECTA y que la mortalidad fue mucho mayor en aquellos animales a los que no se administró. NOTA: Se considera como recuperación de los cambios electrocardiográficos a la disminución de la duración de los complejos QRS, recuperación de la polaridad del mismo y aparición de la onda P en el ECGsup. P31 y P32 al igual P41 y P42 corresponden a los animales que recibieron dos ciclos Ac-ECTA.

ducción intraventricular¹¹⁻¹².

El hecho de que en el ECGsup los complejos ventriculares exhibían la misma morfología y en los Eges y Egic cada electrograma ventricular estaba precedido por un electrograma atrial (relación atrioventricular 1:1) sugiere que el modelo de alteración del ritmo desarrollado con la Ac es una taquicardia supraventricular (TSV) con conducción aberrada¹²⁻¹³.

Sin embargo se precisa para el diagnóstico definitivo de los trastornos descritos un hisiograma. En ausencia del mismo el registro de Eges y sobretodo, el Egic ofrece la información más precisa¹⁴.

La similitud en la evolución de los cambios electrocardiográficos en los animales tratados con Ac sugiere un alto grado de homogenicidad en las alteraciones electrofisiológicas inducidas en este modelo. Esto explica la semejanza de la evolución final de los tres animales que fallecieron los cuales presentaron luego de la TSV con conducción aberrada, depresión del nodo sinoatrial, la cual es sustituida por un ritmo del empalme que disminuye progresivamente su frecuencia hasta presentarse bloqueo completo atrioventricular.

A juzgar por la morbi-mortalidad en los protocolos 3 y 4 la dosis de Ac usada en nuestro modelo es bastante tóxica, lo cual fortalece el gran interés que reviste la mejoría electrofisiológica provocada por el ECTA en esa patología. El corto tiempo requerido por el ECTA para revertir esos cambios en el presente trabajo (tabla 1) y en la rata⁸ y su efecto protector sobre las arritmias de reperfusión en el perro⁹ sugiere que el PNA tiene un papel modulador importante en la regulación de la conducción del impulso y el ritmo cardíaco. Las bases anatomofisiológicas y bioquímicas que motivaron nuestro interés sobre el posible efecto modulador del PNA en la conducción y el ritmo cardíacos han sido discutidos previamente⁶⁻⁷.

Desde el punto de vista clínico es interesante que con el modelo presentado se haya inducido una taquicardia con QRS ancho, por la dificultad de diagnóstico y tratamiento que representa la presencia de este fenómeno¹⁵ y sobre todo que el ECTA tenga una influencia curativa en su evolución.

Aunque no podemos afirmar de manera definitiva que los resultados expuestos usando el ECTA sean producto de su contenido en PNA, la literatura al respecto, incluyendo las nuestras^{2, 8-9}, justifica pensar que los resultados presentados deben atribuirse al PNA del ECTA utilizado.

Basado en trabajos recientes¹⁶⁻¹⁷ y para hacer un ejercicio de rigurosidad académica podríamos considerar otras posibilidades. Hoy día se sabe que en el corazón existen cuando menos dos hormonas con funciones prácticamente idénticas al PNA. Se trata de la iso-PNA¹⁶ y la B-PNA¹⁷. Sobre éstas no tenemos información con respecto a su posible presencia en el ECTA producido en el CBHE, aunque por sus estructuras químicas y funciones podrían encontrarse en nuestro extracto.

De probarse, usando PNA sintético, que los efectos descritos no son debido al PNA, los resultados del presente trabajo se tornarían aún más importantes, particularmente

a la luz de nuestras publicaciones anteriores⁸⁻⁹, pues indudablemente esto generaría un nuevo e interesante campo de estudio: la acción directa del ECTA sobre las funciones electrofisiológicas del corazón.

La mayor frecuencia con la cual los cardiopatas y pacientes con isquemia aguda o crónica sufren de trastornos del ritmo y muerte súbita ha llevado a pensar que esas enfermedades alteran las características electrofisiológicas del corazón por cambios en la composición iónica de los medios intra y extracelulares, canales iónicos o ambos. Esta hipótesis todavía no ha sido examinada rigurosamente probablemente por las dificultades metodológicas que demandarían los protocolos.

Afortunadamente, los adelantos metodológicos recientes de biofísica y biología molecular permiten hacer estudios funcionales de los canales normales y patológicos controlando experimentalmente las características del medio intra y extracelular, condición esta fundamental para estudios definitivos en ese campo.

Por su relevancia con este trabajo comentaremos algunas de las conclusiones emitidas en una excelente revisión sobre las interrelaciones entre las enfermedades cardíacas, la electrofisiología celular y los canales iónicos¹⁸. Esos autores están convencidos de que el control de la expresión genética, función y regulación de los canales iónicos pueden alterarse a nivel molecular por patologías cardíacas e isquemia miocárdica. Estas situaciones deben alertarnos sobre la necesidad de reevaluar los estudios realizados en corazones normales para fines farmacológicos, ya que los resultados serían muy diferentes si se usaran corazones patológicos con las tecnologías de biofísica y biología molecular mencionadas. Este abordaje garantizaría un mejor entendimiento del tipo de estructura química a sintetizar para producir drogas más eficaces.

Así por ejemplo, basándose en los efectos de la angiotensina II sobre los canales iónicos de las fibras miocárdicas, esos autores especularon que un incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina podría jugar un papel en la generación de la arritmia de reperfusión, lo cual ha sido confirmado por la disminución de este tipo de arritmia con inhibidores de la ECA.

Igualmente estos autores sugieren que la disminución de la mortalidad observada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con inhibidores de la ECA son realmente en parte, debido a la disminución de los efectos adversos de la angiotensina II sobre las funciones de los canales iónicos y con ello una disminución en la aparición muy probable de arritmias fatales.

Dado lo bien conocido de las funciones antagónicas entre el PNA y el sistema renina-angiotensina para la regulación hidroelectrolítica y de la presión arterial²⁻⁵, es interesante especular que el efecto beneficioso del PNA en la arritmia post reperfusión reportada por nosotros⁹ se debe a que el PNA contrarresta el sistema renina-angiotensina como lo hacen los inhibidores de la ECA, aunque evidentemente a otro nivel molecular.

En este sentido, existen pocos datos que relacionan el PNA con el control hidroelectrolítico de los cardiocitos y la función de sus canales iónicos.

Recientemente se ha reportado que el PNA (Atriopeptina III) interviene a través de su segundo mensajero, el GMPc sobre el cotransporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$, para regular el volumen del corazón en condiciones normales y patológicas¹⁹. El PNA disminuye el volumen del cardiocito aumentando la salida del Ca^{2+} vía el intercambio $\text{N}^+-\text{Ca}^{2+}$, lo que disminuye su contractilidad. Esos autores postulan que la disminución del volumen del miocito inducida por el PNA serviría como mecanismo de retroalimentación para inhibir la secreción del PNA.

Con respecto al PNA y su acción sobre los canales iónicos del cardiocito se han reportado algunos datos interesantes usando atriopeptina III en una preparación del músculo papilar del ventrículo derecho y auricular del cayo estudiando el potencial de membrana con microelectrodos. Los autores encontraron un efecto hiperpolarizante, en ambas preparaciones. La repolarización en el músculo ventricular disminuye de manera dosis dependiente; en el auricular no hubo cambio. Hubo evidencias de que el PNA disminuye el influjo de Ca^{2+} vía los canales de corriente lenta²⁰. Otro investigador, usando cardiocitos humanos aislados y métodos biofísicos, reporta que el PNA humano deprime la corriente de los canales de sodio de manera voltaje dependiente por lo que sugiere que el PNA controla la excitación cardíaca. Señala que el PNA deprime la actividad del canal de Na^+ de manera semejante a la acción antiarrítmica de los anestésicos locales y los antagonistas del calcio²¹.

Con respecto a los cambios hemodinámicos que acompañan las alteraciones electrofisiológicas inducidas por la Ac, en nuestros animales se observó un importante deterioro hemodinámico, el cual persiste y se agrava hasta la muerte en los que fallecieron durante del experimento. En los animales que no fallecieron y no recibieron ECTA, la mejoría de la PA fue menor que en los que recibieron el ECTA. Esto hace pensar que la disfunción hemodinámica es parte de las manifestaciones cardíacas inducidas por la Ac.

Aparte de la posibilidad mencionada, pensamos que la disminución inicial de la PA brusca e intensa podría atribuirse a la actividad simpaticolítica de la Ac. La intensificación posterior de esta disminución de la PA, que se observa conjuntamente con la aparición de la aberrancia de conducción intraventricular podría relacionarse a una disminución del gasto cardíaco posiblemente producto del trastorno electrofisiológico y la disfunción contráctil miocárdica inducida por esta droga.

En resumen, parece ser que el PNA tiene un papel modulador importante sobre las funciones electrofisiológicas cardíacas, incluyendo el sistema de conducción. Como parte de esta función el PNA asume actividad antiarrítmica al disminuir la excitación y conducción del impulso cardíaco. Esto lo obtiene aparentemente, al disminuir la entrada de sodio y bloquear los canales de calcio.

Pasando a otro aspecto de esta comunicación, queremos señalar que el presente estudio forma parte del andamiaje que nuestro programa de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas desarrolla para usar y establecer proyectos truncales de investigación clínica y experimental

como elemento de estímulo individual y colectivo en la formación de nuestros especialistas particularmente en las residencias médicas²³⁻²⁴.

En este sentido, es esencial **crear la atmósfera** investigativa dirigida a capacitar el **personal que pueda transferir** adecuadamente a nuestra **cultura científica** aquellos factores que además de ser **responsables** por los avances científico-tecnológicos de la **medicina internacional** sean a su vez lo más relevantes a las **necesidades** de nuestro sistema de salud²².

Para esto, nada tan importante como desarrollar en países sin posibilidades económicas y con escasez de recursos humanos, el que estos últimos encuentren soluciones creativas, para que a través de la adecuada transferencia de los modelos importados, contribuyan de manera eficiente y efectiva al desarrollo organizado de los recursos científico-tecnológicos nacionales²³⁻²⁴.

Esto naturalmente, solo se consigue si existe un alto grado de autoestima ética y científica que impulse la motivación apropiada para la consecución de este propósito, por lo que no se debe escatimar esfuerzos para que esta concepción como factor importante del desarrollo forme parte integrada de nuestro sistema educativo²⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. De Bold A J, Borenstein H B, Veres A T, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rat. *Life Sci*, 28:89-94, 1981.
2. De Bold A J. On the shoulders of giants: The discovery of atrial natriuretic factor. *Can J Physiol Pharmacology*, 65: 2007-2012, 1987.
3. Bencosme S A, Tejada R, Díaz S, Báez N, Jiménez U, Guzmán I. Corazón endocrino: Cardionatrina. Monografía No. 3 del CBHE, CI, PUCMM, 1985.
4. De Zeeuw D, Janssen W M T and de Jong P E. Atrial natriuretic factor: its (patho) physiological significance in humans. *Kidney International*, 41: 115-1133, 1992.
5. Deilló M. Cardionatrina ó factor natriurético atrial. Revisión actual. *Acta Médica Dominicana* 12: 154-161, 1990.
6. Cantin M, Thibault G, Haile-Meskel H, Ding J, Milne R, W Ballak M, Charbonneau C, Nemer M, Drouin J, García R, Genest J. Atrial natriuretic factor in the impulse-conduction system of rat cardiac ventricles. *Cell Tissue Res*, 256: 309-325, 1989.
7. Anan-Srivastava M B, Thibault G, Sola C, Fon E, Ballak M, Charbonneau C, Haile-Meskel H, García R, Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor in Purkinje fibers of rabbit heart. *Hypertension*, 13:789-798, 1989.
8. Rosado A, Hernández R, Halls A, Bencosme H, García M, Bencosme S. Efectos del péptido natriurético atrial sobre

- las arritmias cardíacas inducidas por acepromacina en la rata: reporte preliminar. *Acta Médica Dominicana*, 11:224-228, 1989.
9. Rosado A, Hernández R, Halls A, Bencosme H, García M, Tejada R, Ureña M, Bencosme S. Efectos del péptido natriurético atrial (PNA) en la isquemia aguda y reperfusión miocárdica en el perro: su impacto en el campo de los radicales libres de oxígeno. *Acta Médica Dominicana* 12:63-68, 1990.
 10. Guyton A C. Vascular distensibility and fructions of the arterial and venous systems. En A C Guyton (ed), *Textbook of Medical Physiology*, pág. 159-169, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1991.
 11. Singer H D, Cohen, C H. Aberrancy: electrophysiology mechanisms and electrocardiographic correlates. En Mandel, Willian J (ed). *Cardiac Arrythias, Their mechanism, diagnosis, and managment* pág. 369-412, J. B. Lippincoot company, Philadelphia, 1987.
 12. Yurchak P. M., Supraventricular arrhythmias. En Johnson R A, Haber E, Austen W G (eds.) *The Practice of Cardiology*, pág. 96-131, Litle, Brown and Company, Boston, 1980.
 13. Wellens H J, Bar FWHM, LiekI. The valueof the electrocardiogram in the diferencial diagnosis of tachycardia with a wide-ned QRS complex. *Am J Med* 64:27, 1978. Citado en ref. 14.
 14. Freedman R A, Mason J. M. Sustained ventricular tachycardia: clinical aspects. En, El-Sherif N y Samet P (eds.), *Cardiac Pacing and Electrophysiology* pág. 247-264, W. B Saunders Company, Philadelphia, 1991.
 15. Stewart R B, Bardy G H Greene H L. Wide complex tachycardia: Misdiagnosis and outcome after emergente therapy, *Ann Intern Med* 104: 766, 1986. Citado en ref. 14.
 16. Jennings D B, McKirdy and Ohtake P J. Infusion of iso-rANP (1-45) or (17-45) increases plasma renin activity and aldosterone. *Can J Phisiol Pharmacol* 68: 1292-1297, 1990.
 17. Mukoyama M, Nakao /K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K and Yasue, H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest*, 87: 1402-1412, 1991.
 18. Ten Eick R E, Whalley D W and Rasmussen H H. Connections: heart disease, cellular electrophysiology, and ion channels. *The FASEB Journal* 6: 2568-2580, 1992.
 19. Clemo H F, Feher J J and Baumgarten C M. Modulation of rabbit ventricular cell volume and $Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransport by GMPc and atrial natriuretic factor. *J Gen Phisiol.* 100: 89-114, 1992.
 20. Kecskeméti V. Electrophysiological effect of atrial natriuretic peptide in guinea-pig cardiac preparations. *Pharmacological Research* 25:137-138, 1992.
 21. Bustamente J O. Depression of cardiac sodium channel conductance by atrial natriuretic peptide. En Puschett, J. B; *Diuretics III: Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications*. Elsevier Science Publishing; Co., Inc., pág. 589-594, 1990.
 22. Bencosme S A. Investigación biológico-clínica, educación y práctica médica. Desarrollo de un gran programa intitucional. *Acta Médica Dominicana* 13:27-40, 1991.
 23. Núñez M Z y Bencosme S A. El polipéptido natriurético atrial (PNA) y la investigación clínica de la hipertensión arterial: Un modelo de investigación, docencia y servicio. *Acta Médica Dominicana* 13:80-85, 1991.
 24. Bencosme S A. Contribución de los laboratorios veterinarios al desarrollo científico tecnológico. *Acta Médica Dominicana* 13:127-129, 1991.
 25. Bencosme S A y Núñez M Z. Criterios éticos de la investigación clínica y experimental. *Acta Médica Dominicana* (en prensa).