

SECCION INVESTIGACION, EDUCACION Y AVANCE CIENTIFICO

EL POLIPEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL (PNA) Y LA INVESTIGACION CLINICA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL: UN MODELO DE INVESTIGACION, DOCENCIA Y SERVICIO

1 Dra. M. Zunilda Núñez

2-3 Dr. Sergio A. Bencosme

INTRODUCCION

Para investigadores de países en desarrollo, el poder justificar la esencia de su trabajo como una necesidad para el desarrollo nacional, es probablemente una de sus metas más ansiadas. Sólo así, podrán los demás miembros de la comunidad, responsables por el desarrollo, contribuir con los recursos necesarios para esos fines.

Esperamos que con el presente trabajo podamos aportar algunos elementos de utilidad para la investigación clínica de la hipertensión arterial pero mas aún, que se contribuya al estudio de esta condición como fenómeno docente y de servicio en nuestro medio.

El Péptido Natriurético Atrial en relación con el avance de las ciencias médicas en nuestro país, ha sido objeto de varias revisiones¹⁻¹³, de frecuentes investigaciones originales¹⁴⁻²⁰, e incluso ha servido como modelo para el desarrollo de conceptos educativos a nuestra Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas²¹⁻²⁵.

El PNA estimula la vasodilatación, el egreso de líquidos, el incremento de la filtración glomerular y la excreción de agua y sal, bloquea no sólo la liberación sino también la acción de varias hormonas, incluyendo la angiotensina II, la aldosterona y la vasopresina. Los niveles del PNA están generalmente elevados en condiciones de sobrecarga de volumen o en la hipertensión arterial. Esta hormona emerge cada vez más, como un factor importante para contrarrestar esas condiciones.

El PNA se deriva de un precursor proteico producido por el atrio cardíaco y por otros tejidos en menor cantidad. Se han descrito dos clases de receptores para el PNA a nivel vascular, renal y en otros tejidos. El receptor B usa el GMPc como segundo mensajero y da origen a sus efectos biológicos, mientras que el receptor C es de secuestro y aclaramiento metabólico del PNA. Esta hormona puede funcionar de forma endocrina, paracrina, autocrina y como neurotransmisor según las circunstancias. Su secreción ocurre por vía regulada a partir de los gránulos secretorios que la almacenan (atrio) o por vía constitutiva, es decir de modo continuo sin previo almacenamiento (ventrículo). Por su importancia práctica recordamos que el estímulo mejor estudiado para liberar el PNA, es la distensión atrial.

De los trabajos de investigaciones mas relevantes y acreditados en la literatura internacional hemos seleccionado una revisión magistral del Dr. Jacques Genest y su grupo de Montreal²⁶, titulada "Los Mecanismos de la Hipertensión. Sodio y el Péptido Natriurético Atrial" donde él revisa su contribución a la investigación biológico-clínica de la hipertensión arterial desde el 1948 hasta el 1988 por considerar su escuela la mas representativa para discutir la temática que nos ocupa.

Por lo extenso de la bibliografía en esta revisión decidimos resumir libremente sin documentar aquellos detalles analizados en función de nuestros propósitos.

Aún cuando todavía no se entiende a cabalidad el papel del sodio en la hipertensión arterial esencial, el hecho de que en poblaciones con bajo consumo de sal esta enfermedad no se presenta y que sea prevalente cuando el consumo es alto, ha sido el mejor estímulo para organizar las investigaciones dirigidas a entender esta enfermedad.

Se acepta que la hipertensión arterial resulta de un incremento de la resistencia vascular periférica debido a un aumento de la tonicidad, sensibilidad y reactividad arteriolar, lo que coincide o da lugar a cambios arteriales estructurales.

Aunque existen datos conflictivos, la mayoría de las

1. Médico internista Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez (HRUJMCB). Asistente de investigaciones Centro de Biología Humana y Experimental. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM)

2. Director Centro de Biología Humana y Experimental y de la Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias de la Salud (FCS), Centro de Investigaciones (CI) PUCMM.

3. Director Departamento de Investigaciones Clínicas, HRUJMCB

investigaciones en la circulación sistémica, en territorios vasculares regionales o en arterias aisladas demuestran un aumento de la reactividad vascular en modelos de hipertensión animal in vivo e in vitro y en el humano.

Además de un evidente factor genético demostrado pero no identificado en gemelos hipertensos, los factores involucrados en el incremento de la reactividad vascular y la resistencia periférica de la hipertensión son: 1) el sodio, 2) el riñón y el sistema renina-angiotensina, 3) la aldosterona, 4) el cerebro y sistema nervioso simpático, 5) el péptido natriurético atrial.

A continuación hacemos algunos comentarios con respecto a estos factores y el presente tema.

La importancia del sodio en la hipertensión arterial lo recalcan los hechos siguientes:

1) Ni la hipertensión ni el aumento de la presión arterial con la edad han sido detectadas en poblaciones que consumen menos de 60m mol/día de sodio. En cambio incidencia de la hipertensión en poblaciones con un alto consumo de sal llega al 55% .

2) Dahl ha desarrollado una raza de ratas hipertensas extremadamente sensitivas al sodio alimenticio y otra que se mantiene normotensa aún en presencia de una muy alta ingesta de sal. Genest considera que éste modelo animal es el más parecido a la hipertensión esencial humana.

3) Los eritrocitos, linfocitos y leucocitos de pacientes con hipertensión esencial tienen una concentración de sodio mayor, debido a una disminución de su capacidad para liberarse de una sobrecarga sódica a través de su membrana plasmática.

4) Este aumento de sodio en las células sanguíneas y el músculo liso vascular de los hipertensos debe ser el resultado de una mala distribución del sodio en los diversos tejidos, ya que tanto el sodio corporal total como el intercambiable, son normales. El incremento del Na^+ citosólico por un mecanismo todavía no claro, aumentaría el Ca^{++} libre, haciendo al músculo liso vascular hipersensitivo e hiperreactivo a las concentraciones normales de norepinefrina y angiotensina II, cuando estas se administran durante una dieta sódica superior a la normal.

En cuanto a la aldosterona el grupo de Genest y de Laragh establecieron que:

1) Existe un aumento significativo en la excreción de un metabolito de la aldosterona en los hipertensos esenciales apareados en cuanto al sexo, edad, y niveles altos o bajos de renina.

2) La infusión con angiotensina II provoca en ellos un aumento exagerado de la aldosterona plasmática.

3) Estos pacientes muestran una reactividad digital aumentada a la norepinefrina cuando han sido pre-tratados con aldosterona, a diferencia de los sujetos controles.

El riñón es clave en la patogénesis de la hipertensión arterial como veremos a continuación:

1) El trasplante de un riñón de una rata hipertensa sensitiva al sodio a otra normotensa resistente al sodio y con nefrectomía bilateral, induce en esta última hipertensión arterial. Por el contrario, el trasplante de un riñón

de una rata normotensa resistente al sodio a otra hipertensa sensitiva al sodio con nefrectomía bilateral induce en ésta, una reducción de su presión arterial a niveles normales. Lo mismo se ha conseguido con ratas espontáneamente hipertensas y en el hombre.

2) Se sabe que el riñón del hipertenso cuando está sometido a una sobrecarga sódica, tiene que aumentar la presión arterial para aumentar la "presión de natriuresis" y así controlar esa situación.

3) A través de la producción de renina, el riñón regula los niveles plasmáticos de angiotensina II y aldosterona y a través de ellos, la presión arterial y la excreción sódica. Recientemente, la producción de inhibidores de la enzima convertidora en pacientes con hipertensión esencial ha sido útil para su manejo, a pesar de que los niveles plasmáticos de angiotensina II y norepinefrina son generalmente normales en esos pacientes.

En cuanto al cerebro y el sistema nervioso simpático, se ha escrito mucho sobre esto, pero nos limitamos a señalar que la región hipotalámica de tejido periventricular que rodea la porción anterior del tercer ventrículo conocida como la región AV3V, es importante en cuanto a la liberación de vasopresina y crítica para la homeostasis de líquidos. Su destrucción a nivel del receso supraóptico, protege las ratas con hipertensión inducidas por pinzamiento de las arterias renales, DOCA-sal-sensitiva, coartación aórtica y neurogénica por deaferentación sino-aórtica o lesión del núcleo del tracto solitario. La interferencia farmacológica con la transmisión o liberación de la norepinefrina reducen efectivamente la presión arterial. Además, en ratas con hipertensión espontánea existe un aumento de la actividad simpática renal.

En lo referente al PNA y su posible papel en la hipertensión esencial, comentaremos a continuación sólo algunas de las razones por las cuales esta hormona es fundamental para el entendimiento del síndrome hipertensivo:

1) Previene y suprime el efecto vasoconstrictor de las dos sustancias más presoras, la angiotensina II y la norepinefrina.

2) Es la sustancia con actividad diurética y natriurética más potente.

3) Inhibe la síntesis y la liberación de la aldosterona tanto en condiciones basales como cuando éstas funciones están activadas.

4) Inhibe la liberación de renina y antagoniza el sistema renina-angiotensina.

5) Disminuye el gasto cardíaco y la presión arterial en todas las formas de hipertensión experimental.

Por éstas razones, varios grupos de investigadores incluyendo al de Genest, decidieron en los últimos años determinar los niveles de PNA en hipertensos esenciales. Los resultados no fueron unánimes, por lo que Genest y col. ampliaron sus estudios usando grupos de pacientes más homogéneos: Uno control (77); otro de hipertensos sin tratamiento (192) y otro de hipertensos con tratamiento (92). Los tres grupos tenían perfiles bioquímicos y examen físico normal eliminándose así una alteración renal signifi-

cativa. Ninguno de los hipertensos tenían signos de hipertensión secundaria o insuficiencia cardíaca congestiva.

Básicamente los resultados fueron como sigue:

Los niveles plasmáticos del PNA y GMPc aparecieron definitivamente dentro del rango normal en todos los hipertensos excepto en los que recibían medicación antihipertensiva y tenían una presión arterial diastólica todavía por encima de 90 mmHg (76) en los que se encontró un ligero aumento del PNA plasmático.

Para esa fecha, los demás trabajos reportando valores de PNA plasmático mayores para los hipertensos que para los controles, no ofrecían protocolos depurados ni tampoco reportan niveles de PNA superiores a 170 Mol/L, nivel mínimo requerido para que las presiones arteriales, sistólica y diastólica, puedan descender según estudios en humanos y en perros normales.

Considerando que en pacientes con hipertensión esencial ligera y moderada hay aumento de las presiones arteriales derecha e izquierda y que las presiones sistólica y diastólica de la arteria pulmonar también aumentan, mientras que el PNA plasmático se mantiene a niveles normales, llevó al grupo de Montreal a sugerir que en esos pacientes existe una hiposensibilidad del atrio para liberar PNA.

En este sentido resaltamos que aumentando la ingesta de sodio por 12 días no se aumenta la liberación de PNA en ratas espontáneamente hipertensas (ratas SH) pero sí en las ratas controles. Esto sugiere que al igual que en la hipertensión esencial del humano, existe una hiposensibilidad del atrio para liberar PNA en las ratas espontáneamente hipertensas como respuesta a una sobrecarga sódica.

Genest concluye que con la interpretación de sus resultados estos serían compatibles con la hipofunción endocrina atrial sugerida para el hipertenso esencial y explicaría:

1) El descenso de la capacidad renal para excretar una alta ingesta o carga sódica a no ser que aumente su presión arterial "presión de natriuresis".

2) El que respondan a una sobrecarga sódica con una disminución de la inhibición de la aldosterona y con niveles inapropiadamente altos de su secreción, excreción y concentración plasmática.

3) El aumento de la resistencia periférica en base a una insuficiencia del nivel circulante de PNA para prevenir o disminuir la actividad vasoconstrictora asociada a la norepinefrina o a la angiotensina II.

Acorde con el objetivo de este trabajo de informar sobre los adelantos en este tema y de fortalecer la capacidad investigativa autóctona, resumiremos una de las conferencias plenarias que tuvo lugar en el Simposio sobre el PNA, junio 1990 en Ottawa, Canadá, ya que este tipo de investigación clínica es relevante y además fácilmente implementable en nuestro medio.

Weidmann y col.²⁷ buscando defectos hereditarios en la hipertensión esencial que les ayudaran a investigar sobre la patogénesis de esta enfermedad, encontraron que en hijos de padres hipertensos, pero todavía normotensos, el PNA plasmático es normal en una ingesta baja de sal, como sucede con los hijos de padres normotensos. Por el

contrario, esos hijos de hipertensos aparentemente normales, generalmente no pueden incrementar el PNA plasmático, como sucede normalmente frente a una ingesta alta de sal. Además, sus niveles plasmáticos de GMPc (el segundo mensajero del PNA) también tienden a disminuir. En estos individuos, la respuesta renal a una infusión "fisiológica" del PNA fue normal.

Por otra parte, como en la hipertensión esencial sin complicaciones cardíacas, los niveles plasmáticos del PNA son reportados frecuentemente como "normales" en relación con la edad de los pacientes, esos autores consideran que algunos de estos hipertensos, tienen un nivel de PNA plasmático inapropiadamente menor que lo exigido para su nivel de presión sanguínea.

Basado en estas observaciones el grupo de Weidmann y col. postularon un nuevo síndrome endócrino caracterizado por una deficiencia relativa del PNA plasmático en algunos humanos propensos a la hipertensión. Estos hijos normotensos de padres hipertensos también tienen tendencia a una hiperreactividad vascular a la norepinefrina. No se sabe todavía si etiopatogénicamente éstas dos alteraciones están interrelacionadas. Claro está que ambos efectos pueden potencialmente predisponer al desarrollo de la hipertensión arterial.

En función de lo presentado y con miras terapéuticas se precisa saber si un aumento farmacológico en los niveles de PNA dentro del rango fisiológico puede disminuir la presión arterial y mantener la excreción de sodio en los hipertensos esenciales. Las investigaciones en este sentido con infusiones desde tres horas hasta cinco días sugieren que esto es posible²⁸⁻³⁰

Janssen y col.²⁹, conscientes de que ratas hipertensas requieren varios días para que el PNA disminuya la presión arterial y se observe una natriuresis crónica, decidieron utilizar una infusión de PNA sintético durante cinco días en hipertensos esenciales con lo que demostraron que el PNA plasmático aumenta de 49 a 106 pG/ml, valor que está dentro de lo estrictamente fisiológico. En estas condiciones durante las cuatro horas iniciales de la infusión, la excreción urinaria de sodio aumenta considerablemente, alcanzándose balance sódico sólo a las 24 horas, con una pérdida neta de 72 mmol de sodio. Las presiones arteriales empiezan a disminuir a las 12 horas alcanzando niveles bajos y estables a las 36 horas: sistólica, -11.5% y diastólica, -10.3%. La frecuencia cardíaca aumenta en 12.6% y el hematocrito en 7.1%. Después de discontinuar la infusión, el PNA, balance sódico y el hematocrito retornaron a sus niveles originales, no así la presión arterial la cual tomó tres días.

Estos resultados sugieren que el PNA a dosis bajas está íntimamente involucrado en la regulación del balance sódico y la presión arterial en los hipertensos esenciales, por lo que no ha de extrañarnos que el PNA esté surgiendo como una droga antihipertensiva útil, como veremos a continuación.

Potencial Terapéutico del PNA en la Hipertensión Arterial

La posibilidad de inhibir el metabolismo endógeno del PNA ha dado pie a un nuevo abordaje terapéutico para aquellos desórdenes que como la hipertensión esencial parecen depender etiopatogénicamente de una deficiencia relativa de esa hormona.

La administración de inhibidores de la encefalinasa neutra, enzima que inactiva el PNA, induce en el hombre un incremento significativo en la concentración del PNA plasmático endógeno, extendiéndose la vida media de esta hormona. Es alentador saber que, en un experimento reciente con el uso crónico de Sinorfán vía oral, (un inhibidor de la encefalinasa) se disminuyó progresivamente la presión arterial sistólica y diastólica con igual efectividad que con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina³¹.

También es posible aumentar significativamente el nivel plasmático de PNA bloqueando con análogos sintéticos del PNA los receptores C, alargando así la vida media del PNA y por ende aumentando el PNA plasmático endógeno³².

Más recientemente se ha conseguido sintetizar análogos del PNA con actividad agonista y con mayor resistencia a la proteólisis³³. Como se puede ver, existen ya, aparte del PNA sintético, varias drogas que aumentan el nivel plasmático del PNA endógeno, exógeno u ambas, usando diferentes protocolos terapéuticos siendo inclusive posible combinarlas, ya que no todas actúan al mismo nivel.

La Investigación Horizontal y su Potencial para una Investigación Clínica Autóctona.

A continuación comentaremos brevemente sobre la investigación que llamamos de tipo "horizontal". Esta la consideramos de mucho interés para el desarrollo de la investigación y educación médica en nuestro medio, en función de su beneficio directo para la formación de médicos especialistas, programas de educación continuada y mantener la excelencia de nuestra práctica médica.

El uso de la investigación como herramienta educativa en este sistema se caracteriza por guiar el crecimiento del aspecto cognoscitivo médico autóctono, a partir de temas ampliamente integradores, biomédicos o clínicos, hacia los propósitos personales o institucionales. En el presente caso se trata del PNA (integrador biomédico) y de la hipertensión arterial esencial (integrador clínico).

Esta nueva conceptualización sobre el uso de la investigación como herramienta educativa en países en desarrollo, tiene la ventaja de que nos facilita organizar la actividad investigativa, basada en una retroalimentación que motiva una utilización eficiente de la producción científica internacional en función de nuestra problemática de salud.

Para este propósito, usamos los artículos originales solicitados a sus autores quienes nos lo envían gratuitamente. Estos, además de su valor científico nos traen un toque de solidaridad humana realmente estimulante. Así surge la posibilidad de una educación médica autóctona que se extiende, de manera individual y colectiva para formar una red horizontal de conocimientos fácilmente

compartibles por la mayoría de nosotros, contrariamente a si fuera de forma vertical y con tecnología altamente sofisticada como sucede en los países avanzados.

La red de conocimientos así creada, resultante de esta transferencia selectiva en base a los requerimientos de nuestro ecosistema científico-tecnológico, sirve de base operativa para que con los recursos humanos y físicos a nuestro alcance surjan conocimientos autóctonos de alta calidad. Estos, por formar parte de nuestro ambiente pueden fácilmente mantener excelencia en nuestra práctica médica, ya sea para el servicio, la docencia o la investigación.

El valor educativo del sistema descrito como investigación "horizontal", del cual este trabajo es producto, se ve claramente con la experiencia que tuvimos al tener que revisar el trabajo de Mizelle y col³⁴. Por la claridad de su diseño y discusión, nos motivó y facilitó entender lo clave que es la "presión de natriuresis" en el control a largo plazo de la presión arterial, líquidos y electrolitos y el posible papel del PNA en este sistema. Esta actitud es sobre-todo valiosa para entender futuras investigaciones sobre la etiopatogénesis de la hipertensión esencial, vista con una nueva óptica cada vez más familiar para nosotros: la biopatología del PNA.

El modelo canino usado por esos autores les permitió estudiar durante siete días consecutivos la respuesta de un riñón infundido con aumentos fisiológicos en la concentración del PNA intrarenal en contraste con el otro riñón infundido sólo con el vehículo. Esto se hizo de tal modo que, ambos riñones estuvieran expuestos a la misma presión arterial, las mismas influencias nerviosas, las mismas hormonas y otros constituyentes de la sangre. Así cualquier diferencia entre la función del riñón infundido con el vehículo y el que recibió el vehículo con PNA se debería a las diferencias de concentración en el PNA infundido.

El propósito de estos autores fue investigar el grado de importancia del PNA para el control de la presión arterial a largo plazo.

En este modelo, la infusión unilateral de PNA produjo un incremento dosis dependiente del volumen urinario y de la excreción de sodio durante los siete días sin cambios en la tasa de filtración glomerular ni del flujo plasmático efectivo renal. Estos resultados apoyan la hipótesis de esos autores en la cual ellos sugieren que la acción hipotensiva a largo plazo del PNA se debe a que este puede reajustar el mecanismo de presión de natriuresis renal hacia niveles de presión más bajos.

Aún cuando dominar este tipo de información según se publican, no es vital para un buen ejercicio profesional, consideramos que mientras más miembros de nuestra comunidad estén interesados en mantenerse al día en el tema de su predilección, más rica será nuestra cultura médica autóctona. Por ejemplo, cuando uno de nuestros estudiantes de medicina aprende en la Fisiología de Guyton lo fundamental que es el riñón para regular la presión arterial a largo plazo, al igual que el concepto de "presión de natriuresis" para entender la fisiopatología reno-vascular de la hipertensión esencial, él podría preguntarse ¿por qué

en la edición de 1986 no se hace alusión al PNA, descrito en 1981, cuando para aquella fecha ya era evidente la importancia del PNA en la regulación del balance hidroléctrico y la presión arterial?

Posiblemente la razón de ello, es el reflejo de una cultura mayormente analítica y donde el proceso de integración horizontal de los últimos acontecimientos científicos es manejado por los estudiantes como parte de su sistema rutinario de educación y práctica médica, vía una informática eficiente como parte de su recurso bibliográfico.

Como sabemos el costo de semejante sistema investigativo y recurso bibliográfico es prohibitivo para nosotros. Sin embargo, podemos aprovechar la profusión y alta calidad de su producción científica y tecnológica para "tejerla" con las necesidades de nuestra práctica médica a un precio que sólo requiere el uso de los recursos existentes para la docencia y el servicio. Naturalmente, es al talento dominicano a quien le corresponde hacer de nuestro modelo de investigación horizontal una realidad nacional.

BIBLIOGRAFIA

- Bencosme, S.A.; Tejada, R.; Díaz, S.; López, O.; Báez, N.; Jiménez, U. y Guzmán, I. Corazón Endocrino: Cardionatrininas. Revisión Bibliográfica. Monografía No. 3, Centro de Biología Humana y Experimental, 1985.
- Bencosme, S. A. Corazón Endocrino. Desarrollo de su concepto a través de 25 años de investigación. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB, A-34, 1985.
- Jiménez, U. Cardionatrininas: Aspectos bioquímicos. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB, A-35, 1985.
- Díaz, S. Cardionatrininas: Función Cardiovascular. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB, A-36, 1985.
- Tejada, R. La Cardionatrina y su papel en la osmo y volumen-regulación. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB, A-37, 1985.
- López, O. Cardionatrina: un enfoque experimental. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB, A-38, 1985.
- Báez, N. Cardionatrina: Influencia en las ciencias clínicas. Servicio de Cardiología. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB, A-39, 1985.
- Bencosme, H. C. Hormona cardíaca e investigación en ciencias médicas: Su impacto en los servicios de salud. En: La investigación clínico-biológica y la calidad de los servicios médicos en la República Dominicana. Potencial investigativo clínico-patológico de las hepatopatías en el complejo PUCMM-HRUJMCB. Tesis de maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas, FCS, PUCMM2, 1989.
- Aybar, A.; Castellanos, C.; Halls, A.; Rosado, A.; Ureña, M.R.; Bencosme, S.A.; Anatomía patológica y corazón endocrino: su potencial sobre la clínica emergente de Péptido Natriurético Atrial (PNA). Acta Médico-Quirúrgica HRUJMCB, 2:3 págs. 3-7, 1990
- García, M.; Rosado, A.; Halls, A.; Bencosme, H.; Franco, R.; Bencosme, S.A.: Ejercicio y el Péptido Natriurético Atrial (PNA): su valor en medicina física y rehabilitación. Acta Médico-Quirúrgica HRUJMCB, 2:17 págs. 17-19, 1990.
- Defilló, M. Cardionatrina o factor natriurético atrial. Revisión Actual. Acta Médica Dominicana HRUJMCB, 12: 154, 1990.
- Bencosme, S.A. Memorias del Simposio de Ottawa sobre el factor natriurético atrial. Junio 21-23, 1990. Acta Médica Dominicana, 12 pág. 162, 1990.
- Pichardo, R. El corazón endocrino. Editorial. Acta Médica Dominicana, 12 pág. 165, 1990.
- M. Cruz, S. Bencosme, R. Tejada, I. Guzmán, E. Peña, M. Núñez, H. Bencosme. Efecto vasorrelajante del extracto crudo de tejido atrial canino sobre la aorta de perros y conejos previamente contraída. III Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB, A-8, 1986.
- R. Tejada, S. Bencosme, I. Guzmán, M. Núñez, M. Cruz y E. Peña. Resultados Preliminares del modelo experimental in vivo para la evaluación fisiológica del extracto crudo de tejido atrial. III Jornada Médico-Quirúrgica, A-9, 1986.
- Sepúlveda, M; Sandoval, R; Kelly, G y Calcaño, N: Efecto de la infusión de la hormona cardíaca sobre el flujo sanguíneo de la carótida en perros anestesiados. Tesis grado de medicina DM3 y CBHE4, CI5, PUCMM, 1989.
- Bencosme, H. Incorporación de un Radioinmunoensayo para determinar niveles del polipéptido natriurético atrial. En: La Investigación Clínico-Biológica y la calidad de los servicios médicos en la República Dominicana. Potencial Investigativo Clínico-Patológico de las Hepatopatías en el Complejo Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra-Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez". págs. 147-175. Tesis de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas FCS6, CBHE, CI, PUCMM, 1989.
- Bencosme H. Establecimiento de un Modelo Canino de Retención Sódica: Perro-Cava. En: La Investigación Clínico-Biológica y la calidad de los servicios médicos en la República Dominicana. Potencial Investigativo Clínico-Patológico de las Hepatopatías en el Complejo Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra-Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez". Págs. 127-135. Tesis de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas FCS, CBHE, CI, PUCMM, 1989.
- Rosado, A.; Hernández, R.; Halls, A.; Bencosme, H.; García, M. y Bencosme, S.A. Efectos del Péptido Natriurético Atrial sobre las Arritmias Cardíacas Inducidas por Acepromazina en la Rata: Reporte Preliminar. Acta Médica Dominicana, 11 págs. 224-228, 1989.
- Rosado, A.; Hernández, R.; Halls, A.; Bencosme, H.; García, M.; Tejada, R.; Ureña, M. y Bencosme, S.A. Efectos del Péptido Natriurético Atrial (PNA) en la Isquemia Aguda y Reperusión Miocárdica en el Perro: Su Impacto en el Campo de los Radicales Libres de Oxígeno. Acta Médica Dominicana, 12 págs. 63-68, 1990.
- Tejada, R. Valor educativo de la implementación de proyectos de investigaciones en el campo de la hormona cardíaca en el CBHE. En: Contribución al desarrollo de la infraestructura científica y tecnológica para la implementación de investigaciones en ciencias médicas en el Centro de Biología Humana y Experimental. Tesis de maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas, FCS, CBHE, CI, PUCMM, 1989.
- Bencosme, S. A. Planificación de la Investigación Médica en un País en Vías de Desarrollo. Acta Médica Dominicana, 12 págs. 25-31, 1990.
- Bencosme, S.A. y Tejada, R.: La investigación como herramienta educativa y de apoyo a la calidad de los servicios de salud: El corazón endocrino y la maestría de investigaciones en ciencias médicas. Revista Dominicana de Medicina Interna Regional Norte 1 pág. 23-24, 1990
- Bencosme, S.A. Importancia de la investigación para la enseñanza de la patología clínica y su valor en los servicios de salud en República Dominicana. Acta Médica Dominicana, 12 págs. 98-203, 1990.

- Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.
- Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

- Departamento de Medicina.
- Centro de Biología Humana y Experimental
- Centro de Investigaciones
- Facultad de Ciencias de la Salud

25. S. A. Bencosme. Investigación Biológico-Clinico, Educación y Práctica Médica. Desarrollo de un Programa Institucional. Reporte Consolidado 1977-1991. Acta Médica Dominicana 13 págs. 27-40, 1991.
26. Genest, J.; Larochelle, P.; Cusson, J.R.; and Cantin M: The mechanism of hypertension - Sodium and the atrial natriuretic factor. Clinical and Experimental Hypertension in Pregnancy, B8(1) págs. 67-93, 1989.
27. Weidman P, Ferrari P, Ferrier C and Shaw S.G. Atrial Natriuretic Factor in the stage of Pre-Hypertension and in essential Hypertension. Ottawa Symposium on Atrial Natriuretic Factor. International Hypertension Society. Satellite Symposium, Abstrac 21, June 21-23, 1991.
28. Cusson Jean R. Thibault Gaétan, Kuchel Otto, Hamet Oavel, Cantin Marc and Larochelle Pierre: Cardiovascular, renal and endocrine responses to low doses of atrial natriuretic factor in mil essential hypertension. Journal of Human Hypertension 3, págs. 89-96, 1989.
29. Janssen, W.M.T.; de Zeeuw D.; Vander Hem, G.K. and de Yong, P. E: Antihypertensive effect of a 5 day infusion of atrial natriuretic factor in humans. Hypertension, 13 pág. 640, 1989.
30. Cusson J. R, Thibault G., Cantin M., Larochelle P: Prolongued low dose infusion of atrial Natriuretic Factor in essential Hypertension. Clinical and Experimental Hypertension--Theory and practice, A12(1), págs. 111-135, 1990.
31. Schwartz Jean Charles, Gros Claude, Lecomte Jeanne-Marie and Bralet Jean: Enkephalinase (EC 3.4.24.11) inhibitors: Protection of endogenous ANF against inactivation and potential therapeutic applications. Life Sciences, vol 47 No. 15 págs. 1279-12997, 1990.
32. Gerbes L. Alexander and Volmar Angélica M. Degradation and clearance of atrial natriuretic factor (ANF). Life Sciences, Vol 47, No. 14 págs. 1173-1180, 1990.
33. Holleman, W.: Budzik, G.; Devine, E.; Pollock, D.; Opgemorth, T.; von Geldern, T.; Thomas, A. and Rockway, T.: Reduced size analogos of ANF: In vitro and in vivo activity. A Decade of ANF Research. Ottawa Symposium on Atrial Natriuretic Factor. International Hypertension Society. Satellite Symposium, june 21-23, 1990. Abstract 29.
34. Mizelle, H. L; Hildebrand, D. A; Gaillard, C. A; Brands, M. W; Montani, Y. P; Smith, M. J. and Hall, J. E: Atrial natriuretic peptide induces sustained natriuresis in conscious dogs. American Journal of Physiology, (Regulatory Integrative Comparative Physiology 27) págs. R 1445-R 1452, 1990