

SECCIÓN INVESTIGACIÓN, EDUCACIÓN Y AVANCE CIENTÍFICO

ANÁLISIS PRELIMINAR DEL DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN MODELO DE INVESTIGACIÓN PARA UNA MEJORA SOSTENIBLE DEL SERVICIO Y LA FORMACIÓN MEDICA EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO COMO LA REPÚBLICA DOMINICANA

FINAL DEL MARCO DE REFERENCIA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

* Dr. Sergio Arturo Bencosme (SAB)

** Dra. M. Zunilda Núñez (MZN)

Resumen

El presente artículo concluye el Marco de Referencia y Revisión de la Literatura de la tesis de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas de MZN²¹. En este capítulo se presentan algunas alternativas para construir las columnas que consideramos necesita un médico en nuestro país, para consolidar su haber científico y hacer de su práctica médica un instrumento de avance sostenible. Por esto, el lector notará que en esta tesis abordamos múltiples aspectos de la misma problemática: la formación científica del médico -- elemento fundamental para todo aquel profesional consciente de su papel de líder en la sociedad y en particular aquellos interesados en la formación médica de las generaciones subsiguientes.

En este sentido, este Marco de Referencia y Revisión de la Literatura se compone de un resumen de los conceptos filosóficos del Programa de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas en la PUCMM, toca aspectos de la ética y la investigación médica y exalta el valor formativo de la patología anatómica -necropsia y biopsia- y la patología clínica -laboratorio clínico- (artículo anterior⁶⁰). El presente artículo inicia enfatizando el valor formativo de la medicina experimental y luego introduce una nueva metodología para hacer investigación clínica en países en vías de desarrollo que impacte a gran escala en la actividad médica nacional. Por su relevancia en la metodología de trabajo desarrollada, incluimos unas breves notas que complementan las del artículo anterior, sobre el papel determinante de la cultura en la dirección y extensión de cualquier proyecto de investigación de esta naturaleza.

* PhD en Patología, McGill, Montreal. Director del Centro de Biología Humana y Experimental (CBHE), Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM) y Departamento de Investigaciones Clínicas (DIC), Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez" (HRUJMCB), Santiago, RD.

** MSc en Investigación en Ciencias Médicas, PUCMM. Médico Internista y Ex-coordinadora Residencia de Medicina Interna (1991-96), Miembro del Consejo de Enseñanza, HRUJMCB, Santiago, R.D.

NOTAS INTRODUCTORIAS

En el presente artículo concluimos el Marco de Referencia y Revisión de La literatura de la tesis de MZN²¹ que enfoca algunos instrumentos factibles de desarrollar en el país para construir un modelo de formación científica e investigación creativa en programas de maestrías (MSc) y doctorados (PhD), como complemento a los recursos nacionales para facilitar la autogestión de nuestros futuros líderes hacia la excelencia en general.

Hemos notado que la mayoría de las maestrías que se han desarrollado en el área de la salud en el país, se llevan a cabo en el campo de la salud pública en sus diferentes áreas: epidemiología, estadística y administración de servicios de salud, enfocando mayormente aspectos económicos y sociales del cuidado de la salud a nivel social y comunitario. Sin embargo, en el campo de la actividad médica en su atención a los pacientes incluyendo el aspecto del costo/beneficio de la calidad de esta atención, existen pocos proyectos para trillar este camino. Por otra parte, hay poco apoyo para aquellos profesores jóvenes y estudiantes de pre y postgrado que estén interesados en familiarizarse con los fundamentos filosóficos y científicos del "saber hacer ciencia" lo que en última instancia es lo que ha dado a la profesión médica el amplio valor socio-cultural y por ende económico que ha alcanzado sobre todo en los países avanzados donde hay mas tradición para ese tipo de desarrollo.

En este sentido, es pertinente considerar la implementación de programas de postgrado en el país que permitan el desarrollo pleno de aquellos médicos interesados en fortalecer su formación científica y académica a la vez que promover, por su vocación, centros de excelencia con esta mística.

En estos centros sería posible una interacción auténtica y eficiente entre este tipo de profesores lo que incrementaría la producción de soluciones factibles a las continuas problemáticas que surgen en el proceso de avance de nuestra sociedad. Esto así, y en particular con las generaciones que estamos formando para el relevo generacional.

Los modelos de formación en medicina de pregrado, postgrado y a nivel de formación continua de los especialistas debe tocar tres problemas básicos: *primero*, la calidad de la atención médica al paciente; *segundo*, mantener excelencia a través de programas de formación continuada y *tercero* entender lo que significa el costo/beneficio individual y social de la medicina en nuestra cultura. Este proyecto propone alternativas sobre como mejorar estos tres aspectos, en los cuales identificamos

deficiencias importantes que dificultan el manejo del sector salud en el país.

En este y los subsiguientes artículos, detallamos los conceptos de mayor relevancia para mantener calidad en la atención al paciente y en la formación del recurso humano con el uso de la investigación creativa. A todo el tinglado de acciones para este propósito, lo denominamos "*Investigación Horizontal Biológico-Clinica*". Con este recurso conformamos un "modelo de trabajo" que integra en la atención médica rutinaria, los tres pilares de la medicina: servicio, formación del recurso humano e investigación. Así construimos un **modelo de investigación en el servicio a los pacientes, para el servicio a estos pacientes; ese modelo de investigación también provee formación permanente del recurso humano a todos los niveles con asiento en el mismo servicio y para el mismo servicio**. Este arreglo es fundamental para generar y mantener en nuestra cultura la excelencia teórico-práctica e investigativa del equipo profesional y de sus alumnos.^{5,21,22,25,60}

El modelo que proponemos se apoya en una filosofía en la cual las realidades políticas, administrativas, legales, económicas y bioéticas que tienen que entrelazarse en el manejo del proceso salud/enfermedad en general, forman parte *inseparable* de nuestra propia cultura a la cual tenemos que ajustarnos continuamente según avanza el proceso de evolución de nuestra civilización.

Reconocer la realidad de la cultura es hoy más que nunca, con el proceso de la globalización, un fenómeno sumamente importante. De hecho, la evolución de la civilización mundial esta creando una nueva super-cultura común para todas sus diferentes áreas geopolíticas a las que se recomienda priorizar el desarrollo de sus recursos más productivos y con mejores posibilidades de competir exitosamente en el mercado mundial, si no quieren perecer. Esta situación es una excelente oportunidad que debemos aprovechar para entender mejor como manejar las reacciones culturales negativas y así facilitar nuestro avance social en el proceso salud/enfermedad en general.

En las notas introductorias del artículo anterior⁶⁰ comentamos sobre los fundamentos científicos de la cultura según la discute Leslie A. White en su monografía titulada: "La ciencia de la cultura. Un estudio del hombre y la civilización".²³ Dentro del espíritu general del modelo que proponemos consideramos muy interesante esta nueva concepción de que los fenómenos culturales pueden ser analizados científicamente e inclusive predecibles. A manera de ejemplo citamos algunos

de sus considerandos.

"El significado de los grandes hombres de la historia, según White, ha sido oscurecido por un fallo en distinguir entre **historia y evolución** o más precisamente, entre un **proceso temporal** y un **proceso temporo - espacial** ya que con cierta frecuencia los antropólogos han tenido dificultad en hacer esta distinción. El proceso temporal, o "historia," es una serie cronológica de eventos cada uno de los cuales es único. Es por medio de un análisis conceptual que nosotros separamos estos eventos de la totalidad de los mismos. El proceso temporo - espacial o evolucionista, es una serie de eventos en los que tanto la forma como el tiempo son igualmente significativos: una forma surge de otra *en el tiempo*".

"El proceso temporal está caracterizado por el azar y es por lo tanto impredecible en alto grado: nadie, por ejemplo, pudo haber predecido que Booth mataría a Lincoln - ni tampoco si su pistola se hubiera atrabancado cuando halara el gatillo. Por el contrario el proceso temporo - espacial es determinativo: la predicción es posible en alto grado. Por ejemplo en la descomposición de una sustancia radioactiva cada etapa determina la siguiente por lo que el curso y la velocidad de cambio pueden ser predecida. En resumen, podemos predecir el curso de la evolución pero no el de la historia".

"El significado de la distinción entre la historia y la evolución y su relevancia a los grandes hombres de la historia se ve claramente en el debate que tuvo lugar entre Kroeber y Sapir acerca de lo "superorgánico". Kroeber argumentaba que si Darwin hubiera fallecido en su infancia, el avance y el curso del desarrollo de la teoría biológica habría sido igual como fué. Sapir contraatacó preguntándole que si él creía que la administración de la ley en Nueva Orleans hubiera sido lo mismo hoy día de no haber sido por Napoleón. Los enunciados de ambos eran totalmente correctos. Sin embargo, desafortunadamente estaban hablando de dos cosas diferentes. En el proceso evolucionista el individuo es tal como lo mantiene Kroeber y lo prueba el hecho de los múltiples, simultáneos e independientes descubrimientos e inventos, lo que demuestra la insignificancia relativa del individuo. Pero en la sucesión de ocurrencias por "chances" en la historia el individuo es enormemente significativo. Esto sin embargo, no significa de que el es un genio por eso o una persona de habilidad excepcional. "El ganso que salvó a Roma fué mucho mas significativo históricamente que muchos de los emperadores que la gobernaron".

Con este artículo concluimos el análisis preliminar del desarrollo de este modelo de

investigación. Los próximos artículos presentan el desarrollo del Modelo como tal, desde la formulación del proyecto hasta la realización de las observaciones originales y sus discusiones, las cuales constituyen ejemplos concretos de como operacionalizar nuestra filosofía de trabajo.

II. MARCO DE REFERENCIA Y REVISION DE LA LITERATURA (CONTINUACION)

INTEGRACION DE LA INVESTIGACION EN CIENCIAS MEDICAS A LOS SERVICIOS DE SALUD Y LA FORMACION DE RESIDENTES: EXPERIENCIA CON EL POLIPEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL Y EL EJE CARDIORENAL

4. Valor Formativo de La Medicina Experimental en el Complejo Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra -Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez"

Considerando el curso que ha tomado la medicina a nivel mundial en estos últimos años,²⁰ en países como el nuestro, se hace cada vez más necesario aprovechar la naturaleza formativa científica, teórica y práctica de la medicina experimental, para formar estudiantes de pre y postgrado en ciencias médicas y a los profesores responsables de formular las políticas para la enseñanza de esa área del saber médico y su articulación con la práctica médica.²⁵

En relación con la medicina experimental, la utilización de animales representa una práctica un poco controversial. En este sentido, nos parece muy atinado lo que formula un artículo reciente de filosofía, ética y ciencia, publicado en el FASEB Journal, titulado: "Mozart, Alexander the Great and the animal rights/liberation philosophy" que defiende el derecho y la necesidad del hombre para usar animales si no queremos perecer como especie a mano de las demás que pelean continuamente a muerte como único modo para defender su territorio y demás miembros de su especie.⁴¹ Si el hombre ha de protegerse de las amenazas que prevalecen en su medio ambiente (infecciones como el SIDA y otras, parasitarias, insectos que destruyen la agricultura, etc.) debe poder utilizar su único medio de defensa: el intelecto, el cual es su única ventaja para adaptarse al medio ambiente, utilizando su instrumento: el laboratorio de investigación. Este artículo se extiende sobre otro temas mayormente éticos y filosóficos de gran interés. Por lo impresionante de los datos y conceptos derivados de ese artículo, nos pareció relevante presentar y comentar dos figuras de ese artículo, figuras 1 y 2.

En estas figuras se aprecia que la mayor parte

de los avances biomédicos desde el año 1 D.C. hasta 1985, ocurrieron en el período 1901 y 1985 y que en esa etapa la investigación con animales constituyó el 74% de los 386 avances biomédicos de mayor relevancia. Estos avances concuerdan con el hecho de que de 1901 al 1982, el 71% de los 82 premios nóbels de fisiología y medicina fueron otorgados a estudios realizados con animales.

En los países avanzados la medicina experimental es la disciplina ideal para investigar y enseñar medicina científica creativa tanto a nivel conceptual como operativo, ya que permite construir un número infinito de diseños experimentales para elegir el más adecuado a nuestras necesidades. Es por eso que esta disciplina será importante y necesaria y cada vez más prioritaria para poder participar eficientemente en la nueva era de la medicina que nos arropa, la medicina molecular.²⁰

Los científicos, los gobiernos y la industria mantienen sus registros de animales de interés en las investigaciones biomédicas, los cuales se regalan, intercambian o venden según las circunstancias. De igual manera se manejan células y microorganismos, vivos, en cultivos o congelados, o simplemente productos biológicos (anticuerpos, antígenos determinados o por clasificar) y otros fragmentos de tejidos (membranas, fibras, organelas, para los fines más variados).^{19,20,39,41,48,61}

Hoy día, los adelantos de biología molecular con la genética a la cabeza, nos conmina a usar material biológico (animal o humano) de individuos completos (experimentos in vivo) o en segmentos aislados del organismo incluyendo células y fragmentos de ellas (experimentos in vitro). La tecnología es tal que fetos humanos, son usados para hacer manipulaciones biológicas de la mayor complejidad técnica concebible, por científicos cuya ética se los permite.

A nivel práctico es oportuno mencionar que el almacenamiento de órganos para trasplantes fue posible desarrollarlo, gracias a la medicina experimental. Es incuestionable que la medicina experimental en su sentido más amplio, es el instrumento más poderoso que tenemos para responder a las preguntas más fundamentales en medicina y el resto del ecosistema mundial.

Esta realidad propia de países avanzados requiere tecnología sofisticada, costosa y manejada por una responsabilidad compartida de investigadores profesionales en diversas disciplinas con probada productividad creativa y apoyo internacional privado y público. Por el momento, la implicación económica, tecnológica, científica y de mantenimiento que conllevaría ser miembro activo de esas organizaciones no se justifica para nosotros,

por no representar una solución rentable y factible a nuestra problemática de salud. Existe sin embargo la necesidad, como lo ha demostrado el programa MIM, de utilizar la medicina experimental para transferir tecnologías realmente valiosas y factibles para contribuir a la calidad científica de nuestra práctica médica y formación de especialistas.

Señalamos que la medicina experimental como tal, no tiene que investigar desde el punto de vista de una disciplina en particular, como la fisiología por ejemplo, sino que combina todas las necesarias para producir el mejor modelo con el cual investigar asuntos fundamentales de una determinada problemática de salud. Por ejemplo, aunque parezca extraño, la medicina experimental manejada con excelencia científica, la consideramos absolutamente necesaria para desarrollar el proceso de autoformación en nuestros médicos con el propósito que puedan a su nivel de competencia manejar rutinariamente el proceso de transferencia científico-tecnológica según lo hemos descrito. Es difícil llevar a nuestra conciencia social lo amplio y profundo que se pueden manipular las ciencias biológicas^{19,20,25,30,40,46-49,61} y lo fundamental de esta realidad para el desarrollo total del país, incluyendo áreas aparentemente fuera del sector salud.

Esto explica que en países avanzados los proyectos de medicina experimental sean generalmente dirigidos por un clínico con mucha experiencia en ciencias básicas, como son aquellos con título MD y PhD es decir, médico, doctor en filosofía en una de las ciencias básicas, preferiblemente patología, la cual es la única especialidad considerada básica y clínica a la vez.²⁻⁵ Es por eso que la excelencia del Departamento de Patología es determinante para la calidad del servicio clínico del conglomerado hospital-universitario u otra organización que da servicios médicos en los países avanzados.^{4,5} Esta organización^{48,49,51,61} funciona con mayor eficiencia en los países de origen anglosajón por seguirse en ellos la tradición de Virchow que incluía en la práctica de la patología, con el apoyo del laboratorio clínico, los aspectos conceptuales de la fisiopatología responsable de la enfermedad o de la muerte según estos eran reconocidos en su tiempo⁴⁵ en función de las lesiones histopatológicas.

A manera de ilustración enumeramos algunas de las áreas de investigación que con mayor frecuencia usan animales:

1°) Anatomía dinámica a todos los niveles de resolución óptica, electrónica y otras formas, desde los gametos hasta el individuo senescente en condiciones normales y patológicas.

2°) Bioquímica y biología molecular: genética, membranas, órganos, tejidos e individuos.

3°) Inmunología, parasitología: genética, microorganismos (virus, bacterias, etc.), vacunas.

4°) Entrenamiento quirúrgico y en servicios clínicos con entrada científica a muchas actividades investigativas.

5°) Cáncer experimental, fisiopatología de cada órgano y sistema de especialidades médicas.

6°) Psicología y psiquiatría, psiconeuropsiquiatría, psiconeuroinmunología.

7°) Manejo científico de animales y plantas para extraer sustancias que luego se sintetizan y varían su estructura molecular para incrementar actividades ventajosas, inducir menos complicaciones y para investigaciones de farmacología y terapéutica experimental.

8°) El bioensayo, básico en medicina, en particular para los que trabajamos con el extracto crudo de tejido atrial. Hay muchas cosas totalmente insospechadas e imposibles de averiguar si no usamos animales. Así vemos que según las características de su vida y el hábitat de las especies estas cambian como tal ⁴⁶ concepto que ha sido muy útil para entender la potencialidad de cambios en el hombre según las circunstancias y evitar el desarrollo completo de tendencias negativas.

Por lo pertinente en la formación científico-médica de nuestros profesionales y su capacitación para integrar conceptos de disciplinas a veces distantes y producir nuevos conceptos revolucionarios aplicables a nuestra medicina, presentaremos aquí una figura con un breve comentario tomada de una excelente monografía de la serie de Medicina Conductual titulada: "Psyconeuroimmunology" en su primera edición de 1981.⁴⁶

Esta figura procede de su capítulo: "Factores psicosociales en las enfermedades infecciosas". Estos factores fueron estudiados en tres grupos de ratones infectados con *P. Berghei* malaria, los cuales se colocaron en cajas de la siguiente manera: primer grupo, uno por caja; segundo grupo, cuatro por caja; y en el tercer grupo, cuatro por caja, pero incapacitados para tener contacto físico. Los resultados demostraron que el segundo grupo (4 por caja) tenían una mortalidad más temprana que cuando estaban solos (uno por caja). Sin embargo, esta diferencia desaparecía en el grupo tres, demostrando que la mortalidad más temprana en el segundo grupo, se debía a la posibilidad del contacto físico entre ellos, figura 3.

Este tipo de contribución de la medicina experimental no puede ser más pertinente para que un especialista en formación se conciente de la

complejidad y el cuidado que debemos tener tanto en el laboratorio experimental como a la cabecera del paciente para integrar fenómenos psico-biopatológicos y tenerlos presente para evaluar los resultados de la necropsia, en aquellos casos en que el cuadro clínico haga sospechar su presencia.

Como vemos, la medicina experimental es amplia, variada y usa múltiples niveles de tecnología. Así se fundamenta científicamente el aspecto biomédico en el avance de la medicina moderna la cual se completa con la investigación clínica. Esta última, confirma o niega en el hombre los resultados experimentales; estos a su vez son utilizados para seguir investigando y diseñando modelos tan cercanos a los sugeridos por las investigaciones en ambas especies. Este abordaje dual para estudiar el proceso salud-enfermedad nos lleva a entender su realidad en la especie humana sana y enferma al producir modelos en animales con un alto grado de reproducibilidad y utilidad teórica y práctica para esos fines.

En este sentido el proyecto HUGO (Human Genome Organization) y la biología molecular que nacieron recientemente de la experimentación con animales y plantas, nos están llevando de manera cada vez más precisa y eficiente a entender el universo biológico, en particular al hombre sano y enfermo, experimentando con él como sujeto de primer plano a la vez que se trata de mantener todo el respeto a la ética.^{20,39,40,43} Naturalmente si nos desesperamos y queremos acelerar más de lo posible los resultados caeremos en problemas de ética muy serios y esto no solo con religiones particulares sino inclusive con los no creyentes.^{2,5,13,38,43} Esta es nuestra visión de la frontera actual de la investigación en los países avanzados, en función del programa MIM.

A continuación resumiremos brevemente la experiencia adquirida con la medicina experimental en los últimos 14 años en el CBHE y el DIC ya que, basado en el uso adecuado de la misma, hemos participado en trabajos de medicina experimental de mucho interés ⁶²⁻⁶⁴ y entendido la naturaleza del valor formativo de esta actividad para el clínico en nuestro medio.^{12-16,25,31,35,63}

Los trabajos de medicina experimental realizados en el CBHE desde su creación en 1983 hasta el 1984 sirvieron para establecer que querer investigar aquí con los mismos principios filosóficos y propósitos prácticos que en los centros de excelencia de países avanzados era abocarse al fracaso.^{4,5}

Esto llevó al director de la MIM a conceptualizar un sistema para realizar investigaciones compatibles

con los recursos disponibles en nuestro medio, como ha sucedido con el bioensayo usando el ECTA dirigido tanto a la investigación como a la formación médica de postgrado.^{5,12,15} En estas investigaciones se incorporan los conocimientos relevantes y actualizados de la biomédica "vía" nuestras investigaciones en el campo del PNA y de otros campos que de alguna forma nos han llegado por trabajar con el PNA.²⁻⁵ Así se establece una forma de aprender muy sólida y apropiada para extender nuestros conocimientos, fenómeno sumamente importante para elevar la calidad de nuestra práctica médica al menor costo incluyendo al tiempo.

Además estas investigaciones de medicina experimental han servido de base para las tesis de los graduados de la maestría¹⁴⁻¹⁸ y algunas tesis de grado de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud, PUCMM, estas últimas dirigidas por alumnos de la MIM.^{52,66-70}

Los trabajos específicos de medicina experimental que nos han servido de guía para educarnos en ese campo son los siguientes: 1°) Los trabajos realizados con el ECTA del 1984 al 1985 que sirvieron para escribir la revisión monográfica sobre el PNA,³¹ 2°) El trabajo de Rosado y Col.³³ que demostraron en 1988 que el ECTA tiene un efecto preventivo y curativo sobre las alteraciones del ritmo cardíaco inducidas con Acepromacina en la rata. Este descubrimiento ha sido de suma importancia para nuestra escuela. Primero demostró la capacidad de sus alumnos, con el apoyo de su mentor, para concebir y llevar a cabo un experimento crucial basado exclusivamente en la lectura cuidadosa de la literatura donde se percibía que las alteraciones del ritmo cardíaco podían ser corregidas con el PNA. Por ser más práctico y económico se utilizó el ECTA;

3°) En 1990 Rosado y Col. demostraron que el ECTA tenía efecto preventivo y supresivo sobre las alteraciones electrocardiográficas por isquemia-reperusión en el perro³⁰ con lo que extendieron a otra especie y a otra variedad experimental, el concepto de los efectos beneficiosos del ECTA en las alteraciones del ritmo cardíaco.

Como resultado de esta experiencia en el CBHE varios estudiantes de medicina pudieron completar su tesis de grado en trabajos dirigidos por el Dr. Rosado en ese campo. En uno de estos trabajos se confirmó la sospecha que tuvimos en el departamento de que en condiciones de isquemia-reperusión en el perro el PNA previene la infiltración de los polimorfonucleares (PMN) en el tejido isquémico.⁵² Nos resultó muy interesante recibir hace solo un mes un artículo demostrando

que el PNA cuando es incubado in vitro conjuntamente con sustancias que activan los PMN, esta hormona disminuye la migración de estas células hacia regiones con mayor concentración de sustancias que atraen y estimulan la activación del PMN.⁴⁷ Esta función del PNA aparentemente se realiza a través de un tipo de receptor diferente al más conocido ya que estos autores observaron la falta de la actividad de guanilil ciclasa en el citoplasma del PMN.

Lo más importante a tener en cuenta en relación a la medicina experimental como disciplina, es la fuerza motriz que le imprime al intelecto para habilitarlo y motivarlo a organizar la producción de conocimiento científico-experimental para proveer, el ambiente investigativo necesario para entender y desarrollar con seguridad científica nuestro sistema de investigación clínica propuesto desde diferentes puntos de vista^{2-5,25,35} y que denominamos en el presente proyecto de tesis "Modelo de Investigación Horizontal Biológico-Clínica".

5. Experiencia con la investigación biomédica usando como eje guía los avances con el péptido natriurético atrial para desarrollar un modelo de investigación en los servicios clínicos usando como eje guía la hipertensión arterial.

Aunque con el presente trabajo esperamos poder aportar algunos elementos de utilidad para la investigación clínica de la hipertensión arterial, consideramos de mayor prioridad actualmente para el país, contribuir a desarrollar un Modelo de Investigación Biológico-Clínica factible, a través del estudio de esta condición, para mejorar de modo continuo la calidad del servicio y la formación de residentes acorde con los principios del programa MIM.

La política de desarrollo de la investigación biomédica en el programa MIM, escogiendo los avances sobre el PNA como eje/guía para la formación de sus estudiantes en esta disciplina, nos pareció muy pertinente para de manera análoga escoger un campo de trabajo en los servicios clínicos que facilitara incorporar la investigación al servicio.

Biología y biopatología del PNA

El PNA en relación con el avance de las ciencias médicas, ha sido objeto de varias revisiones^{31,70-82} e investigaciones originales^{33,34,62,66,67,83,84} en el país como parte de la generación de un nuevo concepto filosófico-pragmático que sirviera para desarrollar un programa de investigación científica para el avance de nuestra medicina nacional al habilitarnos intelectualmente a entender el potencial futuro de las nuevas tecnologías y conceptos en ciencias

con los recursos disponibles en nuestro medio, como ha sucedido con el bioensayo usando el ECTA dirigido tanto a la investigación como a la formación médica de postgrado.^{5,12,15} En estas investigaciones se incorporan los conocimientos relevantes y actualizados de la biomédica "vía" nuestras investigaciones en el campo del PNA y de otros campos que de alguna forma nos han llegado por trabajar con el PNA.²⁻⁵ Así se establece una forma de aprender muy sólida y apropiada para extender nuestros conocimientos, fenómeno sumamente importante para elevar la calidad de nuestra práctica médica al menor costo incluyendo al tiempo.

Además estas investigaciones de medicina experimental han servido de base para las tesis de los graduados de la maestría¹⁴⁻¹⁸ y algunas tesis de grado de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud, PUCMM, estas últimas dirigidas por alumnos de la MIM.^{52,66-70}

Los trabajos específicos de medicina experimental que nos han servido de guía para educarnos en ese campo son los siguientes: 1°) Los trabajos realizados con el ECTA del 1984 al 1985 que sirvieron para escribir la revisión monográfica sobre el PNA,³¹ 2°) El trabajo de Rosado y Col.³³ que demostraron en 1988 que el ECTA tiene un efecto preventivo y curativo sobre las alteraciones del ritmo cardíaco inducidas con Acepromacina en la rata. Este descubrimiento ha sido de suma importancia para nuestra escuela. Primero demostró la capacidad de sus alumnos, con el apoyo de su mentor, para concebir y llevar a cabo un experimento crucial basado exclusivamente en la lectura cuidadosa de la literatura donde se percibía que las alteraciones del ritmo cardíaco podían ser corregidas con el PNA. Por ser más práctico y económico se utilizó el ECTA;

3°) En 1990 Rosado y Col. demostraron que el ECTA tenía efecto preventivo y supresivo sobre las alteraciones electrocardiográficas por isquemia-reperfusión en el perro³⁰ con lo que extendieron a otra especie y a otra variedad experimental, el concepto de los efectos beneficiosos del ECTA en las alteraciones del ritmo cardíaco.

Como resultado de esta experiencia en el CBHE varios estudiantes de medicina pudieron completar su tesis de grado en trabajos dirigidos por el Dr. Rosado en ese campo. En uno de estos trabajos se confirmó la sospecha que tuvimos en el departamento de que en condiciones de isquemia-reperfusión en el perro el PNA previene la infiltración de los polimorfonucleares (PMN) en el tejido isquémico.⁵² Nos resultó muy interesante recibir hace solo un mes un artículo demostrando

que el PNA cuando es incubado in vitro conjuntamente con sustancias que activan los PMN, esta hormona disminuye la migración de estas células hacia regiones con mayor concentración de sustancias que atraen y estimulan la activación del PMN.⁴⁷ Esta función del PNA aparentemente se realiza a través de un tipo de receptor diferente al más conocido ya que estos autores observaron la falta de la actividad de guanilil ciclasa en el citoplasma del PMN.

Lo más importante a tener en cuenta en relación a la medicina experimental como disciplina, es la fuerza motriz que le imprime al intelecto para habilitarlo y motivarlo a organizar la producción de conocimiento científico-experimental para proveer, el ambiente investigativo necesario para entender y desarrollar con seguridad científica nuestro sistema de investigación clínica propuesto desde diferentes puntos de vista^{2-5,25,35} y que denominamos en el presente proyecto de tesis "Modelo de Investigación Horizontal Biológico-Clinica".

5. Experiencia con la investigación biomédica usando como eje guía los avances con el péptido natriurético atrial para desarrollar un modelo de investigación en los servicios clínicos usando como eje guía la hipertensión arterial.

Aunque con el presente trabajo esperamos poder aportar algunos elementos de utilidad para la investigación clínica de la hipertensión arterial, consideramos de mayor prioridad actualmente para el país, contribuir a desarrollar un Modelo de Investigación Biológico-Clinica factible, a través del estudio de esta condición, para mejorar de modo continuo la calidad del servicio y la formación de residentes acorde con los principios del programa MIM.

La política de desarrollo de la investigación biomédica en el programa MIM, escogiendo los avances sobre el PNA como eje/guía para la formación de sus estudiantes en esta disciplina, nos pareció muy pertinente para de manera análoga escoger un campo de trabajo en los servicios clínicos que facilitara incorporar la investigación al servicio.

Biología y biopatología del PNA

El PNA en relación con el avance de las ciencias médicas, ha sido objeto de varias revisiones^{31,70-82} e investigaciones originales^{33,34,62,66,67,83,84} en el país como parte de la generación de un nuevo concepto filosófico-pragmático que sirviera para desarrollar un programa de investigación científica para el avance de nuestra medicina nacional al habilitarnos intelectualmente a entender el potencial futuro de las nuevas tecnologías y conceptos en ciencias

médicas, usando como referencia la evolución histórica del concepto del corazón como órgano endocrino²⁶ hasta el presente.²⁹ Este programa se concretizó como la Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas.^{2,5}

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 miocardio 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.

Patogénesis de la hipertensión arterial

De los trabajos de investigaciones más relevantes y acreditados en la literatura internacional hemos seleccionado una revisión magistral del Dr. Jacques Genest y su grupo de Montreal,⁸⁷ ya que consideramos su escuela la más representativa para discutir la temática que nos ocupa. En esta revisión titulada "Los Mecanismos de la Hipertensión, Sodio y el Péptido Natriurético Atrial" él revisa su contribución a la investigación biológico-clínica de la hipertensión arterial desde el 1948 hasta el 1988. Por lo extenso de su bibliografía⁷⁸ decidimos resumir libremente sin documentar aquellos detalles que analizamos en función de nuestros propósitos.

A continuación resumimos los factores involucrados en la patogénesis de la hipertensión arterial.

Aún cuando todavía no entendemos 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 mayor 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 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 PNA.

1) El sodio

La importancia del sodio en la hipertensión arterial se recalca por los hechos siguientes:

1) No han sido detectadas ni hipertensión ni aumento de la presión arterial con la edad en poblaciones que consumen menos de 60 mmol/día de sodio. En cambio, la 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 este modelo animal es el más parecido a la hipertensión esencial humana.

3) Los eritrocitos, linfocitos y leucocitos de hipertensos esenciales tienen una concentración de sodio mayor, por 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.

2) El riñón y el sistema renina-angiotensina

El riñón es clave en la patogénesis

médicas, usando como referencia la evolución histórica del concepto del corazón como órgano endocrino²⁶ hasta el presente.²⁹ Este programa se concretizó como la Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas.^{2,5}

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 miocardio 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.

Patogénesis de la hipertensión arterial

De los trabajos de investigaciones más relevantes y acreditados en la literatura internacional hemos seleccionado una revisión magistral del Dr Jacques Genest y su grupo de Montreal,⁸⁷ ya que consideramos su escuela la más representativa para discutir la temática que nos ocupa. En esta revisión titulada "Los Mecanismos de la Hipertensión, Sodio y el Péptido Natriurético Atrial" él revisa su contribución a la investigación biológico-clínica de la hipertensión arterial desde el 1948 hasta el 1988. Por lo extenso de su bibliografía⁷⁸ decidimos resumir libremente sin documentar aquellos detalles que analizamos en función de nuestros propósitos.

A continuación resumimos los factores involucrados en la patogénesis de la hipertensión arterial.

Aún cuando todavía no entendemos 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 mayor 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 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 PNA.

1) El sodio

La importancia del sodio en la hipertensión arterial se recalca por los hechos siguientes:

1) No han sido detectadas ni hipertensión ni aumento de la presión arterial con la edad en poblaciones que consumen menos de 60 mmol/día de sodio. En cambio, la 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 este modelo animal es el más parecido a la hipertensión esencial humana.

3) Los eritrocitos, linfocitos y leucocitos de hipertensos esenciales tienen una concentración de sodio mayor, por 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.

2) El riñón y el sistema renina-angiotensina

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.

3) La aldosterona

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 pretratados con aldosterona, a diferencia de los sujetos controles.

4) El cerebro y el sistema nervioso simpático

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, Dahl sal-sensitiva, coartación aórtica y neurogénica por deafferentación 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.

5) El péptido natriurético atrial

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) Tiene la actividad diurética y natriurética más potente.

3) Inhibe la síntesis y liberación de la aldosterona tanto en condiciones basales como cuando estas 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 significativa. 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 pmol/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 atriales 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 pero sí en la 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 al interpretar sus resultados estos son 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.

Por otra parte, en relación a la patogénesis de la hipertensión arterial nos pareció muy interesante una de las conferencias plenarias que tuvo lugar en el Simposio sobre el PNA en Ottawa, Canada, en Junio 1990, por ser este tipo de investigación clínica relevante y fácilmente implementable en nuestro medio, las dos características claves para seleccionar la información en el programa MIM para fortalecer la capacidad investigativa de nuestra propia cultura médica.

Weidmann y col.⁸⁸ buscando defectos heredofamiliares 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 (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 estas 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 posible.⁸⁹⁻⁹¹

Janssen y col.,⁸⁹ concientes 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 12.6% y el hematócrito en 7.1%. Después de discontinuar la infusión, el PNA, balance sódico y el hematócrito 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 encefalinasas 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 Sinorfan vía oral, (un inhibidor de la encefalinasas neutra) se disminuyó progresivamente la presión arterial sistólica y diastólica con igual efectividad que con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.⁹²

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 endógeno.⁹³

Más recientemente se ha conseguido sintetizar análogos del PNA con actividad agonista y con mayor resistencia a la proteólisis.⁹⁴ 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.

En la presente sección resumimos de manera crítica las informaciones seleccionadas como las más relevantes sobre el PNA y la hipertensión arterial como plataforma inicial para entender la relación biológico-clínica entre esta hormona, la cual nuestra escuela domina a profundidad, y la hipertensión arterial, para habilitar nuestro intelecto a entender mejor fenómenos clínicos relacionados e inclusive estudiar su contribución para mejorar nuestro abordaje en los hipertensos. Este fenómeno de transferencia científico-tecnológica descrito, en el cual seleccionamos informaciones con grandes probabilidades de ser utilizadas para mejorar las bases científicas y operativas de nuestros servicios clínicos, es lo que denominamos "*Investigación Horizontal*" sobre la cual comentaremos en la siguiente sección.

6. La Investigación Horizontal Biológico-Clinica y su potencial para desarrollar un sistema de investigación para los servicios clínicos en la República Dominicana

La excelencia del sistema de salud en países avanzados puede atribuirse a que estos han conseguido que la curiosidad natural del hombre por conocer y entender, es decir, su actividad

investigativa pudiera ser industrializada. De esta manera, se ha conformado el consorcio de científicos, médicos e industriales que dirigen y coordinan la producción de conocimientos para mejorar de manera continua el manejo del proceso salud-enfermedad.

Para sostener este binomio "ciencia-economía" en función de las necesidades de los servicios de salud, se precisa contar con una infraestructura que por un lado, facilite la producción de las nuevas tecnologías y por el otro, garantice el mercado para su utilización.⁵ Conscientes de que en países en desarrollo como el nuestro, no contamos con esa infraestructura y como resultado de profundas reflexiones para encontrar un sistema de trabajo que motive la actividad investigativa en nuestro país como fundamento para mejorar no solo la calidad de su servicio, sino también su costo público y privado, surge el "*Modelo de Investigación Horizontal Biológico-Clinica*".^{2-5,25,35}

Establecer este Modelo implica desarrollar una conciencia clara, individual y colectiva, de la importancia del factor socioeconómico en el manejo del proceso salud/enfermedad para preservar una calidad de vida sostenible en nuestro medio. De ser posible desarrollar este Modelo, podríamos emprender cambios substanciales en la formación científico-ética de las futuras generaciones al introducir el mejor abordaje para una autoformación productiva y una heteroeducación gratificante.

El programa MIM determinó que un factor importante para establecer el Modelo de Investigación Horizontal Biológico-Clinica es nuestra capacidad de conjugar los recursos disponibles para maximizar la calidad del servicio. Con este fin, el Director de la MIM propuso un sistema de administración del conocimiento científico que lograrse por un lado, conjugar la motivación del equipo de trabajo, al identificar metas atractivas y factibles y por el otro, facilitase incorporar la investigación como la herramienta por excelencia para la formación y actualización profesional a todos los niveles.⁵

El éxito de este Modelo para desarrollar el área biomédica de la MIM, al organizar la actividad investigativa alrededor de un tema ampliamente integrador, tal como los avances sobre el PNA, lo motivó a sugerir desarrollar el área clínica con un sistema semejante y a la vez complementario del ya establecido en el área biomédica. Como tema integrador en el área clínica, escogimos la hipertensión arterial.

Queremos resaltar lo vital del sistema de transferencia científico-tecnológica desarrollado para el Modelo de Investigación Horizontal

Biológico-Clinica, ya que el mismo además de procesar el conocimiento universal para su uso incentiva una retroalimentación eficiente y motivadora para que nuestros profesionales se capaciten de manera continua a realizar los cambios que requiere el sistema nacional de salud, en el presente y el futuro del país.

Para operacionalizar este sistema de trabajo consideramos prudente establecer las normas para el trabajo rutinario partiendo de los libros de textos y los documentos normativos propios de nuestra institución. Posteriormente se introducen los nuevos conceptos más pertinentes a la realidad actual según decida el cuerpo médico en general. Estos nuevos conocimientos son fácilmente asequibles vía los artículos originales solicitados al autor. En base a nuestro ecosistema científico-cultural, se va creando una red de conocimientos que sirve de base a nuestro recurso humano para generar, a través de una política de consenso entre médicos y administradores, estabilidad en la excelencia de nuestra práctica médica, tanto en los aspectos del servicio como de la formación del recurso humano.

En ocasiones, existe la tendencia a abolir una lectura participativa de los artículos de avanzada, por considerarlos no relevantes a nuestra rutina de trabajo; sin embargo, es importante entender la evolución de los conceptos vitales del proceso salud/enfermedad para seguir fácilmente nuevas interpretaciones a fenómenos previamente descritos. En este sentido, entender a cabalidad los libros de textos es fundamental para garantizar la infraestructura científica básica ya que en estos, se han filtrado las informaciones más ampliamente aceptadas a nivel internacional conjugando los avances de las ciencias médicas con los adelantos diagnósticos y terapéuticos de la práctica médica universal, es decir las bases científicas de la práctica médica.

Aunque la interacción crítica de nuestro intelecto con la lectura de las informaciones según se dan a la luz, podría parecer no vital para un buen ejercicio profesional, creemos que mientras mas miembros de nuestra comunidad estén interesados en mantenerse al día en el tema de su predilección, y de compartir los conocimientos de su práctica médica rutinaria, mas rica será nuestra cultura médica y por ende la calidad de nuestros servicios de salud. Como un ejemplo del valor educativo de este actitud que incentiva el "*Modelo de Investigación Horizontal Biológico-Clinica*", comentaremos nuestra experiencia de autoformación intelectual al revisar el trabajo de Mizelle y cols.³⁶

Este trabajo captó nuestra imaginación por la

claridad de su diseño y de su discusión, lo que 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 primera experiencia nos impulsó buscar y entender otras investigaciones sobre la etiopatogénesis de la hipertensión esencial, a través de una nueva óptica cada vez mas familiar para nosotros: la biopatología del PNA. Hasta ese momento, nosotros no habíamos participado, ni como estudiante de pregrado ni de postgrado, en una discusión sobre el valor de la "presión de natriuresis" con la profundidad y extensión que lo hicimos durante esta vivencia. Con un intelecto nacional correctamente edificado, para evaluar continuamente el impacto de nuestro sistema de transferencia científico-tecnológica en los servicios de salud, al entretejer los nuevos conocimientos y encontrando soluciones a los problemas que día a día tenemos que enfrentar, podremos a corto y a largo plazo establecer la medicina más eficiente y económica que el país puede tener. Naturalmente, como discutimos en la primera sección de este marco de referencia, es al talento dominicano a quien le corresponde hacer de nuestro *Modelo de Investigación Horizontal Biológico-Clinica una realidad nacional*.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bencosme S A y Núñez M Z. Reflexiones sobre el proceso de transferencia del conocimiento: propuesta de una nueva dinámica para transferir conocimiento desde países avanzados hacia países en desarrollo como la República Dominicana. 25 años de Investigación en los servicios de salud para mejorar calidad y disminuir costos en nuestra práctica médica. Act Med Dom 1996;18:9-22
- 2.- Bencosme S A. Pensum de la maestría de investigaciones en ciencias médicas, PUCMM, 1985.
- 3.- Bencosme S A. Planificación de la investigación médica en un país en vías de desarrollo. Act Med Dom 1990;12: 25-30
- 4.- 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. Act Med Dom 1990;12: 198-203
- 5.- Bencosme S A. Investigación biológico-clínica, educación y práctica médica. Desarrollo de un programa institucional. Reporte consolidado 1977-1991. Act Med Dom 1991;13: 27-40
- 6.- Fisher A. Crisis in education part 1, science + math. Popular Science. August: 1992; 58-93
- 7.- Fisher, A. Crisis in education part 2, Why Johnny cant' do. Popular Science. September 1992; 50-55

- 8.- Fisher A. Crisis in education part 3. Edutech. Popular Science, October 1992; 68-71
- 9.- Wooldridge A. Education, trying harder. The Economist, November 1992; 3-18
- 10.- Leslie C. Education. From the lab to the library: Can philosophy and literature save science 101?. Newsweek 1992; Vol CXX (23); 54
- 11.- Beveridge W I B. The art of scientific investigation. A Vintage Book V-129. Ed. por Alfred A. Knopf, Inc., Cambridge, USA, 1957.
- 12.- Bencosme S A. La intuición en investigación médica y los servicios de salud. En: Anuario de la Academia de Ciencias de la República Dominicana. Ed. por SUSAETA, Ediciones Dominicanas, Santo Domingo, República Dominicana, 1987; 62-67
- 13.- Bencosme S A. Valores y técnicas. En: Universidad, Cultura y Evangelización. Colección de documentos PUCMM vol CXXIX 2da edición, Santo Domingo, República Dominicana 1989; 170-204
- 14.- Tejada R. Valor educativo de la implementación de proyectos de investigaciones en el campo de la hormona cardíaca en el Centro de Biología Humana y Experimental. En: Contribución al desarrollo de la infraestructura científica y tecnológica para la implementación de investigaciones en ciencias medicas en el Centro de Biología Humana y Experimental. Tesis de maestría de investigaciones en ciencias médicas, 1989.
- 15.- Bencosme H C. 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-HRUJM CB. Tesis de maestría de investigaciones en ciencias médicas, 1989.
- 16.- Castellanos C. La Investigación, la necropsia y los servicios de salud. Causas de muerte neonatal en el Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez" desde Octubre de 1979 hasta Diciembre de 1987, potencial investigativo clínico-patológico. Tesis de maestría de investigaciones en ciencias médicas 1992.
- 17.- Aybar A. Análisis del recurso bibliográfico como elemento creativo en la educación e investigación médica. contribución de la investigación biológico-clínica en el complejo PUCMM-HRUJM CB. Tesis de maestría de investigaciones en ciencias médicas 1993.
- 18.- Rosado A. La investigación clínico-biológica y la calidad de los servicios médicos en la República Dominicana. Potencial investigativo clínico- patológico de las enfermedades renales en el complejo PUCMM-HRUJM CB. Tesis de maestría de investigaciones en ciencias médicas, 1993.
- 19.- Blois M S. Medicine and the nature of vertical reasoning. N Engl J Med 1988; 318: 847-51.
- 20.- Pyeritz R F. A revolution in medicine like no other. FASEB J 1992; 6: 2761-66
- 21.- Núñez M Z. La investigación biológico-clínica, educación y práctica médica en los países en desarrollo, Caso: República Dominicana. Modelo de investigación para el servicio y la formación médica en el complejo Puntificia Universidad Católica Madre y Maestra-Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez: Clínica de Hipertensión arterial. Tesis de maestría de investigación en ciencias médicas, 1993
- 22.- Bencosme S A y Núñez M Z. Analisis preliminar del desarrollo e implementación de un modelo de investigación para una mejoría sostenible del servicio y la formación médica en países en vías de desarrollo como la República Dominicana. Introducción a los fundamentos filosóficos para la formación científica médica. Act Med Dom 1996; 18: 57-75
- 23.- White L A. The science of culture. A study of man and civilization. Farrar, Straus and Giroux, New York City, 1969
- 24.- Harrison's principles of internal medicine. Eleventh Edition. Mc Graw-Hill Book Co, Philidelphia, 1987; 1
- 25.- 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. Act Med Dom 1991; 13: 80-85
- 26.- Bencosme S A and Berger J M. Specific granules in mammalian an non-mammalian vertebrate cardiocytes en: Methods and Achievements in Experimental Pathology, Functional morphology of the heart, 5. Ed. por E. Bajusz and G. Jasmin 1971; 5:173-213
- 27.- De Bold A J, Borenstein H B, Veres A T and Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981; 28: 89-94
- 28.- Gutkowska J and Nemer M. Structure, expresión and function of atrial natriuretic factor in extraatrial tissues. Endocrine Reviews 1989; 10: 519-536
- 29.- De Zeew D, Janssen W and De Jong P E. Atrial natriuretic factor: Its (patho) physiological significance in humans. Kidney International 1992; 41: 1115-33
- 30.- Peterson T V and Benjamin B A. The heart and control of renal excretion: neural and endocrine mechanism. FASEB J 1992; 6: 2923-32.
- 31.- Bencosme S A, Tejada R, Díaz S, López O, Báez Noyer N, Jiménez U y Guzmán I. Corazón endocrino: Cardionatrinas. Publicación No 3, CBHE, PUCMM 1985; 1-73
- 32.- Tejada R, Roig A, Tejada D, Halls A, Rodríguez V, Bencosme S A. Disminución de respuesta relajante de la vena umbilical de recién nacidos de pacientes preeclámpticas al sulfato de magnesio. Act Med Dom 1991; 12: 226-30
- 33.- 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. Act Med Dom 1989; 11: 224-28
- 34.- 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. Act Med Dom 1990; 12: 63-68
- 35.- Núñez M Z, Hernández R D y Bencosme S A. Efecto del

- extracto crudo de tejido atrial (EC TA) sobre la alteración de la conducción del impulso cardíaco inducida por la acepromazina en el perro. *Act Med Dom* 1992; 14: 72-82
- 36.- Mizzelle H L, Hilderbrand 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. *Am J Physiol* 1990; 258: R1445-52
- 37.- Struthers A D. The effect of ACE inhibitors and atrial natriuretic factor on the cardiorenal axis in man. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 21-24
- 38.- Acuña H R. Ética médica y educación médica. *Boletín de la oficina Sanit Panam* 1981; 90: 471-77
- 39.- Allende J E. A View from the south. *The FASEB J* 1991; 5: 6-7
- 40.- Murray T H. Ethical issues in human genome research. *The FASEB J* 1991; 5: 55-60
- 41.- Nicoll C S and Russell S. Mozart, Alexander de Great and the animal rights liberation philosophy. *The FASEB J* 1991; 5: 2888-92
- 42.- Poupard P. Prefacio en: *Universidad, cultura y evangelización. Colección de documentos PUMM, Vol CXXXIX, 2da edición, Santo Domingo, República Dominicana* 1989; 170-204
- 43.- Peralta A. Orientación y moral médica. *Importante reunión. Boletín de la Asociación de Médicos Católicos de la República Dominicana, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra* 1991; 1: 1
- 44.- de Vries J. Ciencia (Teoría de la). En: *Diccionario de filosofía por W Brugger, Ed. por Editorial Heder, Barcelona* 1969; 95
- 45.- Pérez R. Tres Variaciones de la muerte y otros ensayos biomédicos. *La prensa médica mexicana. Ed. por Fournier S.A.* 1974
- 46.- Ader R. *Psychoneuroimmunology. Academic Press* 1981.
- 47.- Wiedermann C J, Niedermuhlbichler M and Braunsteiner H. Priming of Polymorfonuclear neutrophils by atrial natriuretic peptide in vitro. *J Clin Invest* 1992; 89: 1580-86
- 48.- Rubin E and Farber J L. *Pathology. Ed. por J. B. Lippincott Company* 1988
- 49.- Ludwig J. *Current methods of autopsy practice. Ed. por W. B. Saunders Co, Philidelphia,* 1979.
- 50.- García M, Jiménez F, Rosado A., Hernández R y Bencosme S A. Etiopatogénesis del edema pulmonar de casos reportados en las autopsias del Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez" desde 1981 a 1986. *V Jornada médico-quirúrgica* 1988; A7
- 51.- Nemetz P N, Ludwig H and Kurland L T. Review article. *Assesing the autopsy. Am J Pathol* 1987; 128: 362-79
- 52.- Rosado A, Castellanos C, Bencosme S A, Tallaj J, Díaz N, Pugliese G, Abreu R, Diná R E, Candelario A B. Efecto protector del PNA en la isquemia y reperfusión cardíaca experimental. *Estudio morfofuncional, (En preparación).*
- 53.- Bencosme S A. *Currículum vitae. Act Med Dom* 1991; 13: 10-19
- 54.- Bencosme S A. *Investigación biológico-clínica, educación y práctica médica. Desarrollo de un programa institucional. Incluye todos los resúmenes de los 102 artículos citados en la referencia 5. Monografía No. 5 del CBHE, PUCMM* 1991.
- 55.- Edwards R. The making of a clinical scientist. *European Journal of Clinical Investigation* 1983; 13: 279-89
- 56.- Garfield E. Theoretical medicine's special issue on the Nobel prizes and their effect on science. *Current Contents* 1992; 37: 3-5
- 57.- Lindahl B I B. Discovery, theory change, and the nobel prize: On the mechanism of scientific evolution. *Theor Med* 1992; 13: 97-231
- 58.- Lindahl B I B. Discovery, theory change, and the Nobel prize: On the mechanism of scientific evolution. *Theor Med* 1992; 13: 97-116
- 59.- Lindahl B I B. Discovery, theory change, and the Nobel prize: On the mechanism of scientific evolution. An introduction. *Resumen por Lindahl de la referencia 57. En current Contents* 1992; 37: 7-12
- 60.- Análisis preliminar del desarrollo e implementación de un modelo de Investigación para la mejoría sostenible del servicio y la formación médica en países en vías de desarrollo como la República Dominicana. *Introducción al marco de referencia y revisión de la literatura. Act Med Dom* 1996; 18: 90-107
- 61.- Popper H. *Prefacio de The liver biology and pathobiology. Ed. por Raven Press,* 1988
- 62.- Cruz M, Bencosme S A, Tejada R, Guzmán I, Peña E, Núñez M Z, Bencosme H. 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
- 63.- Tejada R, Bencosme S A, Guzmán I, Núñez M Z, Cruz M, Peña E. *Resultados Preliminares del modelo experimental in vivo para la evaluación fisiológica del extracto crudo de tejido atrial. III Jornada Médico-Quirúrgica: A-9,* 1986
- 64.- Peña E, Bencosme S A, García D, Núñez M Z, Tejada R, Bencosme H, Guzmán I, Cruz, M. Efectos de la hormona de crecimiento y prolactina sobre el control de agua y electrolitos: *Modelo Experimental. Jornada Médico-Quirúrgica: A-25,* 1986
- 65.- Bencosme S A y Núñez M Z. Criterios éticos de la investigación clínica y experimental. *Act Med Dom* 1992; 14: 117-22
- 66.- Halls A, Tejada D, Roig A, Rodríguez V. *Repuestas vasomotoras de la vena umbilical in vitro de productos de pacientes preeclámpticas al sulfato de magnesio. Tesis de grado, PUCMM,* 1988
- 67.- Goico O, Hernández M, Carrasco J, Pérez J, McDouglas

- P. Niveles séricos de magnesio en pacientes con crisis asmática: consideración experimental del sulfato de magnesio en la relación de la musculatura de vías respiratorias altas. Tesis de grado, PUCMM, 1989
- 68.- Sepúlveda M, Sandoval R, Kelly N, Calcaño N, Morel A. Efecto de la infusión de la hormona cardíaca sobre el flujo sanguíneo de la carótida en perros anestesiados. Tesis de grado, PUCMM, 1989
- 69.- Abreu R, Diná R E, Candelario A B. Efecto del extracto crudo de tejido atrial sobre las arritmias cardíacas post-isquémicas en perros. Tesis de grado, PUCMM, 1990
- 70.- Tallaj J, Díaz N, Pugliese G. Efecto protector del péptido natriurético atrial (PNA) sobre las alteraciones electrocardiográficas de isquemia miocárdica en el perro. Tesis de grado, PUCMM, 1990
- 71.- Bencosme S A. Corazón Endocrino. Desarrollo de su concepto a través de 25 años de investigación. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB: A-34, 1985
- 72.- Jiménez U. Cardionatrinas: Aspectos bioquímicos. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB: A-35, 1985
- 73.- Díaz S. Cardionatrinas: Función Cardiovascular. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB: A-36, 1985
- 74.- Tejada R. La Cardionatrina y su papel en la osmo y volumen-regulación. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB: A-37, 1985
- 75.- López O. Cardionatrina: un enfoque experimental. II Jornada Médico-Quirúrgica HRUJMCB: A-38, 1985
- 76.- Báez N. Cardionatrina: influencia en las ciencias clínicas. Servicio de cardiología. II Jornada Médico- Quirúrgica HRUJMCB: A-39, 1985
- 77.- 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, PUCMM, pags. 7-27, 1989
- 78.- Aybar A, Castellanos C, Halls A, Rosado A, Ureña MR, Bencosme S A. Anatomía patológica y corazón endocrino: su potencial sobre la clínica emergente de péptido natriurético atrial (PNA). Acta Médico-Quirúrgica 1990; 2: 3-7
- 79.- 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 1990; 2: 17-19
- 80.- Defilló M. Cardionatrina o factor natriurético atrial, revisión actual. Act Med Dom 1990; 12: 154-61
- 81.- Bencosme S A. Memorias del simposio de Ottawa sobre el factor natriurético atrial. Junio 21-23, 1990. Act Med Dom 1990; 12: 162-64
- 82.- Pichardo R. El corazón endocrino. Editorial. Act Med Dom 1990; 12: 165
- 83.- Bencosme H C. 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". Tesis de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas, pág 147-75, 1989
- 84.- Bencosme H C. 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". Tesis de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas, pág 127-35, 1989
- 85.- Margenau H y Col. The scientist. Ed. por Life science library, Time Inc., New York, 1964
- 86.- 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 1990; 1: 23-24
- 87.- 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): 67-93, 1989.
- 88.- 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, June 21-23, Abstrac 21, 1991
- 89.- Cusson J R, Thibault G, Kuchel O, Hamet O, Cantin M and Larochelle P. Cardiovascular, renal and endocrine responses to low doses of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. Journal of Human Hypertension 1989; 3: 89-96
- 90.- 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 1989; 13: 640
- 91.- Cusson J R, Thibault G, Cantin M and Larochelle P. Prolonged low dose infusion of atrial natriuretic factor in essential hypertension. Clinical and experimental hypertension-theory and practice, A 12 (1): 111-35, 1990
- 92.- Schwartz J C, Gros C, Lecomte J M and Bralet J. Enkephalinase (EC 3.4.24.11) inhibitors: protection of endogenous ANF against inactivation and potential therapeutic applications. Life Sci 1990; 47: 1279-97
- 93.- Gerbes L A and Volmar A M. Degradation and clearance of atrial natriuretic factor (ANF). Life Sci 1990; 47: 1173-80
- 94.- Holleman W, Budzik G, Devine E, Pollock D, Opgemorth T, von Geldern T, Thomas A and Rockway T. Reduced size analogs of ANF: in vitro and in vivo activity. A decade of ANF Research. Ottawa symposium on atrial natriuretic factor.