

## SECCION INVESTIGACION, EDUCACION Y AVANCE CIENTIFICO

### LA INVESTIGACIÓN BIOLÓGICO-CLÍNICA, EDUCACIÓN Y PRACTICA MEDICA EN LOS PAÍSES EN DESARROLLO, CASO: REPÚBLICA DOMINICANA Modelo de Investigación para el Servicio y la Formación Médica en el Complejo Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra-Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez": Clínica de Hipertensión Arterial

Observaciones Originales y sus Evaluaciones: Sub-proyecto 3

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

- \* R. David Hernández
- \*\* M. Zunilda Núñez
- \*\*\* Sergio A. Bencosme

#### RESUMEN

El presente trabajo de Medicina Experimental en nuestro programa de Maetría de Investigación en Ciencias Médicas es el ejercicio cumbre para que el estudiante adquiera la habilidad necesaria para llevar a cabo investigaciones biomédico-clínicas en general. En trabajos anteriores demostramos que el PNA en forma de extracto crudo de tejido atrial (ECTA) tiene un efecto preventivo y supresivo sobre los trastornos del ritmo inducidos por la Acepromazina (Ac) en la rata y preventivo en las arritmias por reperusión canina. El presente trabajo demuestra que la Ac induce en el perro alteraciones del ritmo cardíaco consistentes con una aberrancia de conducción intraventricular, evidenciada electrocardiográficamente por una taquicardia con QRS ancho, la cual es revertida con el ECTA. El uso de electrogramas intraesofágicos e intracavitarios permitió identificar el origen sinusal de este trastorno de conducción a la vez que establece la relación atrioventricular 1:1 lo cual es consistente

- \* Cardiólogo, Electrofisiólogo. Director del Departamento de Electrocardiografía y Electrofisiología, del Instituto Regional del Corazón (IRECO). Coordinador de la Residencia de Cardiología y Miembro del Consejo del Enseñanza, Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez" (HRUJMCB), Santiago, R.D.
- \*\* MSc en Investigación en Ciencias Médicas, PUCMM. Médico Internista y Coordinadora Residencia de Medicina Interna (1992-96), Miembro del Consejo de Enseñanza, del (HRUJMCB), Santiago, R.D.
- \*\*\* Patólogo y 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), (HRUJMCB), Santiago, R.D.

con una taquicardia supraventricular (TSV) con conducción aberrada. El registro de la presión arterial demostró el importante deterioro hemodinámico que acompaña este trastorno electrofisiológico, el que mejora con la administración del ECTA.

Peptido Natriurético Atrial

Acepromazina

Corrección de Arritmias

### Abstract

The present research project in the field of Experimental Medicine is the basic instrument to habilitate our MSc graduate students to undertake research projects in the field of general clinical medicine. We previously demonstrated that Atrial Natriuretic Peptide (PNA) as the crude atrial extract (ECTA) has a preventive and suppressive effect on the alterations induced by Acepromazin (Ac) in the rat and preventive effect on reperfusion arrhythmia in dogs. The present work demonstrates that AC induces in dogs an alteration of the cardiac rhythm consistent with aberrancy of intraventricular conduction as evidenced electrocardiographically by tachycardia with a broad QRS which is reverted with ECTA. Using intra-esofagic and intracavitary electrograms allowed us to identify the sinus origin of this alteration of conduction and to establish the 1:1 atrio-ventricular relationship; this fact is consistent with a supraventricular tachycardia (CTSV) with aberrant conduction. Recording of blood pressure showed important electrocardiographic alterations which is improved by the administration of ECTA.

Atrial Natriuretic Peptide

Acepromazin

correction of arrhythmias

### INTRODUCCION

Con el descubrimiento por el Dr. De Bold en 1981 del Péptido Natriurético Atrial (PNA), hormona secretada principalmente por los atrios cardíacos, se estableció que el corazón además de su función como bomba, es un órgano endocrino.<sup>27,114</sup>

Se han descrito múltiples funciones para esta hormona, siendo su efecto hipotensor y la regulación del agua y sodio, los mejores estudiados y posiblemente los de mayor importancia para la clínica.<sup>29, 31, 80</sup>

Evidencias con inmunohistoquímica a nivel ultraestructural y de biología molecular del sistema de conducción del impulso cardíaco en el ventrículo<sup>115, 116</sup> sugieren la posibilidad de un papel modulador del PNA en las funciones electrofisiológicas del corazón.

Esto nos llevó en trabajos anteriores a indagar y descubrir evidencias de un efecto beneficioso del PNA en las alteraciones experimentales del ritmo cardíaco inducidas por la Acepromazina (Ac)\* en la rata<sup>33</sup> al igual que las que aparecen por isquemia y reperfusión en el perro.<sup>34</sup> Por lo económico y práctico se usó el ECTA en esos trabajos, como alternativa al uso del PNA puro de procedencia comercial.

Basado en nuestros resultados,<sup>33, 34</sup> conjuntamente con los citados anteriormente de otros investigadores,<sup>115, 116</sup> surge una nueva concepción biológica del sistema de conducción.

\*Calmivet 0.5%, Vetoquinol, S. A.; Magny-Vernois, Lure, France

Esta considera las células de Purkinje como células endocrinas productoras de PNA con una función autocrina que les permite usar los altos niveles de esta hormona en el líquido intercelular circulante para modular en condiciones normales y patológicas, el impulso de conducción y/o automatismo cardíaco, a través de cambios en las concentraciones de los segundos mensajeros AMPc y GMPc de estas células.

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

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

### Metodos

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

El procedimiento seguido para la preparación del ECTA ha sido descrito en detalle previamente,<sup>34</sup> el cual se resume a continuación. Obtenidos los atrios cardíacos de los perros donantes, se colocan en solución salina al 0.9% helada. Se secan, pesan y luego se hierven por diez minutos en solución salina al 0.9% a una proporción de un gramo de tejido en

10 cc de la solución. Este tejido se desmenuza, macera y homogeniza. Se centrifuga, pudiéndose usar el sobrenadante o ECTA de inmediato o almacenarse a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se advierte que por su naturaleza polipeptídica, el principio activo del PNA pierde su actividad biológica si se congela una segunda vez. La concentración del ECTA se expresa en función de los gramos de tejido atrial procesados.

### B) Preparación Experimental General

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

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

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

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

La presión arterial media (PAM) fué determinada por la suma del 40% de la presión sistólica más el 60% de la presión diastólica.<sup>120</sup>

En total se usaron 14 perros (P1-P14) divididos

en 4 protocolos de trabajo.

Los dos primeros protocolos exploran la posibilidad de inducir alteraciones del ritmo en el perro con Ac. En el protocolo 2 se explora además, la factibilidad de mejorar estas alteraciones con el ECTA. Por lo individualizado de los experimentos en estos protocolos exploratorios se describirá la metodología usada para cada animal en particular.

### C) Protocolos Experimentales

#### PROTOCOLO 1.-

Alteración de la conducción del impulso cardíaco en el perro por la Ac: Exploración Preliminar.

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

(fig. 1).

P2. Se le administró Ac en cantidades cada vez mayores y de la siguiente forma: seis bolus de 0.2 mg/K, cuatro bolus de 0.3 mg/K, dos bolus de 0.4 mg/K, cuatro bolus de 0.6 mg/K, tres bolus de 1.3 mg/K, cuatro bolus de 2 mg/K y un bolus de 3 mg/K a intervalo de un min cada uno. Se realizó en un período de 38 min (fig.3).

#### PROTOCOLO 2.-

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

Para interpretar mejor los cambios

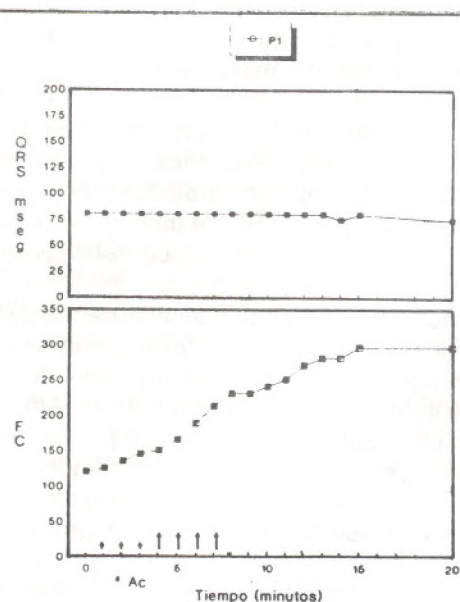


FIGURA No.1.- P.1.- CAMBIOS EN LA DURACION DE QRS Y LA F C DURANTE LA ADMINISTRACION DE DOSIS CADA VEZ MAYORES DE Ac. NOTESE EL AUMENTO PROGRESIVO DE LA F C.

\*Nesdonal, Ch. De Mondesserat, C. X A., Specia, Paris, France)

electrocardiográficos observados en el protocolo 1 en función de cambios hemodinámicos concomitantes se incluyó en el protocolo 2 y los subsiguientes registros de la PA. Se utilizaron dos perros (P3 y P4) a los cuáles se les administraron dos ciclos Ac-ECTA como se describe a continuación:

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

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

#### PROTOCOLO 3.-

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

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

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

A seis perros (P5-P10) se les administraron seis bolus de Ac de 3.3 mg/K a intervalo de un min observándose su evolución hasta los 24 min. después de la última dosis (fig.7).

#### PROTOCOLO 4.-

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

Dos perros (P11-P13) recibieron el mismo tratamiento del protocolo 3. En los dos restantes (P12 y P14) se incrementaron las dosis a un total de siete y 11 respectivamente para obtener los cambios en la duración y morfología del QRS escogidos como característicos para el presente estudio. Esto consiste en una taquicardia con QRS ancho acompañada de desaparición de la onda P en ECGsup. Estos cambios se observaron antes de los

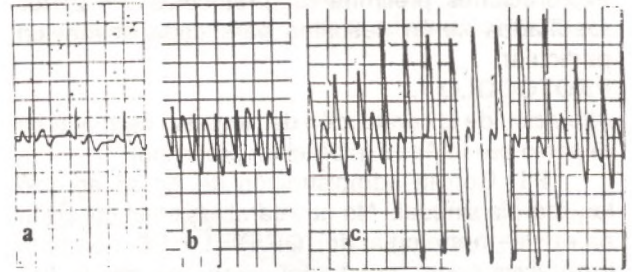


FIGURA 2.-P 2. CAMBIOS EN ECGsup EN D 2 DURANTE LA ADMINISTRACION DE Ac. A) REGISTRO BASAL: RITMO SINUSAL. B) TAQUICA4DIA CON QRS ANCHO Y DESAPARICION DE LA ONDA P A PARTIR DEL MIN 20; (VER FIG 3) C) TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMORFICA A PARTIR DEL MIN 30. (VER FIG. 3).

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

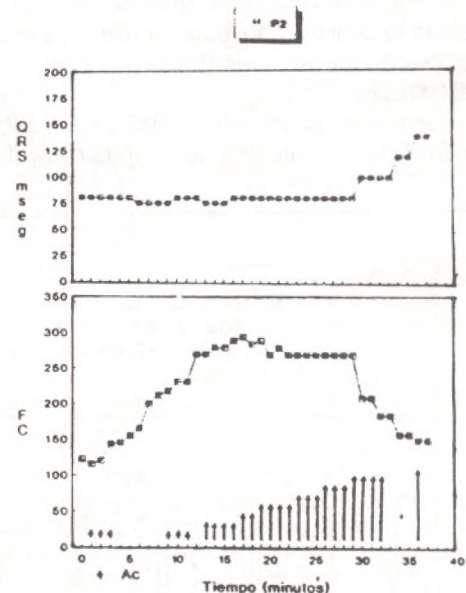


FIGURA No. 3.- CAMBIOS EN LA DURACION DEL QRS Y DE LA FC CON DOSIS CADA VEZ MAYORES DE Ac. NOTESE EL AUMENTO PROGRESIVO DE LA FC CON LAS DOSIS INICIALES Y LUEGO SU DISMINUCION CON DOSIS MAYORES.

## RESULTADOS

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

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

#### PROTOCOLO 1.-

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

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

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

El QRS aumentó su duración a partir del min 29. La FC cardíaca aumentó progresivamente a partir del segundo min. desde 122 L/min hasta 295 L/min, manteniéndose una meseta por 15 min, después de lo cual disminuye hasta niveles cercanos al basal cinco min después (fig.3).

#### PROTOCOLO 2.-

Exploración preliminar del efecto del ECTA sobre la alteración de la conducción del impulso cardíaco

inducida por la Ac en el perro.

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

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

Veintiocho seg después de administrar ECTA, mejoró la morfología del QRS, disminuyendo la duración y la amplitud del mismo; al min y 28 seg cambia su polaridad, desde 80 mseg hasta 140 mseg (fig.3), recuperando la morfología basal y evidenciándose la onda P 5 min después (fig.4. e-g).

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

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

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

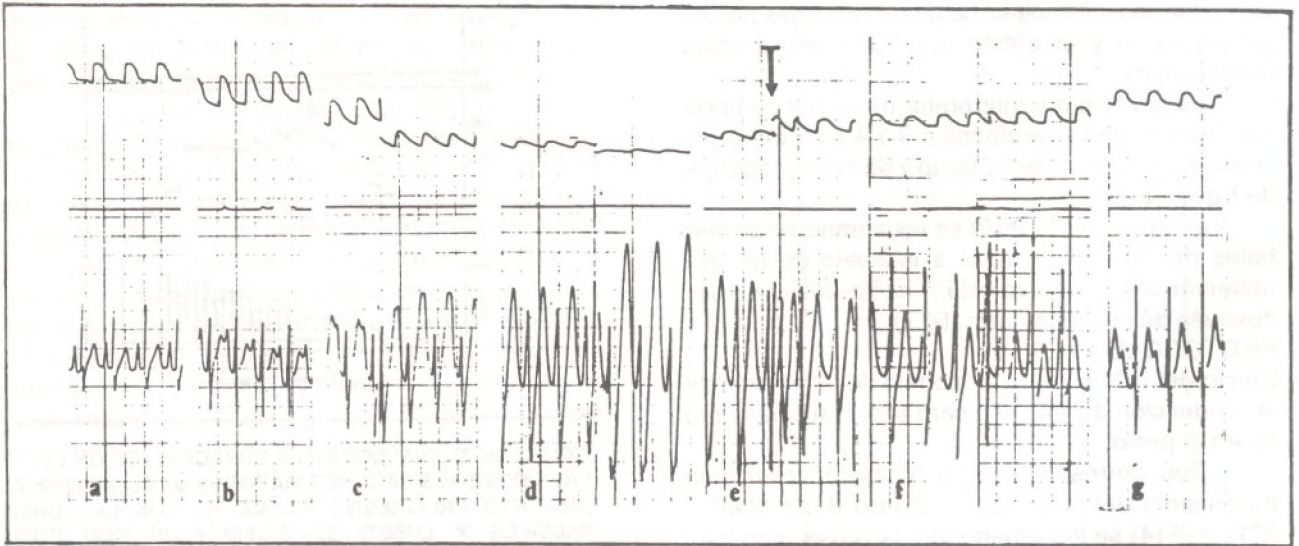


FIGURA No. 4.- P 3. CAMBIO DE LA PA Y ECG SUP EN D2 DURANTE EL PRIMER CICLO Ac (A-D)-ECTA (E-F). A) REGISTRO BASAL: RITMO SINUSAL; B) 1RA DOSIS Ac: REGISTRO BASAL CAMBIA LA POLARIDAD DEL QRS Y AUMENTA LA FC; C) 2DA DOSIS Ac: AUMENTA LA AMPLITUD Y DURACION DEL QRS Y SE FUSIONAN LA T Y P; D) 6TA DOSIS Ac: MAYOR INCREMENTO EN LA AMPLITUD Y DURACION DEL QRS. NOTESE LA CAIDA DE LA PA, MAS INTENSA A MAYOR DURACION DEL QRS; E, F, G) EFECTOS DEL ECTA: E) 28 SEG: DISMINUYE LA AMPLITUD, F) UN MIN 28 SEG: DISMINUYE LA AMPLITUD Y DURACION DEL QRS Y CAMBIA LA POLARIDAD DEL MISMO; G) APARICION DE LA ONDA P 5 MIN DESPUES.

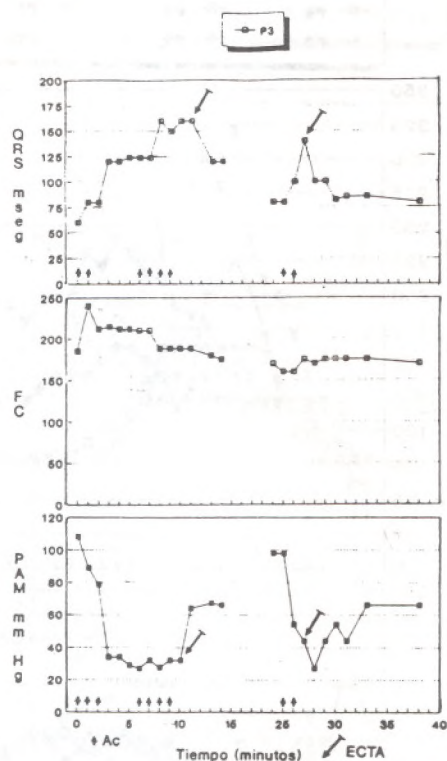


FIGURA No. 5.- P3. CAMBIOS EN LA DURACION DEL QRS, LA FC Y LA PAM DURANTE LOS CICLOS Ac-ECTA. CON LA Ac, NOTESE EL AUMENTO EN LA DURACION DEL QRS Y LA CAIDA BRUSCA DE LA PAM. EN CAMBIO INMEDIATAMENTE DESPUES DEL ECTA ESTOS EFECTOS SON REVERTIDOS.

**P4.** En ambos ciclos de Ac-ECTA, la Ac indujo cambios similares a los descritos en P3 aunque más rápidamente, probablemente por la concentración 66% mayor que tenían los bolus de Ac. En cambio, la administración del ECTA en el primer ciclo no disminuyó la duración del QRS. Sin embargo, disminuyó la FC y aumentó progresivamente la PA hasta alcanzar valores cercanos al nivel basal. Un segundo bolus de ECTA no introdujo cambios significativos en estos resultados.

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

PROTOCOLO 3.-

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

En todos los animales se produjo de manera

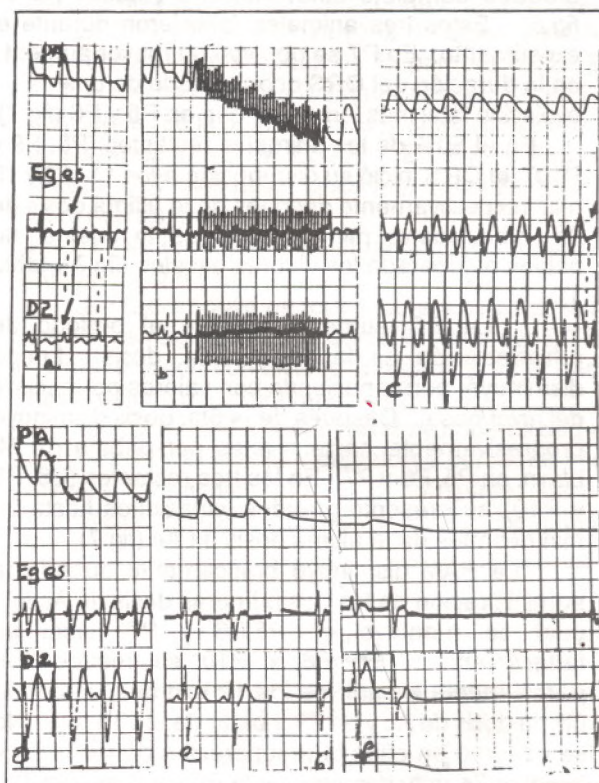


FIGURA No. 6.- P 5. CAMBIOS DE LA P A, EGES Y EN EL ECG SUP, DURANTE LA ADMINISTRACION DE LA Ac. A) REGISTRO BASAL: RITMO SINUSAL; B) 1RA DOSIS: AUMENTA LA FC Y CAMBIA LA POLARIDAD DEL QRS; C) 6TA DOSIS: AUMENTA LA DURACION DEL QRS Y DESPARECE LA ONDA P EN D2. NOTESE LA PERSISTENCIA DE EG ATRIALES PRECEDIENDO CADA EG VENTRICULAR EGES (RELACION ATRIOVENTRICULAR 1:1) EVIDENCIANDO UNA ABERRACION DE CONDUCCION INTRAVENTRICULAR; D) 4 MIN DESPUES DE ULTIMA DOSIS: PERSISTE QRS ANCHO Y DISMINUYE LA FC. E-F) 6 MIN DESPUES DE LA ULTIMA DOSIS; DISMINUYE EL AUTOMATISMO SINUSAL CON UNA PAUSA ESPONTANEA DE 2.02 SEG, APARECE UN RITMO DE EMPALME Y DISOCIACION ATRIOVENTRICULAR. NOTESE LA DISMINUCION PROGRESIVA DE LA P A.

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

El análisis conjunto de los electrogramas intraesofágico e intracavitarios permitió apreciar que cada electrograma ventricular estaba precedido de

un electrograma atrial (relación atrioventricular 1:1) (fig.6f).

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

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

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

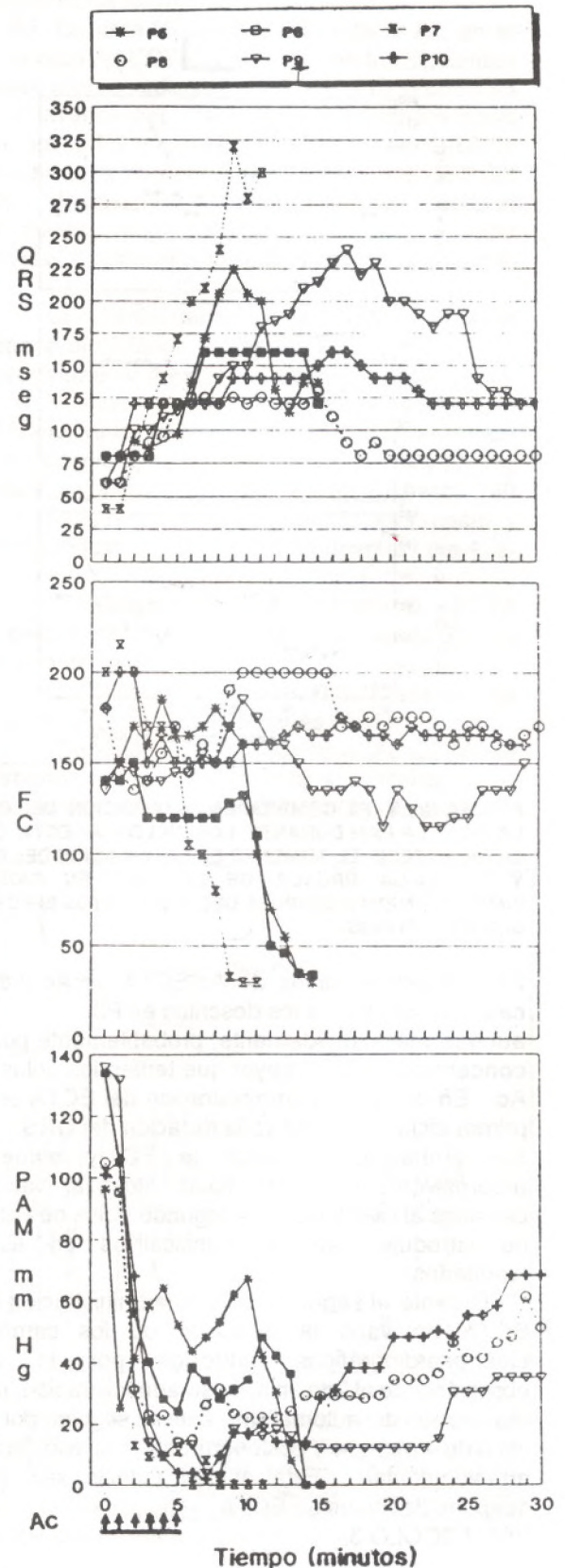
La PAM disminuyó bruscamente durante la administración de las dos primeras dosis de Ac lo cual se mantuvo en P5, P6 y P7 hasta su fallecimiento. En P8 y P10 se recuperaron parcialmente a partir de los 12 min después de la última dosis de Ac y en P9 a partir de los 15 min. No se observó en ellos la recuperación de los niveles basales 24 min. después de la última dosis (fig.7).  
**PROTOCOLO 4.-**

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

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

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

Conjuntamente con la disminución de la duración del



**FIGURA No.7.- P5-P10. CAMBIOS EN LA DURACION DEL QRS, LA FC Y PAM, DURANTE LA ADMINISTRACION DE Ac. NOTESE EL AUMENTO DE LA DURACION DEL QRS Y LA DISMINUCION BRUSCA E INTENSA DE LA PAM. P5, P6 Y P7 NO MEJORARON ESTOS CAMBIOS Y LA FC CARDIACA DISMINUYO PROGRESIVAMENTE HASTA EL FALLECIMIENTO DE LOS MISMOS. EN P9 Y P10 NO SE RECUPERO LOS NIVELES BASALES DE LA DURACION DEL QRS Y NINGUNO RECUPERO EL NIVEL DE LA PAM AL FINAL DEL EXPERIMENTO.**

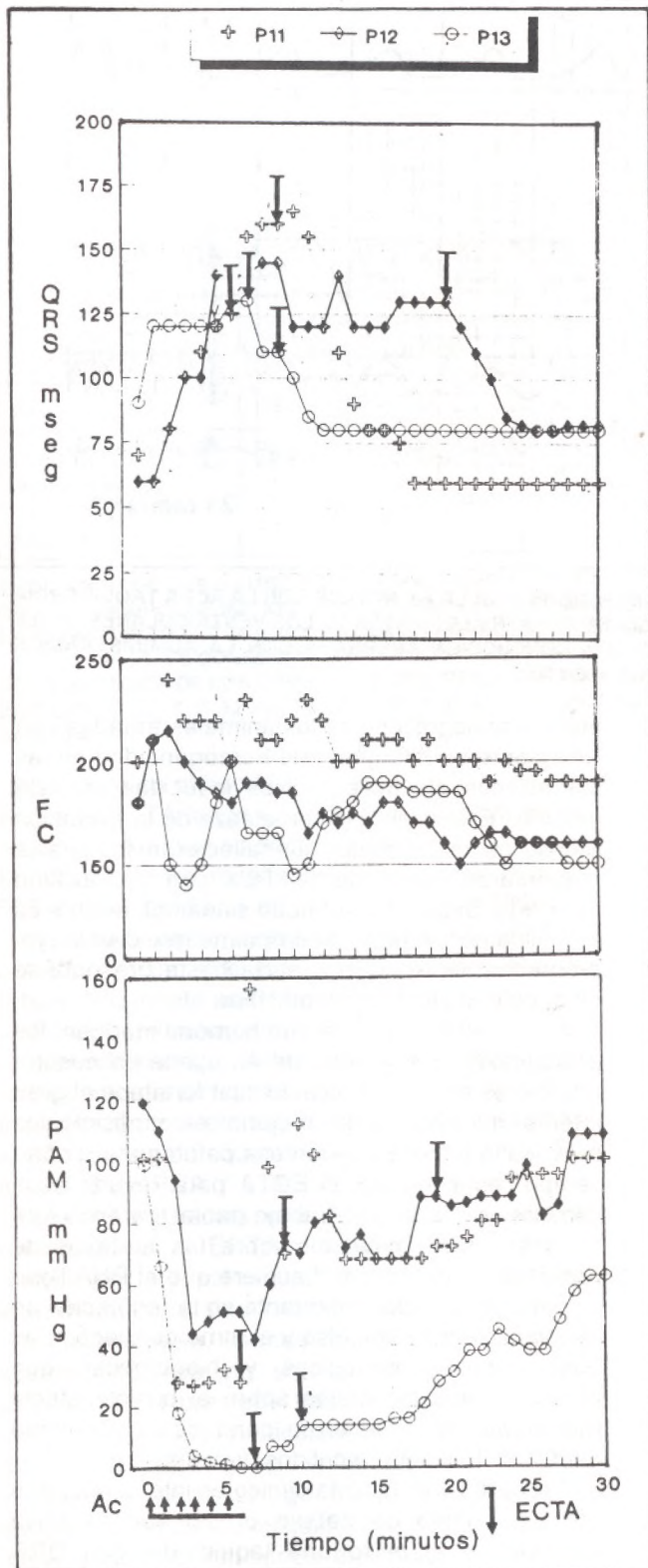


Fig. 8. P11-P13. EFECTO DEL ECTA SOBRE LOS CAMBIOS INDUCIDOS POR LA Ac. NOTESE DISMINUCION HASTA

NIVELES BASALES EN LA DURACION DEL QRS EN P 11 Y P 13 Y CERCANOS AL BASAL EN P 12 DURANTE LOS SIGUIENTES 56 MIN DESPUES DEL ECTA Y LA RECUPERACION DE LA PAM.

QRS se observó una disminución de la amplitud del mismo y reaparición de la onda P en ECGsup.

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

En P14 se recuperó el nivel basal cinco segundos después (fig.9 y 10).

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

La PAM aumentó con mayor intensidad en los P11 y P12, alcanzando valores cercanos a los niveles basales 12 min después de la administración del ECTA. En el P11, no se habían

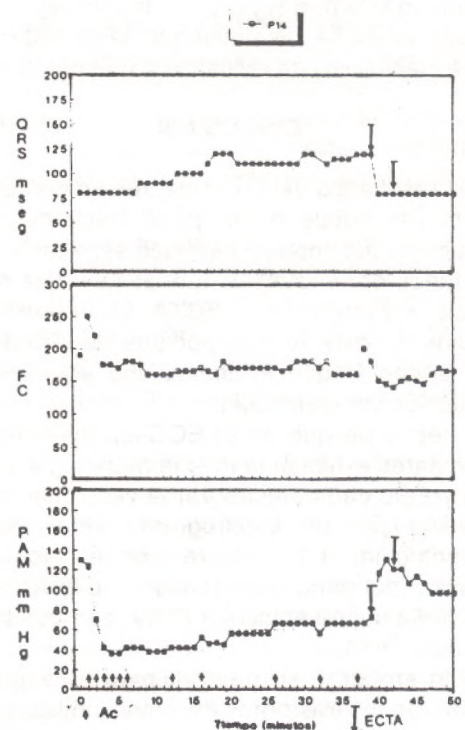


FIGURA No. 9.- EFECTOS DEL ECTA SOBRE LOS CAMBIOS INDUCIDOS POR LA Ac. NOTESE LA DISMINUCION HASTA NIVELES BASALES DE LA DURACION DEL QRS Y LA RECUPERACION DEL QRS Y DE LA PAM.



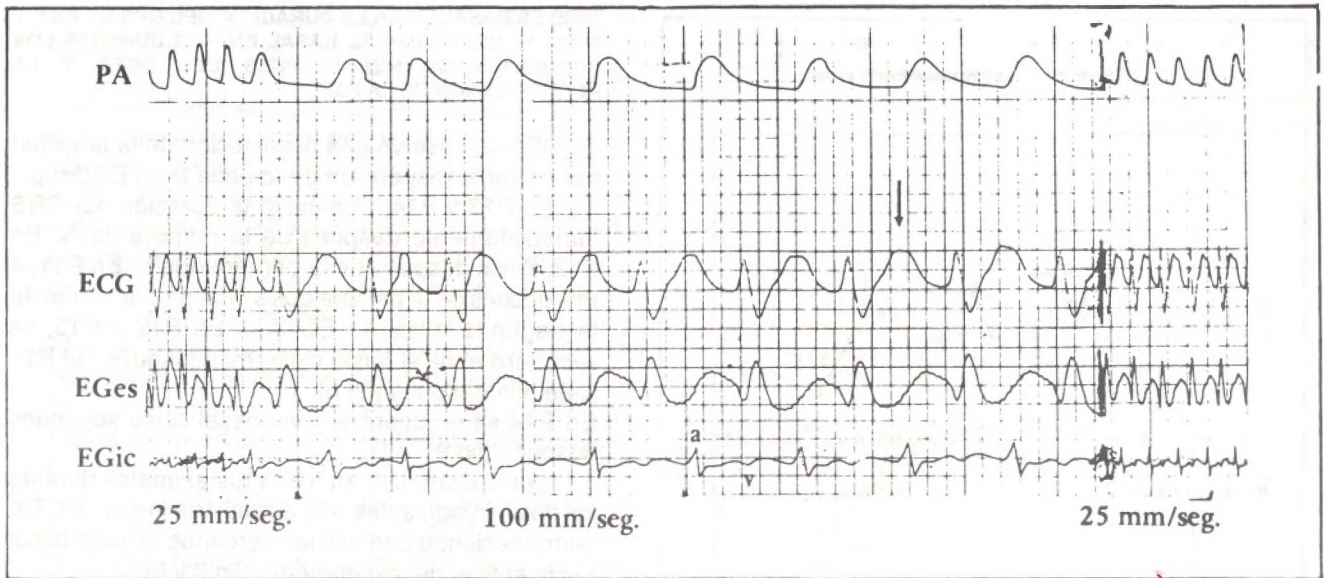


FIGURA No. 10.- P 14. EFECTO DEL ECTA SOBRE LOS CAMBIOS INDUCIDOS POR LA Ac. NOTESE CON LA Ac LA TAQUICARDIA CON QRS ANCHO Y AUSENCIA DE LA ONDA P EN LA PRESENCIA DE EG ATRIALES ANTES DE LOS VENTRICULARES EN EL ECG, LO QUE SUGIERE UNA TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR CON CONDUCCION ABERRADA. CON LA ADMINISTRACION DEL ECTA DISMINUYE LA DURACION DEL QRS Y APARECE ONDA P EN D2.

recuperado niveles basales 20 min. después de administrar el ECTA (fig.8). En el P14, la PAM aumentó de 66 mm Hg hasta 130 mm Hg tres min. después del ECTA, disminuyendo hasta 100 mm Hg que se mantuvo hasta el final del experimento (fig.9).

## DISCUSION

Los resultados del presente trabajo demuestran que la Ac induce en el perro trastornos en la conducción del impulso cardíaco semejantes a los reportados en la rata<sup>33</sup> y que, al igual que en esa especie, revierten con el ECTA. En el perro estos cambios se caracterizan por una taquicardia con QRS ancho lo que evidencia una aberrancia de conducción intraventricular.<sup>121, 122</sup>

El hecho de que en el ECGsup los complejos ventriculares exhibían la misma morfología y en los Eges y Egic cada electrograma ventricular estaba precedido por un electrograma atrial (relación atrioventricular 1:1) sugiere que el modelo de alteración del ritmo desarrollado con la Ac es una taquicardia supraventricular (TSV) con conducción aberrada.<sup>122, 124</sup>

Sin embargo se precisa, para el diagnóstico definitivo de los trastornos descritos, un hisiograma. En ausencia del mismo el registro de Eges y sobretodo, el Egic ofrece la información más precisa.<sup>123</sup>

La similitud en la evolución de los cambios

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

A juzgar por la morbi-mortalidad en los protocolos 3 y 4 la dosis de Ac usada en nuestro modelo es bastante tóxica, lo cual fortalece el gran interés que reviste la mejoría electrofisiológica provocada por el ECTA en esa patología. El corto tiempo requerido por el ECTA para revertir esos cambios en el presente trabajo (tabla 1) y en la rata<sup>33</sup> y su efecto protector sobre las arritmias de reperfusión en el perro,<sup>34</sup> sugiere que el PNA tiene un papel modulador importante en la regulación de la conducción del impulso y el ritmo cardíaco. Las bases anatomofisiológicas y bioquímicas que motivaron nuestro interés sobre el posible efecto modulador del PNA en la conducción y el ritmo cardíacos han sido discutidos previamente.<sup>115, 116</sup>

Desde el punto de vista clínico es interesante que con el modelo de trabajo presentado se haya inducido en el perro una taquicardia con QRS ancho, considerando la dificultad diagnóstica y terapéutica que representa la ocurrencia de este

TABLA No 1

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

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

EVOLUCION DE LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS DESPUES DE LA ULTIMA DOSIS DE ACEPROMAZINA. NOTESE QUE EL TIEMPO DE INICIO DE RECUPERACION FUE MUCHO MENOR EN LOS ANIMALES QUE SE ADMINISTRO ECTA Y QUE LA MORTALIDAD FUE MUCHO MAYOR EN AQUELLOS ANIMALES A LOS QUE NO SE ADMINISTRO.

NOTA: SE CONSIDERA COMO RECUPERACION DE LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS A LA DISMINUCION DE LA DURACION DE LOS COMPLEJOS QRS, RECUPERACION DE LA POLARIDAD DEL MISMO Y APARICION DE LA ONDA P EN ECG SUP P 31 Y P 32 AL IGUAL P 41 Y P 42 CORRESPONDEN A LOS ANIMALES QUE RECIBIERON DOS CICLOS DE Ac-ECTA.

fenómeno en el hombre <sup>125</sup> y sobre todo el hecho de que el ECTA tenga una influencia curativa en su evolución. Aunque no podemos afirmar de manera definitiva que los resultados expuestos usando el ECTA sean producto de su contenido de PNA, la literatura al respecto, incluyendo las nuestras <sup>33, 34, 114</sup> justifica pensar que los resultados presentados deben atribuírsele al PNA del ECTA utilizado.

Basado en trabajos recientes <sup>126, 127</sup> y para hacer un ejercicio de rigurosidad académica, podríamos considerar otras posibilidades. Hoy día se sabe que en el corazón existen cuando menos dos hormonas con funciones prácticamente idénticas al PNA. Se trata de la iso-PNA <sup>126</sup> y la B-PNA. <sup>127</sup> Sobre éstas no tenemos información con respecto a su posible presencia en el ECTA producido en el CBHE, aunque por sus estructuras químicas y funciones podrían encontrarse en nuestro extracto.

De probarse, usando PNA sintético, que los efectos descritos no son debido al PNA, los resultados del presente trabajo se tornarían aún más importantes, particularmente a la luz de nuestras publicaciones anteriores, <sup>33, 34</sup> pues indudablemente esto generaría un nuevo e interesante campo de estudio: La acción directa del ECTA sobre las funciones electrofisiológicas del corazón.

La mayor frecuencia con la cual los cardiopatas y pacientes con isquemia aguda o crónica sufren de

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

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

Por su relevancia con este trabajo comentaremos algunas de las conclusiones emitidas en una excelente revisión sobre las interrelaciones entre las enfermedades cardíacas, la electrofisiología celular y los canales iónicos. <sup>128</sup> Esos autores están convencidos de que el control de la expresión genética, función y regulación de los canales iónicos pueden alterarse a nivel molecular por patologías cardíacas e isquemia miocárdica. Estas situaciones deben alertarnos sobre la necesidad de reevaluar los estudios realizados en corazones normales para fines farmacológicos, ya que los resultados serían muy diferentes si se usaran corazones patológicos con las tecnologías

de biofísica y biología molecular mencionadas. Este abordaje garantizaría un mejor entendimiento del tipo de estructura química a sintetizar para producir drogas más eficaces.

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

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

Dado lo bien conocido de las funciones antagónicas entre el PNA y el sistema renina-angiotensina para la regulación hidroelectrolítica y de la presión arterial,<sup>29, 31, 80, 114</sup> es interesante especular que el efecto beneficioso del PNA en la arritmia post reperfusión reportada por nosotros<sup>34</sup> se debe a que el PNA contrarresta el sistema renina-angiotensina como lo hacen los inhibidores de la ECA, aunque evidentemente a otro nivel molecular.

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

Recientemente se ha reportado que el PNA (Atriopeptina III) interviene a través de su segundo mensajero, el GMPc sobre el cotransporte de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , para regular el volumen del corazón en condiciones normales y patológicas.<sup>129</sup> El PNA disminuye el volumen del cardiocito aumentando la salida del  $\text{Ca}^{2+}$  vía el intercambio  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ , lo que disminuye su contractilidad. Esos autores postulan que la disminución del volumen del miocito inducida por el PNA serviría como mecanismo de retroalimentación para inhibir la secreción del PNA.

Con respecto al PNA y su acción sobre los canales iónicos del cardiocito, se han reportado algunos datos interesantes usando atriopeptina III en una preparación del músculo papilar del ventrículo derecho y auricular del cobayo, estudiando el potencial de membrana con microelectrodos. Los autores encontraron un efecto hiperpolarizante, en ambas preparaciones. La repolarización en el músculo ventricular disminuye de manera dosis dependiente; en el auricular no hubo cambio. Hubo

evidencias de que el PNA disminuye el flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  vía los canales de corriente lenta.<sup>130</sup>

Otro investigador, usando cardiocitos humanos aislados y métodos biofísicos, reporta que el PNA humano deprime la corriente de los canales de sodio de manera voltaje dependiente por lo que sugiere que el PNA controla la excitación cardíaca. Señala que el PNA deprime la actividad del canal de  $\text{Na}^+$  de manera semejante a la acción antiarrítmica de los anestésicos locales y los antagonistas del calcio.<sup>131</sup>

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

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

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

**Pasando a otro aspecto de esta comunicación**, queremos señalar que el presente estudio forma parte del andamiaje que nuestro programa de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas, desarrolla para usar y establecer proyectos truncales de investigación clínica y experimental, como elemento de estímulo individual y colectivo en la formación de nuestros especialistas, particularmente en las residencias médicas.<sup>25, 133</sup>

En este sentido, es esencial crear la atmósfera investigativa dirigida a capacitar el personal que pueda transferir adecuadamente a nuestra cultura científica, aquellos factores que además de ser

responsables por los avances científico-tecnológicos de la medicina internacional, sean a su vez la más revalentes a las necesidades de nuestro sistema de salud.<sup>5</sup>

Para esto, nada tan importante como desarrollar en países sin posibilidades económicas y con escasez de recursos humanos, el que estos últimos encuentren soluciones creativas, para que a través de la adecuada transferencia de los modelos importados, contribuyan de manera eficiente y efectiva al desarrollo organizado de los recursos científico-tecnológicos nacionales.<sup>25,133</sup>

Esto naturalmente, solo se consigue si existe un alto grado de autoestima ética y científica que impulse la motivación apropiada para la consecución de este propósito, por lo que no se debe escatinar esfuerzos para que esta concepción como factor importante del desarrollo forme parte integrante de nuestro sistema educativo.<sup>65</sup>

## REFERENCIAS

- 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 No (23); 54
- 11.- Beveridge WIB. 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 S U S A E T A , E d i c i o n e s 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: 847-851
- 20.- Peyeritz R F. A revolution in medicine like no other. FASEB J 1992; 6: 2761-2766
- 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, 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 Leslie 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. Ed. por Mc Graw-Hill Book Co, Philadelphia, 1987; 12 Ed
- 25.- Núñez M Z, 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, Berger J M. Specific granules in mammalian and non-mammalian vertebrate cardiocytes en: Methods and Achievements in Experimental Pathology, Functional morphology of the heart, 5. Ed. por E. Bajusz and G. Jasmn 1971; 5:173-213
- 27.- De Bold A J, Borenstein H B, Veres A T, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rat. Life Sci 1981; 28: 89-94
- 28.- Gutkowska J, 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, De Jong P E. Atrial natriuretic factor: Its (patho) physiological significance in humans. Kidney International 1992; 41: 1115-1133
- 30.- Peterson T V, Benjamn B A. The heart and control of renal excretion: neural and endocrine mechanism. FASEB J 1992; 6: 2923-2932.
- 31.- Bencosme S A, Tejada R, Díaz S, López O, Báez Noyer N, Jiménez U, Guzmán I. Corazón endocrino: Cardionatrininas. Publicación No 3, CBHE, PUCMM 1985; 1-73
- 32.- Tejada R, Roig A, Tejada D, Halls A, Rodríguez V, Bencosme S A. Dismnución de respuesta relajante de la vena umbilical de recién nacidos de pacientes preclámpticas al sulfato de magnesio. Act Med Dom 1991; 12:26-230
- 33.- Rosado A, Hernández R, Halls A, Bencosme H, García M, 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: 224-228
- 34.- Rosado A, Hernández R, Halls A, Bencosme H, García M, Tejada R, Ureña M, Bencosme S A. Efectos del péptido natriurético atrial (PNA) en la isquemia aguda y reperfusión miocárdica en el perro: su impacto en el campo de los radicales libres de oxígeno. Act Med Dom 1990; 12: 63-68
- 35.- Núñez M Z, Hernández R D, 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, Hall J E. Atrial natriuretic peptide induces sustained natriuresis in conscious dogs. Am J Physiol 1990;258: R1445-R1452
- 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. Etica médica y educación médica. Boletín de la oficina Sanit Panam 1981; 90: 471-477
- 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, Russell S. Mozart, Alexander de Great and the animal rights liberation philosophy. The FASEB J 1991;5: 2888-2892
- 42.- Poupard P. Prefacio en: Universidad, cultura y evangelización. Colección de documentos PUMM vol CXXIX 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, Braunsteiner, H. Priming of polymorfonuclear neutrophils by atrial natriuretic peptide in vitro. J Clin Invest 1992; 89: 1580-1586
- 48.- Rubin E, Farber J L. Pathology. Ed. por J. B. Lippincott Company 1988.
- 49.- Ludwig J. Current methods of autopsy practice. Ed. por W. B. Saunders Company 1979.
- 50.- García M, Jiménez F, Rosado A, Hernández R,

- 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, Ludwing C, Kurland L T. Review article. Assessing the autopsy. *Am J Pathol* 1987; 128: 362-379
- 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: 279-289
- 56.- Garfield E. Theoretical medicine's special issue on the Nobel prizes and their effect on science. *Current Contents, Clinical Medicine* 1992; 20: 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, Clinical Medicine* 1992; 20: 7-12
- 60.\* Bencosme S A, Nuñez M Z. Analisis 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. En Prefacio de: *The liver biology and pathobiology*. Ed. por Raven Press 1988.
- 62.- Cruz M, Bencosme S A, Tejada R, Guzmán, 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. III 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: 117-122
- 66.- Halls A, Tejada D, Roig A, Rodríguez V. Respuestas vasomotoras de la vena umbilical in vitro de productos de pacientes preeclámpsicas 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 M R, 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; 12:154-161
- 81.- Bencosme S A. Memorias del simposio de Ottawa sobre el factor natriurético atrial. Junio 21-23, 1990. Act Med Dom 1990;12: 162-164
- 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, págs. 147-175, 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, págs. 127-135, 1989.
- 85.- Margenau H y col. The scientist. Ed. por Life science library, Time Inc., New York, 1964.
- 86.- Bencosme S A, 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, 1990.
- 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, 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, de Yong P E. Antihypertensive effect of a 5 day infusion of atrial natriuretic factor in humans. Hypertension1989; 13: 640
- 91.- 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): 111-135, 1990.
- 92.- Schwartz J C, Gros C, Lecomte J M, Bralet J. E:kinaphalinase (EC 3.4.24.11) inhibitors: protection of endogenous ANF against inactivation and potential therapeutic applications. Life Sci 1990; 47: 1279-1297
- 93.- Gerbes L A and Volmar A M. Degradation and clearance of atrial natriuretic factor (ANF). Life Sci 1990; 47: 1173-1180
- 94.- Holleman W, Budzik G, Devine E, Pollock D, Opgemorth T, von Geldern T, Thomas A, Rockway T. Reduced size analogs of ANF: in vitro and in vivo activity. A decade of ANF Research. Ottawa symposium on atrial natriuretic factor. International Hypertension Society. Satellite Symposium, junio 21-23, Abstract 29,1990.
- 95.-\* Bencosme S A y Núñez M Z. Analisis 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. Final del marco de referencia y revisión de la literatura. Act Med Dom 1996; 18: 137-152.
- 96.- Viniestra L. La investigación como herramienta de aprendizaje. Rev Invest Clín 1988; 40: 191-197
- 97.- Viniestra L. Una nueva estrategia para la educación médica de postgrado. Parte I. Rev Inv Clín1990; 42: 150-156
- 98.- Viniestra L. Una nueva estrategia para la educación médica de postgrado. Parte II. Rev Inv Clín1990; 42: 240-244
- 99.- Viniestra L. Una nueva estrategia para la educación médica de postgrado. Parte III. Rev Inv Clín1990; 42: 321-335
- 100.- García J C. La investigación en el campo de la salud en once países de la América Latina. Unidad de promoción y Coordinación de las Investigaciones. División de Recursos Humanos e Investigación. Organización Panamericana de la Salud, 1982.
- 101.- Rovere M R. Formación del personal de salud. "La articulación del conocimiento básico en la formación de profesionales de salud". Serie: desarrollo de la salud y recursos humanos, Centro de Investigación y Desarrollo de Programas de Salud, 1990.
- 102.- Blackburn R T. Interrelations: The biological and physical sciences. Ed. por Scott Foresman and Company, 1966.

- 103.- Bencosme S A. Consideration of medical education, research and laboratory technology relating to patient care in emerging countries. Ponencia a la Asamblea de la Facultad de Medicina de Queen's University, Canada, 1973.
- 104.- Bencosme S A. Reporte del Departamento de Investigaciones Clínicas, Hospital Regional Universitario "José María Cabral y Báez" 1977-1987.
- 105.- Loehle C. A guide to increased creativity in research, inspiration or perspiration? *BioScience* 1990; 40: 123-129 Reproducido en: *Journalology, Key Word Plus, and other Essays of an Information Scientist*. vol 13 por Eugene Garfield. Ed. por ISI press, págs. 242-252, 1990.
- 106.- Bencosme S A, Borbón A, Jiménez U, Burgos C, Marzán A, Paulino Y, Rodríguez Y, Sosa L, Arvelo E, Jorge P, Battler J, Cirrosis hepática: diagnóstico etiológico. Monografía No. 1 del CBHE, PUCMM, 1985.
- 107.- Bencosme S A. La técnica en la investigación morfológica. En: *El método científico en la investigación biomédica*. Monografía No. 2 del CBHE, PUCMM, 1985.
- 108.- Arvelo A, Aybar A, Battler J, Bencosme S A, De León R, Jorge P, Sosa S, Hepatopatías crónicas de diferentes etiologías con presentación clínica de cirrosis hepática en pacientes ingresados al HRUJMCB, del 1o. agosto al 31 de julio de 1982. Monografía No. 4 del CBHE, PUCMM, 1986.
- 109.- Garfield E. Science literacy. Part 1. What is science literacy and why is it important?. *Current Contents* 1 of August 1988; 31: 3-9
- 110.- Garfield E. Science literacy. Part 2. What is science literacy and why is it important?. *Current Contents* 8 of August 1988; 32: 3-11
- 111.- Miller V M. The value of accreditation of animal laboratory care. *The FASEB J* 1981; 5: 3021-3022
- 112.- Bernard C. Introduction a l'étude de la médecine expérimental. Presentation de C. Bourquin. Ed. por C. Bouquin y publicado por Les éditions du cheval ailé. Ginebra, Suiza.
- 113.- Bombi J A, Cardesa A. La autopsia clínica. *Med Clin* 1986; 86: 328-331
- 114.- De Bold A J. On the shoulders of giants: The discovery of atrial natriuretic factor. *Can J Physiol Pharmacology* 1987; 65: 2007-2012
- 115.- Cantin M, Thibault G, Haile-Meskel H, Ding J, Milne R W, Ballak M, Charbonneau C, Nemer M, Drouin J, García R and Genest J. Atrial natriuretic factor in the impulse-conduction system of rat cardiac ventricles. *Cell Tissue Res* 1989; 256:309-325
- 116.- Anand-Srivastava M B, Thibault G, Sola C, Fon E, Ballak M, Charbonneau C, Haile-Meskel H, García R, Genest J, Cantin M, Atrial natriuretic factor in Purkinje fibers of rabbit heart. *Hypertension* 1989;13: 789-798
- 117.-\* Bencosme S A. y Nuñez M Z. La Investigación Biológico-Clinica, 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 Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra-Hospital Regional universitario "José María Cabral y Báez": Clínica de Hipertensión Arterial. Formulación del Proyecto. *Act Med Dom* 1996; 18: 177-196
- 118.-\* Bencosme S A., Nuñez M Z y Estelio A. La Investigación Biológico-Clinica, 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 Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra-Hospital Regional universitario "José María Cabral y Báez": Clínica de Hipertensión Arterial. Observaciones Originales y sus evaluaciones: sub-proyectos 1 y 2. *Act Med Dom* 1996; 18: 224-242
- 119.-\* Bencosme S A. y Nuñez M Z. La Investigación Biológico-Clinica, 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 Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra-Hospital Regional universitario "José María Cabral y Báez": Clínica de Hipertensión Arterial. Observaciones Originales y sus evaluaciones: sub-proyecto 2 (Continuación). *Act Med Dom* 1997; 19: 12-38
- 120.- Guyton A C. Vascular distensibility and functions of the arterial and venous systems. En A C Guyton (ed), *Textbook of Medical Physiology*, pág. 159-169, W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1991.
- 121.- Singer H. D. Cohen, C H. Aberrancy: electrophysiology mechanisms and electrocardiographic correlates. En Mandel, William J (ed). *Cardiac Arrhythmias, Their Mechanism, diagnosis, and management*. J B Lippincot Company, Philadelphia, 1987; 369-412,
- 122.- Yurchak P. M., Supraventricular arrhythmias. En Johnson R A, Haber E, Austen W G (eds.) *The practice of Cardiology*. Little, Brown and Company, Boston, 1980; 96-131,
- 123.- Freedman R A, Mason J M. Sustained ventricular tachycardia: clinical aspects. En, El-sherif. N y Samet P (eds.), *Cardiac Pacing and Electrophysiology* W.B Saunders Company, Philadelphia, 1991; 247-264
- 124.- Wellens H J, Bar FW, Liekl H M. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med* 64:27, 1978. Citado en ref 14.
- 125.- Stewart R B, Bardy G H, Greene H L. Wide complex tachycardia: clinical aspects. En, El-Sherif. N y Samet P (eds.), *Cardiac Pacing and Electrophysiology* - W. B Saunders & Company, Philadelphia, 1991; 247-264
- 126.- Jennings D B, McKirdy P, Ohtake P J. Infusion of iso-rANP (1-45) increases plasma renin activity and aldosterone. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 1292-1297



- 127.- Mukoyama M, Nakao K, Sugar S, Sato Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue, H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12
- 128.- Ten Eick R E, Whalley D W, Rasmussen H H. Connections: heart disease, cellular electrophysiology, and ion channels. *The FASEB Journal* 1992; 6: 2568-80
- 129.- Clemon H F, Baumgarten C M, Ellenbogen K A, Stambler B S. Atrial natriuretic peptide and cardiac electrophysiology: Autonomic and direct effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 149-62
- 130.- Kecskémeti V. Electrophysiological effect of atrial natriuretic peptide in guinea-pig cardiac preparations. *Pharmacological Research* 25:137-138, 1992
- 131.- Bustamente J O. Depression of cardiac sodium channel conductance by atrial natriuretic peptide. En Puschett, J. B; Diuretics III: Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications. Elsevier Science Publishing Co 1990: 589-94
- 132.- Crozier I, Richards A, Mark F, Stephan G, Ikran H. Electrophysiological effects of atrial natriuretic peptide on the cardiac conduction system in man. *Pace* 1993; 16: 738-42,
- 133.- Bencosme S A. Contribución de los laboratorios veterinarios al desarrollo científico tecnológico. *Act Med Dom* 1991.; 13: 127-29.
- \* **Publicaciones seriadas que integran 25 años de investigación para mejorar los servicios de salud en República Dominicana.**

Nota.- Este trabajo fue publicado de forma independiente en *Act Med Dom* 1992, 14: 72-82. Por los autores del trabajo y los editores de la revista considerar que era pertinente su aparición dentro de la serie actual de publicaciones, se reproduce aquí con ligeras modificaciones.