

## ENTROPIA Y CARDIOLOGIA<sup>1</sup>

DRES. DEMETRIO SODI PALLARES,<sup>2, 3</sup> JOSÉ PONCE DE LEÓN<sup>3</sup>  
FERNANDO CISNEROS,<sup>3</sup> ABDO BISTENI,<sup>2, 3</sup> Y GUSTAVO MEDRANO<sup>3</sup>

CLAUSIUS<sup>1</sup> ideó el concepto de entropía en 1865 al referirse a la irreversibilidad de los fenómenos termodinámicos, a la disipación de energía y a la degradación de la materia. Quizás el autor nunca imaginó la importancia que alcanzaría tal concepto en los campos de la física, biología, fisicoquímica, medicina, ciencias naturales y en la misma filosofía. No hay fenómeno natural, sea inorgánico o biológico, que pueda escapar a esa fuerza determinante que señala la dirección del tiempo, la entropía.

Si nos referimos a las fibras miocárdicas, auriculares o ventriculares, específicas o no, contráctiles o conductoras, en todas ellas, la entropía está fundamentalmente representada por el desequilibrio electroquímico del sodio. Este catión está impedido a pasar del medio intersticial al interior celular, mientras haya vida. Poderosos mecanismos energéticos, de gran eficacia, mantienen al sodio fuera de la célula y luchan en contra del equilibrio entrópico; para ello, se requieren abastecimientos energéticos importados del medio que ro-

dea a la "caja cerrada"<sup>2</sup> que constituye la fibra muscular. Claro está que al emplear tales requerimientos se disipa energía en el medio, o lo que es lo mismo, aumenta la entropía por fuera de la "caja cerrada", impidiéndose así que la entropía aumente en el interior de la "caja" y llegue a destruirla, lo que implicaría la muerte celular.

La terapéutica de los padecimientos cardiovasculares debería estar orientada a contrarrestar el equilibrio entrópico celular. Parece que tal meta, como lo vamos a ver, está por ahora muy lejos de nuestro control.

La mayoría de las drogas que manejamos en cardiología luchan indirectamente contra la entropía; pero su acción directa a nivel celular, casi siempre más poderosa que la indirecta, es en favor de la fuerza causal que determina la dirección del tiempo.

En relación a lo primero, es de todos conocido que la terapéutica más en boga en la actualidad, intenta frecuentemente corregir más que el padecimiento en sí, las complicaciones o síntomas que lo acompañan, y que generalmente no modifica la causa fundamental del mismo. En efecto, baste mencionar algunos de los principales capítulos de la cardiología, como ejemplo de esta afirmación:

<sup>1</sup> Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 11 de mayo de 1966.

<sup>2</sup> Académico numerario.

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Cardiología.

en el tratamiento del infarto del miocardio, el reposo, los analgésicos, los anticoagulantes, los vasopresores, los digitálicos, tienden a corregir el dolor, las complicaciones trombo-embólicas, el shock, la insuficiencia cardíaca; ninguna de estas medidas terapéuticas tiene una acción directa en el sufrimiento que experimentan las fibras miocárdicas por la oclusión coronaria. En la fiebre reumática con pancarditis, los antibióticos, los analgésicos, los corticoesteroides, tienden a evitar nuevas infecciones estreptocócicas y hasta se puede aceptar, que intentan evitar el desencadenamiento del mecanismo inmunológico en determinadas condiciones; pero una vez desencadenada la miocarditis no se puede hablar de un tratamiento específico; esto es aplicable a la mayoría de las miocarditis y a muchas otras miocardiopatías. En la hipertensión arterial esencial, los numerosos hipotensores, desde los gangliopléjicos, hasta los que actúan a nivel de la placa neuro-muscular o interfieren en la síntesis de las catecolaminas, así como las tiazidas de cualquier tipo, tienden a reducir las cifras de tensión arterial, sin que modifiquen las causas fundamentales del padecimiento. Los tratamientos quirúrgicos en las cardiopatías congénitas o adquiridas modifican la alteración final; pero obviamente no resuelven el mecanismo primario. Como se ve, los tratamientos actuales modifican los síntomas, síndromes y complicaciones, en la mayoría de los casos, a costa de su empleo crónico, con todos los efectos indeseables de tal conducta, y sin que modifiquen en lo sustancial la causa primaria del padecimiento. La revisión del pano-

rama terapéutico lo muestra como poco tranquilizador y debemos esforzarnos por encontrar nuevos derroteros, mientras no se alcance íntegramente el desideratum de prevenir las enfermedades.

Consideramos que una terapéutica satisfactoria deberá tomar en cuenta tres aspectos fundamentales:

1º Debe ser una terapéutica a nivel celular. En la actualidad, las aportaciones de la electrofisiología, la bioquímica y la patología, nos muestran cada vez con mayor claridad, la importancia del conocimiento de la función celular, al través de los potenciales de acción y de reposo transmembrana, los ciclos energéticos de Krebs y de Embden-Meyerhof, las relaciones del ácido oxiribonucleico, y de la ultraestructura celular con el microscópico electrónico, etc., parámetros de referencia en el tratamiento a nivel celular propuesto por nuestro grupo.<sup>3, 7</sup>

2º Debe ser neo-hipocrática; es decir, basada en el precepto de "primum non nocere", primero no dañar; desafortunadamente la mayoría de las drogas de nuestro arsenal terapéutico no tienen este atributo. Así sucede con los esteroides, las tiazidas, los hipotensores, anticoagulantes, fibrinolíticos, antiarrítmicos, etc. Por otra parte debe estar más de acuerdo con las leyes naturales, con la alimentación adecuada, con las medidas higiénicas necesarias y evitar los factores que determinan lo que hemos llamado "la enfermedad del siglo xx".<sup>4</sup> En síntesis debemos evitar la agresión celular mancomunada que paciente-médico frecuentemente ocasionan, particularmente en la actualidad que se dispone de drogas con gran potencia,

tanto en sus efectos útiles como en los indeseables.

3º Debe ser antientrópica, al menos en su balance final. En esta comunicación tocaremos este aspecto en forma preferente. Citaremos como primer ejemplo, una condición frecuente en la práctica diaria. Me refiero a enfermos que acuden al médico con discreta hipertensión arterial o con leve insuficiencia coronaria, sin más molestia que una arritmia extrasistólica reiterada, que provoca angustia y temor. La situación se ejemplifica en la historia de un enfermo que tomó 2 comprimidos de 0.20 gr. de sulfato de quinidina y en quien la arritmia desapareció; por desgracia, lo hizo *transitoriamente*. Se aumentó la dosis a 3 comprimidos y nuevamente el resultado fue favorable, pero transitorio. Se aumentó de nuevo la dosis a 4 o más comprimidos y los hechos se repitieron de la misma manera, con el consiguiente aumento en la angustia y temor del enfermo, y la desesperanza y temor del médico tratante. El estudio electrocardiográfico reveló un espacio Q-T muy alargado y desniveles negativos acentuados del segmento RS-T en las derivaciones que reflejan el potencial del ventrículo izquierdo. Tales desniveles nos hablan de una lesión extensa subendocárdica de dicho ventrículo, que a su vez refleja importante despolarización diastólica y aumento de la permeabilidad del sarcolema para iones como el sodio, el cloro y el potasio, con cambios también importantes en sus concentraciones transmembrana en sentido entrópico. El cardiólogo tratante puso su atención en el foco o focos con automatismo aumen-

tado y en la acción anti-arrítmica de la droga. Sabía que la quinidina disminuye el automatismo cardíaco, aumenta el período refractario y retarda la velocidad del estímulo, pero ignoraba que todo lo anterior se consigue al través de mecanismos entrópicos y que la quinidina es una droga en esencia favorecedora de la entropía, aunque en casos con arritmias benignas, su efecto anti-entrópico indirecto, siempre más tardío que el efecto entrópico directo, prevalezca y la arritmia llegue a desaparecer. Lo anterior parece indicar que la quinidina debe ser proscrita de nuestra terapéutica.

El segundo ejemplo es el que se refiere a la cardioversión. En teoría, debe considerársela como una de las antesalas de la entropía final y decimos una, porque hay muchas otras, entre las que el tejido lesionado del infarto reciente del miocardio figura de manera destacada. La cardioversión determina despolarización diastólica total, afortunadamente fugaz, seguida de despolarización parcial transitoria que favorece los mecanismos entrópicos. El cardiólogo-fisiólogo espera que, al cortarse la arritmia, una mejor irrigación coronaria regule anti-entrópicamente el estado precario. Se olvida, sin embargo, que en el momento de la cardioversión la fugacidad en la despolarización diastólica total puede no presentarse y por otra parte, que las condiciones entrópicas de base, favorecerán, como se observa en un alto número de casos, el retorno de la arritmia.

La droga por excelencia en cardiología sigue siendo la digital. Su acción

anti-entrópica indirecta es poderosa y durante un tiempo largo, en dosis adecuadas, si el miocardio no está muy dañado, dicha acción gobernará sobre la entrópica directa. No obstante ello, se ve que en el decurso del tiempo, el efecto anti-entrópico pierde terreno a costa de su contrario, sin que por desgracia se de cuenta de ello el médico tratante.

El efecto entrópico directo de la digital es notable al estudiar las relaciones que tiene con las corrientes iónicas del potasio y del sodio. De los experimentos de Hoffman<sup>5</sup> y otros, se deducen que el efecto inicial de la digital impide la salida pasiva de  $K^+$ , favorecida por la entrada de  $Na^+$ , por lo que alarga la fase 3 del potencial de acción transmembrana, y posteriormente impide la entrada activa del  $K^+$ , acumulándose éste en el exterior de la célula y acelerando las fases 2 y 3 del potencial de acción transmembrana. En apoyo de lo anterior, están también los siguientes hechos:

- a) En un medio privado de  $K^+$ , la repolarización está grandemente prolongada.
- b) La inyección intra-arterial de  $K^+$  acorta los potenciales de acción.
- c) Las condiciones que favorecen la acumulación de  $K^+$  extracelular como la taquicardia, por acortamiento de los tiempos diastólicos, durante los cuales ingresa  $K^+$  a la célula, producen acortamiento en la duración del potencial de acción.

Como ejemplos prácticos de que en ocasiones este efecto entrópico de la digital prevalece a su acción indirecta anti-entrópica, es suficiente mencionar los resultados observados en la clínica del empleo de la digital en las insuficiencias cardíacas por miocarditis activas o por cor pulmonale; en estos ejemplos, es conocida la facilidad con que se presentan las arritmias y en general las manifestaciones tóxicas, sin obtenerse mejorías significativas.

Frente a esta crítica general, conviene hacer énfasis en que no dudamos de la utilidad que nuestra terapéutica "clásica" tuvo en los años anteriores a nuestros conocimientos actuales, pero en la actualidad no podemos sentirnos satisfechos ante sus resultados generales; varios de sus capítulos no han resistido la crítica del tiempo y sus efectos negativos han sido mejor conocidos por los avances actuales.

Criticar sin ofrecer soluciones, es impropio de gentes que buscan el progreso; quizás por esto, antes de ahora, no se había hecho una crítica tan general y tan pública; nosotros, inspirados en los trabajos de Laborit y colaboradores<sup>6</sup> hemos tenido la fortuna de probar una nueva terapéutica, que nos parece se orienta hacia las premisas señaladas antes, abriendo un derrotero en la investigación terapéutica. Nos referimos al tratamiento polarizante que hemos discutido en numerosas publicaciones;<sup>7, 8</sup> la bondad de sus resultados ha sido quizás el *primum movens* de esta comunicación.

Se ha recorrido panorámicamente lo que debe empezar a investigarse con todo cuidado. Sabemos bien la oposi-

ción de ideas que levantará esta comunicación; pero sentimos la obligación de decir que nuestra terapéutica farmacológica en cardiología es agresora en esencia. Creemos también que empezamos a vivir una nueva era en el tratamiento de las cardiopatías y la filosofía que tal terapéutica encierra, se impondrá, a la corta o a la larga, en la mente del cardiólogo y del internista, pues su acción no puede estar desligada de la filosofía que se vive.

## REFERENCIAS

1. Clausius, R. J. E.: *Abhandlungen über die mechanische Wärmetheorie (1864-1867)*. Tomado de: *Encyclopedia Americana*, Vol. 7, New York, Americana Corporation, 1961, pág. 63.
2. Wiener, N.: *Cybernetics*. Massachusetts Instituto of Technology, New York, John Wiley & Sons, Inc. 1953.
3. Sodi-Pallares, D.: *Posibilidad de una terapéutica de integración iónica celular en los padecimientos cardiovasculares*. Arch. Inst. ardiol. Mex. 31: 557, 1961.
4. Sodi-Pallares, D.: Datos no publicados.
5. Hoffman, F. B. y Singer, H. D.: *Effects of digitalis on electrical activity of cardiac fibers*. Progress in Cardiovascular Disease, 7: 226, 1964.
6. Laborit, H.: *Stress and cellular function*. Philadelphia, J. B. Lippincott Co. 1959.
7. Sodi-Pallares, D.; Bisteni, A.; Fishleder, B.; Cala, E.; Medrano, G. A. y Ponce de León, J.: *Estudios experimentales a nivel celular del tratamiento polarizante*. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 34: 675, 1964.
8. Sodi-Pallares, D.; Bisteni, A.; Medrano, G. A.; De Micheli, A.; Ponce de León, J.; Cala, E.; Fishleder, B. L.; Testelli, M. R. y Miller, B. L.: *The polarizing treatment in cardiovascular conditions; experimental basis and clinical applications*. *Electrolytes and cardiovascular disease*, Ed. por E. Bajusz, Vol. 2, Basel, S. Karger, 1966. pp. 198-238.