

CARLOS MÉNDEZ DOMÍNGUEZ

Jorge Aceves

Carlos Méndez nació en Madrid el 12 de diciembre de 1926. A la caída de la Segunda República, su familia se vio obligada a emigrar a México. Carlos tenía entonces 13 años. Después de cursar el bachillerato en el Instituto Luis Vives, ingresa a la Escuela (ahora Facultad) de Medicina de la UNAM y se gradúa con honores en 1950. Su vocación por la investigación científica se despierta cuando cursa Fisiología durante la carrera. Se la despierta José Joaquín Izquierdo, legendario maestro de esta materia. Contados eran los alumnos que se atrevían a inscribirse en su curso ya que exigía razonar los experimentos que apoyan los conceptos básicos de la fisiología. En el curso se aprendía no sólo fisiología sino el método científico y el razonamiento experimental. Tradujo a William Harvey y Claude Bernard, fundadores del método científico y de la medicina experimental, cuyas obras incitaba leer. La mayoría de los fisiólogos de nuestra generación cursamos Fisiología con Izquierdo.

Llevado por su interés por la investigación y aun antes de graduarse, Carlos ingresa en 1949 como becario al Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología que dirigía Rafael Méndez (no había relación familiar entre ellos). Rafael Méndez, farmacólogo español discípulo del inglés Alfred Joseph Clark y también refugiado político, fue traído de la Escuela de Medicina de la Universidad de Loyola en Chicago, por Ignacio Chávez.

El tema de investigación en el Instituto de Cardiología era desde luego el estudio de la fisiología del corazón y de los vasos sanguíneos, es decir, la fisiología cardiovascular. Un aspecto de importancia para la fisiología, la farmacología y la patología era entender cómo se regula la presión arterial. En su regulación interviene fundamentalmente el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal. Carlos decide estudiar si la adrenalina (la neurohormona que usa la médula suprarrenal para ejercer su acción sobre la presión arterial) ejercía su efecto sobre la presión arterial sólo a través de una acción periférica (contracción del músculo de las arteriolas) o si también la ejercía a través de actuar sobre centros nerviosos localizados en la médula espinal. Esta pregunta ya se la habían planteado investigadores franceses, belgas e ingleses, pero los resultados eran hasta ese momento contradictorios. En este trabajo, el primero de su carrera como investigador, Carlos demostró la acción de la adrenalina sobre centros simpáticos en la médula espinal. La razón del fracaso de los investigadores que previamente habían tratado de demostrarla era el no haber tomado en cuenta factores que ocultan la acción. Este hallazgo antecedió en varios años al conocimiento de que la adrenalina (y la noradrenalina) regula la actividad del sistema nervioso central (determina la excitabilidad de la corteza cerebral y nuestro estado de ánimo). Los resultados de este trabajo fueron publicados en los *Archivos del Instituto Nacional de Cardiología* (1950) y constituyeron su tesis de licenciatura de Médico-Cirujano. La tesis recibió Mención Honorífica. Ya este primer trabajo permite vislumbrar al brillante investigador que sería Carlos Méndez. Es un modelo de diseño experimental. Considera y descarta todos los factores que pudieran influir en los resultados experimentales aparte de la variable bajo estudio.

En 1950, Otto Kraye, jefe del Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, hizo una visita de trabajo al Instituto Nacional de Cardiología invitado por Rafael Méndez. Kraye realizaba entonces una serie de trabajos dedicados a estudiar las acciones cardiovasculares de los alcaloides del veratrum (cornezuelo del centeno). Había encontrado que uno de los alcaloides llamado veratramina poseía una acción de interés terapéutico, ya que reducía la aceleración

de la frecuencia cardíaca producida por la adrenalina, de ahí su posible uso para el tratamiento de ciertas condiciones en las que la frecuencia cardíaca se halla aumentada debido a una mayor actividad del sistema nervioso simpático. Estaba interesado en saber si la veratramina solo contrarrestaba el efecto de la adrenalina sobre la frecuencia cardíaca o si también contrarrestaba la acción sobre las otras propiedades del corazón. Se asoció a Carlos Méndez y a Juan Mandoki para llevar al cabo el proyecto. Los resultados mostraron que el efecto de la veratramina era selectivo, ya que contrarrestaba el efecto cardioacelerante de la adrenalina pero no sus efectos sobre las otras propiedades del corazón. Esto confería al fármaco relevancia terapéutica. En este trabajo se describe un método para determinar el efecto de fármacos sobre el intervalo de tiempo que separa dos impulsos propagados, es decir el periodo refractario funcional del tejido que conduce los impulsos desde las aurículas a los ventrículos. El conocer el efecto de los fármacos sobre este parámetro funcional es importante para seleccionar los fármacos que pueden utilizarse para disminuir la frecuencia ventricular en casos de fibrilación auricular, donde lo que se busca es lograr el bloqueo de la mayoría de los impulsos que viajan de las aurículas a los ventrículos. Este fue el segundo trabajo de Carlos Méndez.

Una vez graduado, Carlos se incorpora en 1951 al Departamento de Farmacología como Investigador de Tiempo Completo. Cabe mencionar que el Instituto Nacional de Cardiología fue la primera institución en México que contrató investigadores de tiempo completo en México. El requisito que exigía era que dedicaran tiempo exclusivo al estudio de temas relacionados con la fisiología o la patología del corazón o de los vasos sanguíneos.

La estrecha relación que había entonces en el Instituto Nacional de Cardiología entre el Departamento de Farmacología y el de Fisiología fue mutuamente benéfica. Arturo Rosenblueth y su grupo en el Departamento de Fisiología (Juan García Ramos, Jesús Alanís, Juan Mandoki y Rafael Rubio) habían introducido una serie de técnicas experimentales para estudiar las propiedades electrofisiológicas de los distintos tejidos cardíacos. Las técnicas y los conceptos derivados de los experimentos fisiológicos fue-

ron aplicados al estudio de los mecanismos de acción de los medicamentos de acción cardíaca, como la de los digitálicos. En ese tiempo lo único que estaba bien establecido era que los digitálicos aumentaban la contractilidad del corazón, lo que les confiere enorme valor terapéutico para el control de la insuficiencia cardíaca, pero sus efectos sobre las propiedades eléctricas eran desconocidos. Carlos, entonces, se planteó estudiar estos efectos. Demostró que los digitálicos afectan tanto la excitabilidad como la recuperación de la misma (periodos refractarios) y que gran parte de sus efectos sobre estas propiedades en las aurículas se ejercen a través de estimular la actividad del sistema nervioso parasimpático (nervio vago). Los resultados de estos estudios sentaron las bases de la acción de los digitálicos sobre las propiedades eléctricas del corazón y forman parte de la doctrina de la acción digitálica. Los trabajos se encuentran ampliamente citados en monografías y libros de texto de farmacología y cardiología.

En 1952 Carlos obtuvo una beca de la Fundación Guggenheim para trabajar en Estados Unidos al lado de Gordon K. Moe, un antiguo discípulo de Rosenblueth de sus años en Harvard. Moe era entonces jefe del Departamento de Fisiología en el “Upstate Medical Center” de la Universidad de Nueva York situado en Syracuse. Aquí, la mente brillante de Carlos es pronto reconocida y comprobada por los resultados experimentales que obtuvo durante su estancia como becario (1952-1954). Demostró que la duración del ciclo de excitabilidad de los tejidos cardíacos se acorta a medida que crece la frecuencia cardíaca. Éste es un mecanismo (ley) de adaptación del corazón que le permite latir a frecuencias elevadas sin que se vean comprometidas sus propiedades electrofisiológicas. Estos resultados también han sido extensamente citados. Carlos regresa al Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología en 1954.

En 1953, también atraído por el prestigio de Rosenblueth y después de haber cursado Fisiología en la Facultad de Medicina con Izquierdo y aun antes de graduarme, ingresé al Departamento de Farmacología invitado por Antonio Morales Aguilera (otro alumno de Izquierdo), quien ya se encontraba como becario en el Departamento. Se me encargó estudiar si

había diferencias entre la digitoxina y la ouabaína en su acción sobre el sistema de conducción A-V, ya que por observación clínica Ignacio Chávez había sugerido que la digitoxina era más eficaz que la ouabaína para disminuir la frecuencia cardiaca en casos de fibrilación auricular, pues disminuía más que la ouabaína la frecuencia ventricular. Los experimentos debían realizarse tanto en el corazón normal como en uno denervado. Los resultados en el primer caso fueron claros: en efecto la digitoxina alargaba más que la ouabaína el periodo refractario del sistema de conducción aurículoventricular. Sin embargo cuando el corazón estaba denervado (vagos seccionados y simpático extirpado), encontré que ni la digitoxina ni la ouabaína tenían efecto. Aparentemente la denervación había hecho desaparecer el efecto. Como yo era entonces aprendiz de investigador, estaba profundamente consternado por no poder obtener resultados. Pensaba que estaba cometiendo algún error en la realización del experimento que escapaba a mi comprensión. Desesperado por esto recurrí a Carlos Méndez, que recién había regresado de Estados Unidos. En cuanto le expuse el problema, se le ocurrió que la falta de efectos podría deberse a que la acción de los digitálicos podría ejercerse a través de inhibir la acción simpática, y que al faltar el simpático el sistema de conducción ya se encontraba deprimido, lo que explicaría la falta de efecto de los fármacos. En favor de esta explicación estaba el hecho de que el periodo refractario se encontraba muy prolongado en el corazón denervado. Diseñamos de inmediato los experimentos para probar la idea. Así fue como descubrimos un nuevo mecanismo de acción de los digitálicos: inhibición de la acción del sistema simpático. También demostramos que la inhibición de la acción simpática se ejercía sobre la frecuencia cardiaca. Los resultados experimentales fueron publicados en dos trabajos que han sido clásicos para explicar la acción de los digitálicos y que también forman parte de la doctrina de la acción digitálica, siendo citados en monografías y libros de farmacología y de cardiología. Yo me beneficié enormemente de la interacción con Carlos Méndez. Fue mi maestro en mi trabajo de investigación. Aprendí el diseño experimental y cómo razonar en ciencia: argumentar con hechos y sacar inferencias susceptibles de ser comprobadas con experimentos adicionales.

En 1961, Gordon Moe fue nombrado jefe del Masonic Medical Research Institute Laboratory en Utica, Nueva York, y convenció a Carlos para que se fuera con él como Investigador Titular. Recuerdo que Carlos dijo que se iría por 10 años para juntar el dinero suficiente para adquirir un departamento (un piso decía), ya que con el sueldo que recibía nunca juntaría lo suficiente para adquirirlo. En efecto, se fue por 10 años a Estados Unidos y así pudo ahorrar lo necesario para adquirir un piso en Salamanca 40, donde vivió el resto de su vida. Carlos y Moe formaron un dueto formidable (el dúo dinámico, según José Jalife, alumno de Carlos, en el *In Memoriam* que escribió sobre Carlos en el *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, volumen 3, pág. 843, 2002). El primer problema que atacó Carlos a su llegada a Estados Unidos fue el de la propagación oculta de impulsos cardíacos en el sistema de conducción A-V (un impulso que nace en la aurícula se bloquea a su paso por el nodo A-V y no alcanza el ventrículo) que se sospechaba ocurría pero que no había sido hasta entonces demostrada. Carlos lo demuestra eliminando la inervación simpática al corazón. En estas condiciones fue relativamente fácil poner de manifiesto el bloqueo parcial de los impulsos que viajan a través del sistema de propagación A-V (nodo).

Tiempo después Carlos logra registrar intracelularmente la actividad eléctrica de las células cardíacas. Fue para mí una sorpresa agradable saber que lo había logrado porque por un lado tenía un ritmo vital vertiginoso (hablaba y pensaba con una rapidez extraordinaria) y por el otro padecía de cierto temblor innato. Carlos fue uno de los primeros en introducir el uso de los registros intracelulares en tejidos cardíacos, empresa por demás difícil ya que poseen una actividad contráctil espontánea que dificulta enormemente mantener el microelectrodo en el interior de la célula sin dañarla. Se requiere paciencia y enorme disciplina para lograr registros estables. A partir de este momento, todos los trabajos de Carlos utilizaron microelectrodos para el registro intracelular de la actividad eléctrica. El primer problema que Carlos aclaró usando la técnica, fue el de los ecos cardíacos (impulsos que nacen en la aurícula o ventrículo y regresan al sitio de origen). Demostró que los ecos ocurren porque existen dos vías de

propagación en el sistema de conducción aurículo-ventricular (A-V), una en la que el impulso viaja de ida y otra en la que los hace de regreso. Encontró también que podía haber actividad circular cuando el impulso viajaba utilizando ambas vías consecutivamente. Los resultados del trabajo fueron publicados en *Circulation Research* y constituye un clásico en el campo. Otro de los trabajos clásicos fue en el que demostró la naturaleza iónica del potencial de acción del nodo A-V. Demostró que la corriente eléctrica es llevada por cationes (principalmente por calcio) en vez de ser llevada por iones de sodio como en el resto de los tejidos cardiacos. Carlos estudió las características electrofisiológicas de todos los tejidos cardiacos y de los sitios de transición entre los mismos. Introdujo diversas preparaciones experimentales para hacer *in vitro* los estudios de las propiedades eléctricas de los distintos tejidos del corazón. Introdujo la preparación del corazón de conejo con la aurículas abiertas y con la zona del nodo A-V expuesta para lograr el registro intracelular de las células nodales. También introdujo la preparación del músculo papilar unido al falso tendón formado por fibras de Purkinje, lo que le permitió estudiar las características de la transmisión entre las fibras de Purkinje y el músculo ventricular. Poseía enorme ingenio para diseñar técnicas experimentales.

En 1970 pasa un año sabático en Suiza como Profesor Visitante en el Instituto de Fisiología, entonces dirigido por Silvio Weidman, otro de los pioneros de la electrofisiología cardiaca. Aquí desarrolla técnicas para estudiar la interacción eléctrica entre células vecinas. A su regreso de Suiza a México, en 1971, lo trae José Laguna, entonces director de la Facultad de Medicina de la UNAM, como jefe del Departamento de Farmacología. Permanece a cargo del departamento únicamente por dos años. Fastidiado por los problemas administrativos y por haberse convencido que era prácticamente imposible reorganizar el departamento, decide pasarse al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) en 1973. Aquí aplica las técnicas que previamente había desarrollado. En un bello experimento, muestra que la duración del potencial de acción de una célula está determinada en gran parte por la actividad de células vecinas. Con su discípulo Mario Delmar (actualmente un brillante investigador del Departamento

mento de Farmacología de la Universidad de Nueva York en el Upstate Medical Center de Syracuse), desarrolla un modelo experimental de la arritmia cardiaca conocida como actividad disparada. El modelo reproduce la arritmia que ocurre en el corazón isquémico y bajo una intensa acción simpática. Los resultados y la descripción de la preparación fueron publicados en la monografía "Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias" editado por Douglas Zipes y José Jalife (Grune and Stratton Publishers, 1985).

Carlos padeció una serie de enfermedades derivadas la mayoría de ellas de un tabaquismo excesivo; era un fumador compulsivo. Entre las diversas enfermedades que padeció a su regreso a México estaba una insuficiencia cardiaca, consecuencia de un enfisema crónico. Para vivir a nivel del mar y lograr mejoría de su enfisema pulmonar, se fue a montar un laboratorio de fisiología de animales de vida acuática en el Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE). Se suponía que este laboratorio era un primer paso para la creación de una unidad de investigación del Cinvestav en Ensenada a través de un convenio con el CICESE. La Unidad nunca llegó a crearse pero Carlos pasó allí cuatro años (1984-1988). Producto de su estancia en Ensenada fueron los resultados de dos trabajos dedicados al estudio de las propiedades fisiológicas del corazón del acocil. Demostró, junto con su alumno Vicente Hernández, que el corazón del acocil es neurogénico y que el impulso no se propaga a todo el músculo cardiaco sino que sólo activa ciertas fibras musculares; a pesar de ello la contracción cardiaca es sincrónica, ya que es sincronizada por las fibras nerviosas que provienen del ganglio torácico. Estos trabajos fueron publicados en el *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*.

Su último trabajo es un ejemplo de ingenio experimental y de paciencia infinita. Las células cardiacas se interconectan entre sí, es decir, forman un sincisio. Para conocer las propiedades de este último, Carlos estudió la relación que existe entre la resistencia eléctrica de las células cardiacas y el umbral de excitación (cantidad mínima de corriente eléctrica necesaria para que la célula dispare un potencial de acción). Para esto era necesario

introducir dos microelectrodos en una misma célula que continuamente se contrae. Emplea la preparación Purkinje-músculo del ventrículo del perro. Junto con Vicente Hernández demuestra que existe una ley hiperbólica entre la resistencia y la corriente umbral. La relación se ajusta a la fórmula de una hipérbola equilátera: $XY = 30$ milivoltios. La resistencia de la célula registrada depende de la cantidad de células vecinas que la rodean: a mayor número de células, es menor la resistencia. La razón de esto es que la corriente inyectada se distribuye entre un mayor número de células debido a que éstas se encuentran conectadas entre sí. La relación hiperbólica se mantiene aun en islotes de tejido ventricular de distintos tamaños (el tamaño determina el valor de la resistencia: a menor tamaño, mayor la resistencia y menor la corriente umbral). Esta ley hiperbólica se explica por la naturaleza no homogénea del sincisio cardiaco. Cualquier modelo de organización funcional del corazón deberá tomarla en cuenta. El trabajo fue publicado en el *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* en marzo del 2001.

El impacto de la investigación de Carlos Méndez puede juzgarse por los criterios del *Science Citation Index*, el cual define como índice de impacto el número de citas de los trabajos entre el número de trabajos. El índice de Carlos fue de 63, lo cual revela la altísima trascendencia de su investigación si se tiene en cuenta que un índice de impacto de 13 ya se considera un impacto sobresaliente de la investigación de un fisiólogo.

Carlos se dedicó apasionadamente a la investigación científica. Sus otras pasiones fueron las carreras de autos (participó en varios “rallies”), el canto hondo, la poesía de García Lorca y el buceo submarino.

Murió mientras dormía el 23 de enero del 2002. Descanse en paz.