

Revista de la Asociación Médica Argentina



I.S.S.N. 2618-3676



Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas

Se fundó en abril de 1958 como Instituto Nacional de la Salud.
En 1968 se transformó en Hospital General Nacional de Agudos y en el año 2007
es nacionalizado, constituyéndose en Hospital de Alta Complejidad.

VOLUMEN 137

4/2024

DICIEMBRE DE 2024

HOSPITAL NACIONAL PROFESOR ALEJANDRO POSADAS

(1870 - 1902)

Asociación Médica Argentina

El Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas está ubicado en avenida Presidente Illia s/n y Marconi Morón 386, El Palomar, partido de Morón, provincia de Buenos Aires. Es un hospital de alta complejidad, de excelencia en las áreas de asistencia, docencia e investigación.

Se fundó en abril de 1958 como Instituto Nacional de la Salud con el objetivo de efectuar investigación experimental clínica en hematología, reumatología, neumonología, alergia, gastroenterología, endocrinología y anatomía patológica.

Es un centro de referencia nacional para patologías de alta complejidad.

En 1960 se incorporó al hospital el Centro Panamericano de Zoonosis.

Su estructura de siete pisos se halla dividida en cuatro pabellones agrupados por sectores: AB, CD, más dos bloques de tres pisos cada uno -E y F-, unidos por un bloque central al sector H.

Al compás del desarrollo urbanístico y el incremento de la demanda asistencial, el 24 de junio de 1968 se transformó en Hospital General Nacional de Agudos (Ley 17787).

A partir de 1971 aumentó gradualmente su apertura a la comunidad. Y en 1972 se transformó en Policlínico Profesor Alejandro Posadas.

Desde 1976 se sucedieron distintas intervenciones, según las sucesivas gestiones ministeriales.

En la década del 90 deja de ser una institución nacional, y pasa a tener una administración compartida entre la provincia de Buenos Aires y la Nación.

En el año 2007 es nacionalizado, y se constituye en Hospital de Alta Complejidad, donde se desarrolla prevención, tratamiento y rehabilitación de la salud, que contemplan todas las etapas de la vida.

Funciona en la institución el Centro Nacional de Intoxicaciones, referente nacional para la atención y determinaciones toxicológicas, que efectúa asesoramiento a profesionales y suministra antídotos a todo el país. Es efector periférico del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y cuenta con guardia las 24 horas.

El hospital lleva el nombre del Profesor Dr. Alejandro Posadas, eximio cirujano argentino, nacido en Saladillo, provincia de Buenos Aires, en diciembre de 1870.

Su extraordinaria capacidad le permitió destacarse precozmente en investigación de técnicas quirúrgicas y en la docencia, áreas en las que brindó aportes originales y de trascendencia.

Como practicante en el Hospital de Clínicas de la UBA, describió en 1892 el agente etiológico que en su honor se denomina *Coccidioides posadasii*, en un trabajo de investigación modelo. A la luz de los conocimientos imperantes lo incluyó entre los protozoarios. En 1894 completó los estudios de un paciente, ya fallecido, e identificó la coccidioidomycosis argentina, o enfermedad de Posadas-Wernicke, micosis sistémica endémica de la precordillera.

Ya graduado, en 1895 efectúa una operación de quiste hidatídico de pulmón con pleura libre, en la que combina toracoplastia parcial temporaria con arponaje de pulmón a pleura parietal, verdadera proeza de la cirugía torácica.



Dr. Alejandro Posadas

En 1897 gana por concurso la cátedra de Medicina Operatoria como profesor suplente; en 1898 presenta un trabajo sistematizado y minucioso, y con un riguroso método científico experimental, para el concurso de profesor suplente de Clínica Quirúrgica en la Facultad de Ciencias Médicas de la UBA, concurso en el que aportó un revolucionario procedimiento. En el Primer Congreso Latinoamericano de Buenos Aires defiende un nuevo método operatorio: "Evacuación y sutura sin drenaje de los quistes hidatídicos".

Ese año sufre una afección pulmonar tuberculosa que lo lleva a Europa y Estados Unidos de América en busca de tratamiento. A su regreso expuso su trabajo "Amputaciones subperiósticas", en el que plantea un único tipo de exéresis con muñones acolchados y nutridos.

En 1900 se hace cargo de la cátedra de Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas.

Entre 1901 y 1902 dictó cursos libres en la clínica de niños de la que era cirujano adscripto, y de Cirugía de Guerra en el Hospital Militar.

En este período fueron notables sus aportes originales a la cirugía pediátrica. Dirigió el Servicio de Cirugía Infantil anexo al Servicio de Pediatría del Hospital de Clínicas, a cargo del Prof. Dr. Manuel Blancas.

Como docente utilizó todos los recursos comunicacionales a su alcance para brindar clases potentes y motivadoras. Demostraba sus operaciones con láminas en colores, que presentaban de manera concreta los contenidos a desarrollar. Entre la variedad de los recursos visuales de sus clases, presentaba fotografías ampliadas a tamaño natural y radiografías positivas en papel.

Introdujo en la Argentina la filmadora, que destinó a propósitos educativos en medicina. Filmó en 1889, en el Hospital de Clínicas, una operación de quiste hidatídico de pulmón con la técnica quirúrgica de su creación. Se halló otra filmación del año 1900 que registra al Dr. Posadas efectuando una herniotomía.

Montó por sus medios un laboratorio de anatomía patológica anexo a la cátedra de Clínica Quirúrgica.

En octubre de 1902, quebrantada su frágil salud por la tuberculosis, donó su instrumental quirúrgico al Hospital de Flores (actual Hospital Álvarez).

Falleció en París, Francia, el 21 de noviembre de 1902.

Prof Dra Inés Bores

Prof Dra Amalia M. Bores

Expresidentas de la Sociedad Argentina de Historia de la Medicina, AMA.

Correo electrónico: inesbores1@gmail.com

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA

1891 - 2024

I.S.S.N. 0004-4830 - Fundada en agosto de 1891

Considerada de interés legislativo nacional - Resolución 17/05/2000

Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(+ 54 11) 5276-1040 - info@ama-med.org.ar - www.ama-med.org.ar

Personería Jurídica N° C. 467 - 4 de agosto de 1914

Entidad exenta, reconocida por la AFIP, en virtud del art. 20, inc. f, de la Ley 20.628

Inscriptos en el Registro Nacional de Entidades de Bien Público. Resolución 536 N° 61842, 10 de abril de 1984

Premio A.P.T.A. - F. Antonio Rizzuto a la mejor revista médica, año 1968

COMISIÓN DIRECTIVA 2023 - 2027

Presidente

Dr Miguel Ángel Galmés (16.619)

Vicepresidente

Dr Roberto Reussi (12.263)

Secretario General

Dr Carlos A Mercau (33.207)

Prosecretario

Dr Alfredo Buzzi (40.179)

Secretario de Actas

Dr Fabián Allegro (29.815)

Tesorero

Dr Vicente Gorrini (15.732)

Protesorero

Dr Miguel Ángel Falasco (30.590)

Vocales Titulares

Dra Luisa Rafailovici (15.023)

Dra Ana Matilde Israel (11.369)

Dr Gustavo Piantoni (13.208)

Dra Silvia Falasco (22.974)

Vocal Suplente

Dr Enrique Pedro Gagliardi (13.043)

Dr Jorge Reilly (15.709)

Presidente de Honor: Prof Dr Elías Hurtado Hoyo (7.390)

ADSCRIPTOS A LA PRESIDENCIA: Dr Abel Luis Agüero (10.303) - Dr Roberto Nereo Borrone (15.462) - Dr Tomás Andrés Cortés (11.601)
Dr Walter Adrián Desiderio (23.227) - Dr Alejandro Jesús Diz (16.497) - Dr Jorge Mercado (14.146) - Dr Carlos Mosca (15.076)
Dr Oscar Juan Pérez (40.823) - Dr Pablo Juan Pescie (30.897) - Dra Rosa Álvarez de Quantin (11.264) - Dr Carlos Raúl Torlaschi (48.168)
Dr Néstor Carlos Spizzamiglio (16.929) - Dr Hugo Pablo Sprinsky (20.953) - Dr Bernardo Yamaguchi (23.340)

TRIBUNAL DE HONOR

Miembros Titulares

Dr Ángel Alonso (10.896)

Dr Marcelo Víctor Elizari (26.574)

Dr Jorge Osvaldo Gorodner (9.128)

Dr Roberto Héctor Iérmoli (16.283)

Dr José Milei (52.252)

Dr Miguel Ángel Schiavone (22.768)

Miembros Suplentes

Dr Mario Bruno (12.357)

Dr Germán Falke (31.714)

Dr Daniel López Rosetti (21.392)

Dr Juan J Scali (27.242)

Dra Lidia Valle (16.932)

TRIBUNAL DE ÉTICA PARA LA SALUD (TEPLAS)

Miembros Titulares

Dr Fabián Allegro (29.815)

Dra Raquel Bianchi (44.392)

Dra Liliana Rodríguez Elénico (43.589)

Dra Adriana Alfano (17.621)

Dr Eduardo Burga Montoya (35.936)

Miembros Suplentes

Dra Graciela Barón (31.631)

Dr Juan Dobon (31.633)

Dr Carlos Do Pico Mai (29.754)

Dr Alberto R. Ferreres (16.018)

Dra Margarita Gaset (18.735)

Asesor Letrado Honorario

Dr Carlos do Pico Mai (29.754)

Contador

Dr Horacio Alfredo Aprea

Gerente Gral

Lic Walter Mora Chacón

Revista

Director: Dr Ángel Alonso (10.896)

Biblioteca

Director: Dr Rodolfo Maino (9.399)

Revista de la Asociación Médica Argentina - Volumen 137, número 4 de 2024. Editor responsable: Asociación Médica Argentina.
Director: Prof Dr Ángel Alonso. Domicilio legal: Av. Santa Fe 1171 (C1059ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Dirección Nacional del Derecho de Autor: N° 294.953



ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA

VOLUMEN 137 - Nº4 - NOVIEMBRE DE 2024

SUMARIO

ARTÍCULOS ORIGINALES

Pasta base de cocaína (paco): cómo y por qué llegó a la Argentina para ser hoy una problemática creciente. La nueva estrategia de reducción de daños, despenalizar y regular 4

Dres Pedro Cofreces, Francisco Azzato, José Milei

Asfixia por ahorcadura, su fisiopatología 12

Dr Ariel Rossi

Distintas patologías debidas a *Candida albicans* y a *Geotrichum candidum* 20

Dres A. Alonso, K. Mouchian, J. F. Albónico, P. A. Riquelme

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Género y riesgo cardiovascular, características de sus variables, revisión técnico científica de un tema de vanguardia 26

Dres Jorge Andrés Hernández Navas, Juan Sebastián Therán León, Luis Andrés Dulcey Sarmiento, Jaime Alberto Gómez Ayala, Valentina Ochoa Castellanos, Valentina Hernández Navas

IN MEMORIAM

Homenaje póstumo 2024 al Dr. Horacio López: Un pionero de la infectología en la Argentina 38

Lic Walter Mora

SUMMARY

ORIGINAL ARTICLES	Cocaine Base Paste (Paco): How and Why it Arrived in Argentina and Became a Growing Problem Today. The New Strategy of Harm Reduction, Decriminalization and Regulation	4
	<i>Dres Pedro Cófreces, Francisco Azzato, José Milei</i>	
	Asphyxia by Hanging, its Pathophysiology	12
	<i>Dr Ariel Rossi</i>	
	Different Pathologies Caused by <i>Candida albicans</i> and <i>Geotrichum candidum</i>	20
	<i>Dres A. Alonso, K. Mouchian, J. F. Albónico, P. A. Riquelme</i>	
REVIEW ARTICLE	Gender and Cardiovascular Risk, Characteristics of its Variables, a Technical-scientific Review of a Cutting-edge Topic	26
	<i>Dres Jorge Andrés Hernández Navas, Juan Sebastián Therán León, Luis Andrés Dulcey Sarmiento, Jaime Alberto Gómez Ayala, Valentina Ochoa Castellanos, Valentina Hernández Navas</i>	
IN MEMORIAM	Posthumous Tribute 2024 to Dr. Horacio López: A Pioneer of Infectiology in Argentina	38
	<i>Lic Walter Mora</i>	

DIRECCIÓN EDITORIAL

Director
Dr Ángel Alonso
Profesor Emérito de Microbiología (UBA), CABA.

Subdirector
Dr. Ricardo Losardo
Profesor titular, Escuela de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador (USAL). CABA.
Miembro honorario nacional de la Asociación Médica Argentina.
Presidente de la Academia Panamericana de Historia de la Medicina.

Comisión Revisora
Dr Miguel Ángel Falasco
Dr Juan Álvarez Rodríguez
Dr Rodolfo J Bado
Dr Alfredo E Buzzi
Dra Silvia Falasco
Dr Carlos Mercau
Dr León Turjanski
Dra Lidia Valle

Producción Gráfica
Raúl Groizard

Corrector Literario
María Nochteff Avendaño
Esperanza Janeiro
Gabriela Churla

Diseño y Armado Digital
Carlos Daniel Casuscelli

Diseño y Edición Gráfica
Rolando Michel

Las fotografías fueron realizadas por el fotógrafo independiente Enrique Mourgués

Pasta base de cocaína (paco): cómo y por qué llegó a la Argentina para ser hoy una problemática creciente. La nueva estrategia de reducción de daños, despenalizar y regular

Dres Pedro Cófreces, Francisco Azzato, José Milei

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET); Universidad de Buenos Aires; Instituto Alberto C. Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET); Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Sin dudas, la reterritorialización del mercado de pasta base de cocaína (paco) y políticas inadecuadas han sido factores fundamentales para la expansión de su consumo en las personas más vulnerables, afectando principalmente a los adolescentes en nuestro país. La pasta base de cocaína genera numerosos daños físicos y psicológicos y amplifica la vulnerabilidad social en los adictos crónicos. Su composición es cada vez más impura. Es fundamental que se realicen más investigaciones para determinar la composición de los produc-

tos comercializados como “paco” para evaluar mejor la naturaleza de los problemas sanitarios, sociales y de control involucrados. Teniendo en cuenta el perfil social de los consumidores, la prevención es la mejor estrategia, a través de programas que propician charlas con los padres y programas preventivos para aplicar en las escuelas (basados en la evidencia científica). Luego del fracaso de años de una concepción y aplicación del modelo prohibicionista, a nivel social general, actualmente el abordaje de la problemática de las drogas desde la perspectiva de reducción de riesgos y daños está teniendo mejores resultados (el adicto necesita ayuda para disminuir los riesgos y daños que puedan estar vinculados con el consumo). Portugal ha sido el pionero y ha tenido buenos resultados en políticas de reducción de daños, despenalización y regulación de drogas desde hace más de 20 años. El consumidor dejó de ser tratado como delincuente para ser un enfermo que necesita tratamiento. La clave de las políticas de drogas de Portugal es el enfoque centrado en la salud, que necesita de la voluntad política para su funcionamiento adecuado. El compromiso de los gobiernos locales y su alianza con diferentes instituciones, organizaciones de la sociedad civil y patrocinadores empresariales es clave. Para enfrentar a este grave flagelo resulta fundamental la tarea de grupos multidisciplinarios y una política de estado activa, eficiente y accesible a todos los usuarios.

Correspondencia: Dr. Pedro Cófreces
Correo electrónico: pedrocofreces@gmail.com

Palabras claves. Pasta base de cocaína (paco), reterritorialización del mercado, daños en el organismo, perfil social de consumidores, prevención, estrategia de reducción de daños.

Cocaine Base Paste (Paco): How and Why it Arrived in Argentina and Became a Growing Problem Today. The New Strategy of Harm Reduction, Decriminalization and Regulation

Summary

Undoubtedly, the reterritorialization of the market for cocaine base paste (paco) and inadequate policies have been fundamental factors in the expansion of its use among the most vulnerable people, mainly adolescents in our country. Cocaine base paste causes numerous physical and psychological damages and increases the social vulnerability of chronic addicts. Its composition is increasingly impure. Further research to determine the composition of products marketed as "paco" is essential to better assess the nature of the health, social and land control problems involved. Taking into account the social profile of consumers, prevention is the best strategy, through programs that encourage discussions with parents and preventive programs to be applied at school (based on scientific evidence). After years of the failure of a prohibitionist approach and the application of the prohibitionist model at the general social level, the approach to the drug problem from the perspective of risk and harm reduction (the addict needs help to reduce the risks and harms that may be associated with consumption) is currently showing better results. Portugal has been at the forefront of harm reduction, decriminalization and drug regulation policies for more than 20 years, with good results. The consumer is no longer treated as a criminal, but as a sick person in need of treatment. The key to Portugal's drug policy is the health-centred approach, which requires political will to function properly. The commitment of local governments and their partnership with different institutions, civil society organizations and corporate sponsors is key. The role of multidisciplinary groups and an active, efficient and accessible public policy for all users are essential to face this serious flagellum.

Keywords. Cocaine base paste (paco), reterritorialization of the market, physical harm, social profile of consumers, prevention, harm reduction strategy.

Reterritorialización del mercado de pasta base de cocaína (paco) y políticas inadecuadas,

factores fundamentales para la expansión de su consumo en las personas más vulnerables

La entrada de la pasta base de cocaína (paco) a la Argentina y la expansión de su consumo se debe a varios factores. Por un lado, los procesos de producción, tráfico y comercio de cocaína en Argentina y Uruguay fueron reterritorializados a partir de 2006, convirtiendo a estos dos países en productores clandestinos de la droga en laboratorios.¹ Por otro lado, el aumento de la pobreza y el deterioro de las condiciones de vida provocado por políticas inadecuadas (desindustrialización, aumento del desempleo, deterioro del sistema sanitario, etc.)² condujeron a la vulnerabilidad social, con la imposibilidad de acceder a mayores oportunidades, fomentando el consumo y la comercialización de la sustancia.

El mercado de cocaínas fumables se estableció en Perú en 1970 y luego se extendió a Bolivia, Colombia y Ecuador. Argentina y Uruguay han recibido y reciben sus suministros de Bolivia y Perú, ya que no cuentan con áreas propias de cultivo de coca.³ Al respecto, el informe del Transnational Institute¹ señala que el clorhidrato de cocaína (CC) con origen en Bolivia, anteriormente ingresaba a la Argentina por la frontera noroeste (provincias de Salta y Jujuy), luego llegaba a puertos del Atlántico y se embarcaba para su exportación. Actualmente, lo que ingresa por la frontera es la cocaína alcalina (básica) que después es procesada en laboratorios ilegales y convertida en clorhidrato de cocaína.

La disponibilidad y los mejores precios de los precursores químicos necesarios para producir clorhidrato de cocaína en Argentina fomentaron la posibilidad de la producción local. Este nuevo contexto se relaciona con un mayor control de los precursores por parte de los países productores (Convención de la ONU de 1988), que favoreció el establecimiento de las etapas finales de producción en Argentina y Uruguay. Ambos países ofrecen ahora mejores condiciones para el procesamiento de productos químicos y las exportaciones aéreas y marítimas.¹ Así se puede entender el auge de los laboratorios clandestinos y el incremento de la producción de clorhidrato de cocaína observado en los últimos años.

También se cree que el Plan Colombia (tratado que dicho país firmó con Estados Unidos en 1999) influyó en la reterritorialización del mercado de cocaína. El propósito claro del programa era combatir las drogas, y su estrategia básica era eliminar el 50% del cultivo de hoja de coca mediante la fumigación aérea con glifosato por parte de las fuerzas armadas, en cooperación con la policía.⁴ Según Giordano,⁵ el programa fue un fracaso porque aumentó el sufrimiento de los agricultores, con destrucción de plantaciones legales, daños a la salud y a la supervivencia. Colombia, pese a los esfuerzos realizados

en cooperación con Estados Unidos para erradicar los cultivos e interceptar los envíos, es hoy el mayor productor de cocaína del mundo. Por otra parte, la mayor militarización y las políticas antinarcóticos se han combinado para impulsar la expansión de este mercado a otros países latinoamericanos.⁵ Luego, con la llegada de los laboratorios clandestinos, la reterritorialización de las rutas de producción, comercio y contrabando de cocaína transformaron a la Argentina en un país productor.

Es importante destacar que el paco afecta a las personas más vulnerables, ya que les resulta una droga barata y accesible como consumidores y, a la vez, en algunos casos como partícipes en la cadena comercial, como medio de subsistencia. En Argentina y Uruguay, el paco que se consume es “desecho de cocaína”. Es decir, el residuo que queda en el tanque luego del proceso de fabricación de clorhidrato de cocaína.¹ Los laboratorios se ubican en barrios marginales y son conocidos como “cocinas caseras”, o “microempresas” que representan el último eslabón, el nivel más bajo de la cadena de producción, donde coexisten con organizaciones de industrias más poderosas (relacionadas con las exportaciones). En los procesos de producción, distribución, importación y comercialización de la droga son esenciales grandes capitales financieros. Al producir cocaína para exportar, estas cocinas separan y adulteran la cocaína sobrante y la venden en forma de paco.¹

El problema del estudio de su composición cada vez más impura

Para la extracción y purificación del clorhidrato de cocaína se utilizan disolventes orgánicos como el éter, el tolueno o el petróleo y otros productos como el ácido sulfúrico.⁶

Tal como planteamos en un trabajo publicado en esta revista,⁷ las distintas sustancias empleadas en su obtención y las utilizadas como adulterantes (por vendedores minoristas) determinan distintas calidades de droga, todas englobadas bajo el nombre de paco, pero que pueden contener sustancias muy disímiles con efectos tóxicos diferentes.

En nuestro país, una composición de muestras de cocaína, de paquetes incautados en Buenos Aires fue evaluada por el Departamento de Toxicología y Química Forense del Laboratorio Consultivo de Toxicología Analítica (CENATOXA). Allí se observaron variaciones en el contenido de cocaína en las muestras analizadas. La mayoría de las muestras tenían una pureza promedio superior al 50%. Del conjunto de sustancias, la cafeína fue la única detectada en concentraciones entre el 21,7% y el 23,4%. La presencia de cafeína indica que las personas que consumen el producto están expuestas a más de una sustancia estimulante y adictiva. La presencia de diurón (un herbicida resistente al calor derivado de la urea)

fue un hallazgo sorprendente que puede atribuirse a su uso en zonas de cultivo y sugiere además que el paco puede contener otras sustancias que afectan a la salud.^{8,9}

Se necesitan más investigaciones para determinar la composición de los productos comercializados como “paco” y evaluar mejor la naturaleza de los problemas sanitarios, sociales y de control involucrados. La composición del paco varía de un país a otro porque se utilizan adulterantes diferentes. Diferentes sustancias tóxicas causan diferentes efectos y daños.^{6,10,11,12,13,14} Investigar sus ingredientes no es fácil debido a los costos económicos, pero resulta esencial por el daño y la toxicidad que causan en los consumidores. Asimismo, de acuerdo con el Transnational Institute,¹ se deberán realizar análisis químicos de las sustancias consumidas, con una vigilancia más estructurada en general, lo que ayudará a comprender el origen y funcionamiento del mercado de pasta base para el posterior desarrollo de políticas públicas de prevención.

Efectos y daños del paco en el organismo

Las personas que fuman paco, a largo plazo, pueden experimentar pérdida de peso, palidez, taquicardia, insomnio, verbosidad, midriasis, náuseas y/o vómitos, sequedad de boca, temblores, presión arterial alta, falta de coordinación, dolor de cabeza, mareos, picazón y problemas dentales. Entre los principales órganos afectados por el consumo de paco se encuentran el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio. La cocaína es un estimulante del sistema nervioso central (SNC) que actúa sobre el núcleo accumbens (el centro del placer situado en el mesencéfalo) y también aumenta la concentración sináptica de dopamina, produciendo un efecto placentero y eufórico. La cocaína fumada llega rápidamente al sistema nervioso central y produce una sensación de euforia en cinco segundos, que desaparece rápidamente y provoca una sensación de angustia muy profunda, que lleva a seguir fumando. A su vez, existen estudios que han revelado una asociación con la hipoperfusión cerebral global¹⁵ y, además, algunos factores de deterioro cognitivo asociados al consumo de paco desde edades tempranas.^{16,17} También se ha encontrado daño cerebral orgánico en los consumidores de paco.^{7,18}

Un estudio de Fundación Favaloro - INECO - INCYT, en el que se analizaron diversas evaluaciones neuropsicológicas de 72 jóvenes adictos, encontró que su funcionamiento cerebral estaba más relacionado con la conectividad entre áreas de este órgano, que con atrofia o cambios estructurales en áreas del mismo. Este hallazgo es importante porque abre la posibilidad de recuperación mediante estimulación cognitiva.¹⁹

A nivel cardiovascular las complicaciones cardiológicas por el consumo sostenido de paco son comunes: disfunción y falla cardíaca izquierda, cardiomiopatía (aguda, subaguda y crónica), isquemia o infarto miocárdico, endocarditis, enfermedad coronaria, arritmia, neumopericardio, disección aortica y coronaria, espasmo coronario y trombosis arterial sistémica.²⁰

Asimismo, un estudio realizado por Kapitan, M y col.²¹ demostró que los consumidores de cocaína, paco o ambas presentaron una alta prevalencia de niveles elevados de rigidez aórtica, del espesor íntima-media arterial y niveles reducidos de la función endotelial, pese a ser muy jóvenes. Los investigadores concluyeron que los consumidores de cocaína y paco pueden experimentar un envejecimiento prematuro de las arterias.

Las complicaciones respiratorias han sido bien descritas en lo que se denomina el síndrome de pulmón de crack, caracterizado por la presencia de hemorragia alveolar difusa, que se presenta con infiltrados alveolares y puede progresar a insuficiencia respiratoria. El pulmón de crack incluye signos y síntomas como dolor torácico, fiebre, disnea, hemoptisis, hipoxemia, tos con expectoración carbonácea, broncoespasmo e insuficiencia respiratoria.²²

Perfil social de los consumidores

Los consumidores de paco no tienen acceso a la atención primaria y forman parte de familias disfuncionales. La mayoría carecen de hogar, están desempleados o tienen empleo precario y mal remunerado y su nivel educativo es menor, con alta deserción escolar.^{10,23,24} En Argentina, si bien el consumo de paco se ha generalizado, es mayor en el gran Buenos Aires, donde las tasas de pobreza son altas. Entre las clases medias, los efectos del consumo de paco muestran diferencias debido al estado nutricional, los recursos simbólicos y las redes de inclusión, más que por la composición toxicológica en sí.²⁵

Los consumidores de paco de los países latinoamericanos comparten características comunes, como la exclusión social, son predominantemente masculinos (el consumo femenino es menos pronunciado), tienen menos de 30 años y son consumidores de diversas sustancias (policonsumidores). De manera similar, un estudio del Observatorio Uruguayo de Drogas²⁶ mostró que los consumidores uruguayos comparten características comunes en términos de estigma y vulnerabilidad social respecto de los consumidores argentinos.

Finalmente, otro rasgo común entre los consumidores de paco es la falta de acceso a los centros de salud y planes de tratamiento (falta de cobertura médica, falta de recursos necesarios en los hospitales públicos, falta de pautas públicas de atención y contención, estigma social).^{10,24}

Junto con el consumo, la exclusión social previa del drogadicto se vuelve cada vez más grave y su posibilidad de integración en la sociedad cada vez más lejana. El paco exacerba la vulnerabilidad social de base de las personas dependientes a través de la pérdida de vínculos familiares y relaciones laborales, así como el surgimiento de problemas de orden judicial y de seguridad, debido a robos, crímenes, accidentes y comportamientos de violencia (percibida como peligrosa por familiares, amigos y vecinos).^{27,28}

Prevención del consumo del paco en adolescentes

Resultan claros los daños psíquicos, físicos y la problemática social que genera el paco en los consumidores. El consumo de esta droga se da en menores de 30 años (jóvenes - adolescentes) que están en pleno desarrollo de sus capacidades psíquicas, afectando aún más su posterior desarrollo. Incluso, el informe del observatorio del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires²⁹ muestra que algunos niños ya consumen drogas a los 12 o 13 años. La prevención es entonces la mejor estrategia, mediante programas que propician charlas con los padres, así como programas preventivos para aplicar en las escuelas (basados en la evidencia científica). Estos programas de prevención aumentan los factores protectores y eliminan o reducen los factores de riesgo del consumo de drogas. Están diseñados para diferentes grupos de edad y se pueden utilizar individualmente o en grupo, por ejemplo, en la escuela o en la casa.³⁰ De acuerdo con esta publicación, existen tres tipos de programas:

- Planificación universal: se centra en los factores de riesgo y de protección, comunes a todos los niños en un entorno determinado como una escuela o una comunidad.
- Programas selectivos: se dirigen a grupos de niños y jóvenes que están expuestos a determinados factores que aumentan el riesgo de consumo de drogas.
- Programas focalizados: Están dirigidos a jóvenes que han iniciado el consumo de drogas.³⁰

Comportamientos como el consumo de drogas requieren una explicación biopsicosocial o más bien sociopsicobiológica, ya que la explicación del consumo, tanto cuantitativa como cualitativamente, es el aspecto más importante en sociedades concretas como la nuestra, debido fundamentalmente a factores sociales, en segundo lugar, psicológicos y finalmente biológicos.³¹

Por lo tanto, la prevención debe centrarse tanto en la implementación de intervenciones para el abandono del consumo de drogas como en la mejora de todas las variables asociadas con el inicio,

desarrollo y mantenimiento de su consumo. Deben focalizarse en las características diferenciales de los individuos (por ejemplo, mejorar sus estrategias de afrontamiento) y de los sistemas sociales (por ejemplo, oportunidades laborales, resolución de la falta de vivienda), así como otras conductas relacionadas con el consumo de drogas (tendencias, conducta delictiva, baja autoestima, etc.). Una explicación integral del comportamiento humano requiere que se tenga en consideración el componente sociocultural de la persona (el contexto en el que ha nacido, vivido y aprendido).³¹

En España pueden encontrarse varias herramientas de prevención, como un catálogo de programas preventivos de drogas, patrocinados por la Agencia Antinarcótics de la Comunidad de Madrid. A su vez, pueden utilizarse varios metaanálisis y revisiones sistemáticas para evaluar qué programas funcionan. Los psicólogos tienen mucho que hacer cuando se trata del abuso de sustancias y otras adicciones, tanto en términos de prevención como de tratamiento. La psicología sabe muy bien qué es la adicción, tiene una explicación psicológica completa y programas de prevención adecuados para que las personas no comiencen a consumir drogas.³¹

En la Argentina, la Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (SEDRONAR) es el organismo nacional responsable del abordaje integral del consumo problemático de sustancias psicoactivas. Dicho organismo está a cargo de coordinar políticas públicas enfocadas en la prevención, atención, asistencia y acompañamiento de personas con consumos problemáticos de sustancias en todo el territorio nacional.

De la concepción prohibicionista de la droga en tratamientos de los consumidores y en la lucha contra el narcotráfico, a la nueva estrategia: reducción de daños, despenalizar y regular

Como hemos planteado en esta revista⁷ es de suma importancia conocer los distintos modelos o paradigmas teóricos, los sujetos y los contextos que dan lugar a diferentes respuestas o estrategias de intervención cuando se aborda la problemática de las drogas, su prevención y tratamientos. Gallardo³² describe cuatro modelos: el ético-jurídico, el médico-sanitario, el psicosocial y el sociocultural. Cada uno de ellos otorga distinta relevancia y consideración a drogas, sujetos y contextos. El modelo ético-jurídico considera al consumo como un delito y al consumidor como un transgresor con total responsabilidad e intencionalidad. Se busca cortar el acceso a la sustancia y su estrategia preventiva es divulgar las consecuencias nocivas del uso de drogas. El modelo médico-sanitario considera al adicto como un enfermo al que hay que

curar; las intervenciones se apoyan en la prescripción, el consejo y la información, en el marco de la institucionalización de las personas que consumen. El modelo psicosocial corre el foco desde la sustancia hacia el sujeto: las adicciones son vistas como consecuencia de un malestar psíquico y el consumo de drogas como una forma de manifestar aquello que no puede ser dicho. Se enfatiza la importancia del medio social cercano (familia, amigos) en el consumo de sustancias. Por último, el modelo sociocultural postula que la estructura socioeconómica y los aspectos culturales determinan en gran medida el consumo de drogas. Así, el consumo sería parte de un síntoma, no ya en términos de psicopatología sino de disfunciones sociales. Dichos modelos se relacionan entonces con dos estrategias o modos de intervención: abstencionista o prohibicionista por un lado (supresión del consumo como punto de inicio de cualquier tratamiento) y de reducción de riesgos y daños por el otro (el adicto necesita ayuda para disminuir los riesgos y daños que puedan estar vinculados con el consumo). Los daños o riesgos pueden ser de salud (transmisión de enfermedades), sociales (estigmatización, vulnerabilidad social) y legales (penalización por la tenencia y comercialización de estupefacientes).³²

En Buenos Aires se aplican dos modelos para el tratamiento de las drogas: la abstención y la reducción del daño. Al igual que en Uruguay, el modelo más consolidado es el abstencionista. El modelo de reducción de daños intenta moderar los problemas asociados al consumo de drogas, ya sea reemplazando el uso de ciertas sustancias por otras menos nocivas o con prácticas más controladas. Inicialmente estas prácticas fueron planteadas como experiencias piloto, limitadas y marginales a la respuesta socio-sanitaria al problema de las drogas. No obstante, este modelo de intervención ha encontrado numerosas resistencias y obstáculos para su implementación y aceptación.¹

Un ejemplo del concepto de modelo de reducción de daños es el Centro Vecinal Católico Hogar de Cristo, que desde 2008 brinda una respuesta integral a la vulnerabilidad social y el consumo de drogas en barrios populares. En estos centros vecinales queda claro que dejar de consumir no es el único problema que enfrentan los niños y adolescentes adictos en estos entornos. También tienen que abordar cuestiones como la accesibilidad a la vivienda, el empleo y el asesoramiento jurídico. Esto significa que la recuperación de la adicción requiere un amplio seguimiento y apoyo del estado anímico del consumidor (por ejemplo, mejorar la dieta y salir de la calle puede ser muy positivo para los adictos en tratamiento).

Cortés y Metal³ sostienen que los municipios y sus alianzas con diversas instituciones, organi-

zaciones de la sociedad civil y patrocinadores comerciales son fundamentales para el éxito de estos programas de reducción de daños. También argumentan que es necesario realizar más investigaciones de campo sobre diferentes aspectos del consumo de cocaína para que la información obtenida pueda ampliar el acceso a los servicios sociales y de salud. Además enfatizan la importancia de involucrar a los consumidores de drogas en el desarrollo e implementación de todas las políticas nacionales relevantes.

En Brasil, Colombia, Jamaica y Canadá han introducido el cannabis como una práctica de reducción de daños para los consumidores de cocaína. Los resultados de los estudios observacionales nacionales antes mencionados muestran una serie de resultados muy positivos, como la reducción o eliminación del consumo de cocaína, así como mejores patrones dietéticos, de cuidado personal y atención a los familiares adictos. Sin embargo, algunas personas involucradas en estos estudios señalan que los efectos del cannabis no siempre satisfacen a todos los consumidores porque no es un estimulante fuerte, en cuyo caso se pueden recomendar estimulantes similares a las anfetaminas, como la piperazina o algunas anfetaminas.¹

Asimismo, de acuerdo con dicho informe, se recomienda implementar una estrategia regional que incluya a los países productores de coca para abordar de manera más efectiva la propagación y expansión del narcotráfico en la región.¹ En general, se han utilizado estrategias de prohibición en la lucha contra el narcotráfico, pero han fracasado. Por ello, en los últimos años ha aparecido una nueva estrategia cuyo principal objetivo es legalizar y regular el consumo de cannabis.⁵

Portugal ha sido el pionero y ha obtenido buenos resultados con las políticas de reducción de daños, despenalización y regulación de drogas desde hace más de 20 años. Para que la nueva estrategia funcione debe haber voluntad política. La experiencia de Portugal demostró que la salud pública resultó ser mejor estrategia que la justicia criminal. El consumidor dejó de ser tratado como delincuente para ser un enfermo que necesita tratamiento. Como resultado, han disminuido las infecciones por VIH y las muertes relacionadas con drogas. Asimismo, no hubo un aumento del consumo de drogas. Sin embargo, estas mejoras no son solamente el resultado de la política de despenalización. La clave de las políticas de drogas de Portugal es el enfoque centrado en la salud.^{33,34}

La práctica clandestina e ilegal de drogas solo ha servido para implementar y engrandecer el gran negocio de los narcotraficantes (con más criminalización, violencia y muerte), de los políticos y de los jueces involucrados que conforman

redes de complicidad.³⁵ El acceso legal, controlado y regulado puede ser una forma para que el narcotráfico pierda gradualmente su poder.³

Conclusiones

El consumo de paco es cada vez mayor en nuestro país y afecta principalmente a los adolescentes más vulnerables. Dicha sustancia genera numerosos daños físicos y psicológicos y amplifica la vulnerabilidad social en los adictos crónicos. La reterritorialización del mercado sumado a las políticas inadecuadas convirtieron a nuestro país en productor de esta droga y han generado una mayor facilidad para el acceso, el consumo y su comercialización. Ante esta situación, con una composición cada vez más impura, que genera múltiples daños y toxicidad en los consumidores, es imprescindible investigar el conjunto de sustancias que se utilizan como adulterantes, pese a los costos económicos. De esta manera, conocer en profundidad los efectos y daños que genera en los consumidores conducirá a medidas de prevención más efectivas y la generación y aplicación de políticas públicas al respecto. Como se ha planteado, resulta claro el perfil social de los consumidores de paco y, en este sentido, los programas de prevención necesitan tener en cuenta las características particulares de los afectados. Resulta esencial apuntar a una mayor prevención en el ámbito familiar y educativo.

A nivel gubernamental es importante aplicar políticas públicas accesibles a todas las personas que lo necesiten, considerando e incluyendo la comorbilidad, aspectos biomédicos y psicosociales, así como recursos de apoyo comunitario.¹⁰

A nivel social, general, el abordaje de la problemática de las drogas desde la perspectiva de reducción de riesgos y daños (el adicto necesita ayuda para disminuir los riesgos y daños que puedan estar vinculados con el consumo) está teniendo mejores resultados. Para el éxito de estos programas es necesario el compromiso de los gobiernos locales y su alianza con diferentes instituciones, organizaciones de la sociedad civil y patrocinadores empresariales.³ Finalmente, para poder enfrentar a este grave flagelo resultan fundamentales la tarea de grupos multidisciplinarios y una política de estado activa, eficiente y accesible a todos los usuarios.^{36,37}

Bibliografía

1. Equipo Intercambios A.C en Argentina, Garibotto, G y otros en Uruguay y Blickman Tom en Brasil (Transnational Institute, 2006). El paco bajo la lupa. El mercado de la pasta base de cocaína en el cono sur.
2. Epele M. 2010. Sujetar por la herida. Una etnografía sobre drogas, pobreza y salud. Buenos Aires, Paidós.

3. Cortés, E y Metal, P. Transnational Institute (2019). Mercados de Cocaína fumable en América Latina y El Caribe. Llamamiento a favor de una respuesta sostenible en materia de políticas. <https://www.tni.org/files/download/200612281211405043.pdf>
4. Wikipedia/Plan Colombia (2024). https://es.wikipedia.org/wiki/Plan_Colombia
5. Giordano, E (2020). Historia de un fracaso. La resaca del plan Colombia. Revista Contexto y Acción. <http://back.ctxt.es/es/20201201/Politica/34420/plan-colombia-glifosato-violencia-drogas-eduardo-giordano>.
6. Division of narcotic drugs Vienna. Clandestine manufacture of substances under international control. Manual for use by national law enforcement authorities and personnel of narcotics laboratories. United Nations, New York 1987.
7. Cófreces P, Azzato F, Castilla R, Milei J (2022) Pasta base de cocaína (paco): estado de situación desde un enfoque global. Revista de la Asociación Médica Argentina, 2022;135:7-16.
8. Quiroga, PN, Olivera, NM, Vignati K, Ridolfi A, Villaamil Lepori EC. Estudio de los compuestos presentes en muestras no biológicas de cocaína analizadas en el CENATOXA. Acta Toxicológica Argentina 2009;17:24.
9. Quiroga PN, Olivera NM, Jerez GA, Vignati KG. Estudio analítico de muestras de paco. Acta Toxicológica Argentina 2012; 20:22.
10. Pascale, A, Cumsille, F, Hynes, M, y Bares, C 2014. Consumo de pasta base de cocaína en América del sur: revisión de los aspectos epidemiológicos y médico-toxicológicos. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/266654249>
11. Galvalisi, Martin (2016). Efectos neuroquímicos y comportamentales inducidos por PBC inhalada en ratas. Tesis de Maestría. Universidad de la República de Uruguay. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12008/10168>
12. Hikichi N, Bonda J, Lerena E. Adulterantes de cocaína: levamisol y fenacetina. Presencia en huesos y otras muestras forenses. Resúmenes del 9º Congreso Regional Latinoamericano de TIAFT. URUTIAFT. Cienc. forense latinoam. 2013 (Suplem):68.
13. Meikle, MN, Urbanavicius, J, Prunell, G, Umpiérrez, E, Abín-Carriquiry, A, Scorza, M. Primer estudio preclínico de la acción de pasta base de cocaína en el sistema nervioso central. Rev Psiquiatr Urug 2009; 73: 25-36.
14. López-Hill X, Prieto JP, Meikle MN, Urbanavicius J, Abin-Carriquiry JA, Prunell G *et al*. Coca-paste seized samples characterization: chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. Behav Brain Res. 2011; 221:134-41.
15. Previgliano I, Cortese S, Di Nardo V, Lara E, Da Ré S, Villareal O, Poliszuk J, Fernández ME, Quinteros M, Dammín C, Nuñez M. Changes in cerebral hemodynamics in chronic users of "PACO" and cocaine: case-control study. Vertex 2014; 25:92-98.
16. Berardino, BG, Fesser, EA, Belluscio, LM, Gianatiempo, O, Pregi, N & Cánepa, ET. Effects of cocaine base paste on anxiety-like behavior and immediate-early gene expression in nucleus accumbens and medial prefrontal cortex of female mice. Psychopharmacology volumen. 2019; 236:3525-3539.
17. Observatorio Uruguayo de Drogas. Pasta base de Cocaína en Uruguay (2014). Compilación. Disponible en: <https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/comunicacion/publicaciones/pasta-base-cocaína-uruguay-compilacion-2014>
18. Bojórquez E. 1991. Probable daño orgánico cerebral en consumidores de pasta de coca. Psicoactiva, CEDRO; V(8): 55-107.
19. De la Fuente, A., Sedeño, L., Schurmann Vignaga, S., Ellmann, C., Sonzogni, S., Belluscio, L., García-Cordero, I., Castagnaro, E., Boano, M., Cetkovich, M., Torralva, T., Cánepa, E., Tagliazucchi, E., García, A.M., and Ibañez, A. Multimodal neurocognitive markers of interoceptive tuning in smoked cocaine. Marcadores multimodales neurocognitivos de reorganización interoceptiva por consumo de paco. Neuropsychopharmacology (2019) 0:1-10; <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0370-3>
20. Schwartz B.G., Rezkalla, S., Kloner, R.A. Cardiovascular effects of Cocaine. Circulation. 2010; 122: 2558-69.
21. Kapitan, M. *et al* (2014). El consumo crónico de clorhidrato y/o pasta base de cocaína asocia envejecimiento arterial prematuro y aumento del riesgo cardiovascular. Rev Urug Cardiol. 29: 299-310. https://suc.org.uy/revista/v29n3/pdf/rcv29n3_kapitan-cocaína.pdf
22. Sánchez Hinestroza, M. S., González, A., Godoy, M., Idoyaga, P., Santos, A. Pulmón de crack (2020). Servicio de Neumonología. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina Revista Americana de Medicina Respiratoria Vol 20 N° 1.
23. Hidalgo Carmona CG, Santis Barros R, Rodríguez Tobar J, Hayden Canobra V, Anselmo Montequín E. Family functioning of out-of-treatment cocaine base paste and cocaine hydrochloride users. Addict Behav 2008; 33: 866-879.
24. Ahumada, G., Hynes, M., y Cumsille, F. 2015. Consumo de drogas y vulnerabilidad social: las Cocaínas Fumables IIº Jornadas de Sociología de la Universidad Nacional de Cuyo. Mesa 30 "Uso problemático de drogas: políticas, prácticas y saberes". Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Políticas y Sociales, Mendoza, Argentina, 27 y 28 de agosto de 2015. Observatorio Interamericano de Drogas. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. Organización de los Estados Americanos.
25. Gallardo, R. A. Contribuciones de Aguilar, Mariana *et al.*; (2016). El paco: informe sobre consumo y efectos en el cinturón de la CABA: 2016. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Jusbares, 2016. Libro digital, PDF. Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-4057-17-4. Disponible en: <https://editorial.jusbares.gob.ar/descargar/147.pdf>

26. Observatorio Uruguayo de Drogas. Pasta base de Cocaína en Uruguay (2014). Compilación. Disponible en: <https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/comunicacion/publicaciones/pasta-base-cocaina-uruguay-compilacion-2014>
27. Garibotto G, Calicchio L, Latorre L, Scarlatta L. Transnational Institute (2019). Mercados de Cocaína fumable en América Latina y El Caribe. Características del consumo y mercado de PBC en Montevideo y Área metropolitana. Disponible en: https://www.tni.org/files/publication-downloads/tni-smokablecocaine_sp_web-def.pdf
28. Observatorio de Uso de Sustancias Psicoactivas/Subsecretaría de Atención a las Adicciones (SADA). Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires (2006). "Estudio de consumo de Pasta Base en una Villa de emergencia del conurbano Bonaerense". Disponible en: <http://miguezhugo.com.ar/PB/pb1.pdf>
29. Observatorio de Drogas - Coordinación de Políticas Sociales en Adicciones - Ministerio de Desarrollo Social - Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, "Consumo de Paco y sustancias psicoactivas en niños y niñas en situación de calle y jóvenes en tratamiento (2008)". Disponible en: <https://buenosaires.gob.ar/sites/default/files/media/document/2016/10/24/68741d33316762d4f2dd23459e6682121187ac60.pdf>
30. National Institute on Drug Abuse. (2024). Recuperado de <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/las-drogas-el-cerebro-y-la-conducta-la-ciencia-de-la-adiccion/prevencion-del-abuso-de-drogas-la-mejor-estrategia>
31. Becoña Iglesias, E. Fundamentos psicológicos de la prevención del abuso de drogas. Nombramiento de psicólogo, 2007; 28:11-20.
32. Gallardo, R A. Contribuciones de Aguilar, Mariana *et al.*; (2016). El paco: informe sobre consumo y efectos en el cinturón de la CABA: 2016. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Jusbares, 2016. Libro digital, PDF. Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-4057-17-4. Disponible en: https://www.academia.edu/42767271/EL_PACO_INFORME_CIUDAD_DE_BUENOS_AIRES_CONSUMO_EFECTOS
33. Linde, P. Diario El País. 2019. https://elpais.com/sociedad/2019/05/02/actualidad/1556794358_113193.html
34. Murkin, G. Despenalización de drogas en Portugal: dejando las cosas claras. 2017. <https://www.mucd.org.mx/wpcontent/uploads/2017/10/Despenalizacio%CC%81n-de-drogas-en-Portugal.pdf>
35. INECIP. Arduino, Ileana. Narcotráfico: políticos, jueces y miembros de las fuerzas de seguridad arman redes de complicidad en un flagelo que crece. (2016). <https://inecip.org/prensa/inecip-en-los-medios/narcotrafico-politicos-jueces-y-miembros-de-las-fuerzas-de-seguridad-arman-redes-de-complicidad-en-un-flagelo-que-crece/>
36. Castilla R, Mateu F, Azzato F, Milei J. Productos intermedios de la cocaína: la pasta base o "paco". Revista de la Asociación Médica Argentina. 2020; 133:20.
37. Castilla R, Mateu F, Azzato F, Milei J. Cocaína y paco en cardiología. Un tema que considerar. Rev Argentina de Cardiología. 2020; 88:452-454.

Asfixia por ahorcadura, su fisiopatología

Dr Ariel Rossi

Doctor de la Universidad de Buenos Aires, área Medicina Legal y Toxicología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Doctor en Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de la Plata.

Especialista en Medicina Legal. Especialista en Cirugía General. Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello. Especialista en Clínica Médica.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

“Laqueo vitam finisset”.

Acabar la vida con una cuerda.

Maurus Servius Honoratus¹

Resumen

Se revisan los mecanismos y la fisiopatología que producen la asfixia por ahorcadura, analizando la importancia de los mecanismos metabólicos, que se ven alterados con la compresión del paquete vascular cervical.

Palabras claves. Asfixia, Ahorcadura, Fisiopatología.

Asphyxia by Hanging, its Pathophysiology

Summary

The mechanisms and pathophysiology of hanging asphyxia are reviewed, analyzing the importance of metabolic mechanisms altered by compression of the cervical vascular bundle.

Keywords. Asphyxia, hanging, pathophysiology.

Introducción

Etimológicamente el término asfixia deriva del griego y significa literalmente *falta de pulso*.¹¹ De un modo genérico entendemos por tal a todo cuadro caracterizado por una detención de la función respiratoria.

Las asfixias por ahorcadura son una causa de muerte violenta. Es producida por un elemento constrictor que rodea el cuello y cuyo extremo se encuentra sujeto a un punto fijo, actuando como fuerza de tracción el propio peso del cuerpo. Se las divide en completa e incompleta.

Completa: El cuerpo se encuentra totalmente suspendido, sin tener ningún punto de contacto con el suelo u objeto alguno.

Correspondencia: Dr. Ariel Rossi

Correo electrónico: dosrossiariel@hotmail.com

Notas: ¹ **Mauro Servio Honorato:** gramático latino de finales del siglo IV, con la reputación en su época de ser el hombre más instruido de su generación en Italia.

¹¹ Asfixia: gr. asphyxia - a-, privat + sphýxis, ‘pulso’, + palpitación - sphýzo, ‘palpitar’. Segura Munguía Santiago: Diccionario etimológico de Medicina. Universidad de Deusto. Bilbao. 2004.

Incompleta: Alguna parte de cuerpo toma contacto con algún punto de apoyo del entorno.

Según su etiología médico legal, la ahorcadura puede ser suicida, accidental, homicida o judicial.

Se dice habitualmente que la muerte por ahorcadura no tiene lugar siempre por el mismo mecanismo. Se describe que, según las circunstancias del caso pueden intervenir, aislados o conjuntamente, un mecanismo asfíctico, un mecanismo circulatorio o un mecanismo nervioso.

Si bien es cierto que el mecanismo asfíctico y el nervioso se pueden sumar en mayor o menor medida al vascular, nosotros consideramos que este último mecanismo, el vascular, es determinante, ya que las alteraciones fisiológicas que produce la falta de circulación sanguínea cerebral llevan en pocos segundos a trastornos -en primer lugar, a la pérdida de conciencia-, que con el paso de escasos minutos devienen en alteración irreversibles que determinan la muerte.

Mecanismo vascular

El cerebro tiene un patrón único de circulación sanguínea que está abastecido directamente por sangre de la aorta, formando un intrincado sistema de arterias (Polígono de Willis) que perfunden todo el tejido cerebral, llevando cerca del 15% del total de

la fracción de eyección cardíaca hacia el cerebro.¹

El tejido cerebral representa menos del 2% del total del peso corporal (1,3 - 1,5 kg), sin embargo, consume cerca del 20% del oxígeno disponible en el cuerpo.²⁻⁶

La elevada demanda metabólica del cerebro en condiciones normales requiere un flujo de sangre de alrededor de 45-50 ml/100g/min en un rango que va desde 20 ml/100g/min en la sustancia blanca, y hasta 70 ml/100g/min en la sustancia gris.⁷⁻¹¹

En circunstancias normales, cuando el flujo sanguíneo cerebral desciende a niveles menores de 18-20 ml/100g/min, la función eléctrica de las células nerviosas comienza a fallar por la disminución del aporte de oxígeno y glucosa.¹²⁻¹⁴

El equilibrio adecuado entre la perfusión cerebral, presión arterial media y la presión intracraneal asegura un suministro adecuado de oxígeno a los tejidos hasta que llega al límite crítico, es decir, por debajo de los 50 mmHg.¹⁵⁻¹⁹

La demanda de sustratos que requiere el cerebro, en especial el oxígeno y la glucosa, debe ser siempre abastecida, ya que el cerebro es virtualmente un tejido aerobio obligado.¹⁸⁻²²

La constricción del cuello por el lazo da lugar a una compresión de los vasos cervicales y la tráquea, lo que se traduce en alteraciones circulatorias.

Asfixia por ahorcadura. Fuerza necesaria para ocluir la tráquea y los vasos del cuello.²⁵

Autor	Venas yugulares	Carótida primitiva	Tráquea	Arterias vertebrales
Hofmann (1876) ²⁴	2 kg	5 kg	15 kg	30 kg
Brouardel (1897) ²⁵	2 kg	5 kg	15 kg	30 kg
Minovici (1905) ²⁶	---	---	---	15 - 20 Kg
Schwarzacher (1928) ²⁷	---	3,5 kg	---	16 kg
Simonin (1947) (Ahorcadura incompleta)	---	3,5 kg	---	16,5 kg
Piedelievre y Fournier (1963)	---	5 kg	15 kg	---
Brinkmann ²⁸	---	5 - 7 Kg	---	---
Yamasaki, S. ^{III}	1 - 2 Kg	6 kg	---	7 kg

Notas: ^{III} Se estudiaron casos de ahorcadura suicida típicas, simétricas con nudo posterior, por medio de autopsia y resonancia magnética (RM). La RM reveló que la arteria vertebral sobresale diagonalmente hacia arriba desde la segunda vértebra hasta la primera; la longitud promedio entre el primer y el segundo proceso transversal fue de 2 cm, se midió la fuerza mínima requerida para obstruir el flujo sanguíneo en las arterias carótida y vertebral ejerciendo 130 mmHg. La fuerza requerida fue de 6 kg para la arteria carótida y 7 kg para la arteria vertebral. En comparación con los casos informados, no hubo una diferencia significativa en la fuerza para obstruir la arteria carótida; sin embargo, la de la arteria vertebral fue menor que la informada históricamente. Los resultados obtenidos muestran que la obstrucción completa de las arterias carótida y vertebral ocurre fácilmente cuando la ligadura pasa por la parte inferior del ángulo mandibular. Yamasaki S., Takase I, Takada N y Nishi K. (Measurement of force to obstruct the cervical arteries and distribution of tension exerted on a ligature in hanging. Legal Medicine. 2009;11:175-80.

rias encefálicas, que desempeñan un papel importante en la producción de la muerte. Este mecanismo es también causa de la pérdida brusca del conocimiento en escasos segundos, aun en las suspensiones incompletas. Desde las experiencias de Hofmann en la segunda mitad del siglo XIX se conoce que la presión necesaria para obstruir los vasos cervicales es: *Venas yugulares 2 kg.; arterias carótidas 5 kg.; tráquea 15 kg.; arterias vertebrales 30 kg.* Es decir, que aun en la ahorcadura incompleta, en que no actúa como fuerza todo el peso del cuerpo, se origina una presión suficiente para originar trastornos considerables de la circulación cerebral.

En las ligaduras atípicas, con parte del lazo entre los labios o con nudos a los lados del cuello, con una presión intravascular de 170 mmHg, las cargas de 5 a 10 kg de peso corporal fueron suficientes para cerrar al menos dos de las cuatro arterias que irrigan el cerebro.²⁹

Debemos recordar que la presión venosa central varía de 0 a 12 cm de H₂O (0 a 12 gr) y la presión arterial de 80 a 120 mmHg (1 a 1,6 kg).

Aun cuando la circulación por las arterias vertebrales se encuentre indemne, la misma no es suficiente por sí sola para irrigar todo el cerebro, sumado a la imposibilidad de que la circulación sea efectiva al estar ocluidas las venas yugulares.

Tan importante es mantener la presión arterial a nivel cerebral que, por ejemplo, cuando una persona cambia de postura, del decúbito a sentada o de pie, la modificación de escasos 20 a 25 centímetros de la columna sanguínea (de la raíz aórtica a la base del cráneo) es suficiente para que disminuya la presión arterial, que puede llevar a un desmayo (síncope), y habitualmente se producen mareos como ocurre al levantarnos rápidamente de la cama.

Si esa caída de la presión arterial es absoluta, como en el caso de la ahorcadura con la oclusión venosa y/o arterial, se produce hipoxia cerebral y las células comienzan a morir apenas 5 minutos después de la interrupción del suministro de sangre y por lo tanto de oxígeno y glucosa.³⁰

Mecanismo traqueal

Debemos recordar que la asfixia por ahorcadura, excepcionalmente se produce por la compresión directa de la tráquea o laringe, ya que a consecuencia de la elasticidad de la piel el peso del cuerpo hace que el lazo se desplace hacia arriba, quedando en una situación demasiado elevada. Lo frecuente es que el mecanismo asfíctico

sea debido a la compresión que se realiza sobre el hioides, que es desplazado hacia atrás, dando origen a una retropropulsión de la lengua, la cual, al aplicarse sobre la pared posterior de la faringe ocluye la glotis, lo que impide la entrada de aire a los pulmones.

Si bien cada persona es un mundo, y hay algunas que se han entrenado para poder aumentar la capacidad de suspender la respiración, habitualmente el límite que una persona puede tolerar sin respirar ronda los 2 a 3 minutos antes de que la sangre comience a perder el oxígeno por el consumo tisular. En las personas que se han entrenado, este tiempo puede superar los 10 minutos, llegando hasta los 20 minutos.

Hay que tener presente que un traqueostomizado también se puede ahorcar, explicando de este modo que, a nuestro juicio y en todos los casos, es el mecanismo vascular el determinante de la muerte, al alterarse los metabolismos del oxígeno y de la glucosa.

Mecanismo nervioso

En la ahorcadura se producen también acciones sobre el sistema nervioso que colaboran con la muerte:

a) Acción vagal por estímulo directo del elemento constrictor sobre el nervio neumogástrico.

b) Acción inhibitoria refleja por contusión laríngea o en la estimulación del seno carotídeo.

c) Acción sobre la porción cervical de la médula o el bulbo, donde la ahorcadura produce la luxación o fractura de las vértebras cervicales.

El seno carotídeo se encuentra al lado del cartílago tiroideos, en el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo. Está formado por una dilatación en el origen de la arteria carótida interna. En la pared de los vasos se encuentran barorreceptores que registran la presión arterial y permiten una rápida contrarregulación refleja ante cambios de presión. De este modo se evitan fluctuaciones mayores de la presión arterial. Con compresiones locales que estimulan los receptores se desencadenan taquicardia, vasoconstricción, taquipnea y liberación de catecolaminas. Se pueden observar reacciones inversas ante aumentos de presión, ya que los impulsos nerviosos de la pared del seno carotídeo se conducen a través de ramas del nervio glossofaríngeo hasta el bulbo raquídeo. Desde allí se produce bradicardia en 1-2 segundos a través del nervio vago.³¹

El reflejo puede desencadenarse tanto por una

presión local sobre el seno carotídeo como por una elongación de la arteria carótida en esta región. El estiramiento de la pared vascular (reflejo de estiramiento) produce una caída inmediata de la presión arterial y bradipnea. Los sujetos pueden desmayarse debido a la isquemia cerebral. Estas compresiones y estiramientos representan un factor fisiopatológico adicional como resultado de la reducción del flujo sanguíneo cerebral al aplicarse fuerza contra el cuello.³²

Sin embargo, en casos de ahorcamiento, este mecanismo reflejo prácticamente no tiene importancia, ya que la hipoxia cerebral se debe principalmente a la compresión directa de las arterias. No se han demostrado muertes en personas sanas atribuibles únicamente a un comportamiento reflejo.³³

El reflejo del seno carotídeo rara vez es hiperactivo. Estas afecciones se conocen como síndrome del seno carotídeo. El síndrome se ha encontrado con mayor frecuencia en personas mayores de sesenta años. En casos raros es posible un paro cardíaco sincopal como resultado. El aumento de la activación del reflejo también se remonta a cambios arterioescleróticos en la arteria carótida.³⁴⁻³⁶

Fisiopatología

El tejido cerebral es altamente dinámico en términos de actividad eléctrica y demanda de energía. De esta manera, el cerebro es el órgano que consume más energía y usa grandes cantidades de energía metabólica para el proceso de la información, basado únicamente en la participación de dos sustratos: la *glucosa* y el *oxígeno*. El mantenimiento de la actividad metabólica cerebral es altamente costoso y no existen reservas suficientes para mantener esta alta actividad metabólica.³⁷

Metabolismo cerebral, el oxígeno

A mediados del siglo XIX, William Stokes^{IV} sugirió que la isquemia causa coma,³⁸ en tanto que Charles-Édouard Brown-Séquard^V establecía la vul-

nerabilidad del tejido cerebral a la anoxia, así como la revivificación del cerebro anóxico por la sangre oxigenada.³⁹

Estas observaciones implicaban que la neurona es muy vulnerable a la anoxia. Paul Ehrlich^{VI} insistió en 1885 en la intensa actividad reductora de la materia gris cerebral, y demostró que la materia gris cerebral reduce rápidamente el azul de alizarina a un compuesto incoloro. Ehrlich se dio cuenta de que la materia gris necesita gran cantidad de oxígeno.⁴⁰

En 1896 Gheorghe Marinescu^{VII} estudió las lesiones neuronales producidas por la anoxia. En 1909 hizo hincapié en la especial susceptibilidad de la materia gris al daño por anoxia, que vinculó al intenso aprovechamiento de oxígeno necesario para mantener tanto la estructura como la función del tejido nervioso.⁴¹

La interrupción total del flujo sanguíneo que recibe el encéfalo provoca la pérdida del conocimiento en escasos segundos,⁴² de 3 a 10 segundos, debido a que la falta del oxígeno aportado a las células cerebrales suprime la mayor parte de su metabolismo. La tasa de utilización del oxígeno por parte del tejido cerebral permanece dentro de unos límites estrechos: es casi exactamente de 3,5 (\pm 0,2) ml de oxígeno cada 100 g de tejido cerebral por minuto. Los experimentos han demostrado que el descenso en la presión parcial de oxígeno (Po₂) del *tejido* cerebral por debajo de unos 30 mmHg (el valor normal es de 35 a 40 mmHg) comienza de inmediato a incrementar el flujo sanguíneo que recibe. Esto no deja de ser una suerte, pues el funcionamiento cerebral sufre una perturbación a valores no mucho menores de la Po₂, especialmente si llega a menos de 20 mmHg. A estos niveles tan bajos puede aparecer incluso un coma.⁴³⁻⁴⁴

Los hallazgos fisiológicos fueron confirmados en gran medida en las ejecuciones por ahorcamiento. La pérdida de conciencia se produjo unos segundos después de la compresión cervical. La actividad cardiovascular se deter-

Notas: ^{IV} William Stokes (1804-1878) fue un médico irlandés. Destacó la importancia del examen clínico para formar diagnósticos y del aprendizaje en sala para los estudiantes de medicina. Tanto la respiración de Cheyne-Stokes como el síndrome de Stokes-Adams llevan su nombre, así como también el signo de Stokes en la enteritis aguda y la ley de Stokes en la parálisis muscular.

^V Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894) fue un fisiólogo y neurólogo mauriciano que, en 1849, describió por primera vez el ahora llamado síndrome de Brown-Séquard.

^{VI} Paul Ehrlich (1854-1915) fue un médico bacteriólogo alemán, ganador del premio Nobel de Medicina en 1908. Halló una cura para la sífilis en 1909 e inventó la técnica precursora para la tinción de Gram. Los métodos que desarrolló para tinturar tejido hicieron posible distinguir entre diferentes tipos de células sanguíneas.

^{VII} Gheorghe Marinescu (1863-1938) fue un neurólogo rumano, fundador de la Escuela Rumana de Neurología.

minó hasta 20 minutos después de la estrangulación.⁴⁵

Pérdida total de conciencia entre los 8 y 18 segundos de interrupción de la circulación cerebral.⁴⁶⁻⁴⁷

En un estudio realizado por R. Rossen en 1943 se informó sobre 126 observaciones realizadas a hombres jóvenes y sanos a los que se les colocó un manguito en el tercio inferior del cuello para estrangularlos. Se produjo una presión de 600 mmHg mediante un inflado rápido del manguito, suponiendo que se producían compresiones de las arterias carótidas comunes y de las arterias vertebrales. No se comprimió la tráquea. El tiempo de compresión fue de 10 segundos en cada caso. Los sujetos, que todavía estaban conscientes, ya no podían realizar ningún movimiento ocular aleatorio después de 5-6 minutos.⁴⁸

Para que el cerebro metabolice la glucosa y las células cerebrales mantengan su actividad es esencial un aporte continuo de oxígeno. La interrupción del flujo sanguíneo priva al tejido cerebral de oxígeno y de glucosa. Para que las células sufran daño o mueran, el cerebro tiene que estar privado de oxígeno durante algunos minutos. La suspensión del flujo de oxígeno (anoxia) durante períodos de aproximadamente 5 a 8 minutos produce daño cerebral irreversible. Si persiste la interrupción del flujo sanguíneo, la hipoxia o anoxia cerebral se convierte en el factor dominante que conduce al daño cerebral permanente y finalmente a la muerte. La capacidad de almacenar oxígeno se agota a los 10 segundos, ya que el metabolismo aeróbico produce 36 moles de ATP por mol de glucosa, y la vía anaeróbica solo 2 moles de ATP. Esto hace que la bomba Na-K que consume del 50% al 95% del ATP producido por la vía aeróbica, deje de funcionar. Hay que recordar que el encéfalo necesita 70 ml/100gr/min de flujo sanguíneo para poder funcionar, con una tensión arterial media promedio de 60 mmHg. Las alteraciones de estos parámetros producen ingreso de Na⁺ y Ca²⁺ a la célula.⁴⁹⁻⁵² La extrema fragilidad de las neuronas a la falta de oxígeno hace a este

proceso irreversible que lleva a la necrosis isquémica del encéfalo y a la muerte.^{53, VIII}

La corteza cerebral utiliza alrededor de 10 veces más sangre que la materia blanca. Si el flujo sanguíneo cae a < 15 mL de sangre/min/100 g de cerebro, el resultado es un daño cerebral irreversible.⁵⁴

El aumento de la demanda de oxígeno puede ser significativo debido al aumento de la liberación de adrenalina. En estado de reposo la adrenalina y la noradrenalina fluyen desde la médula suprarrenal a una tasa de alrededor de 70 ng/min/kg de peso corporal. El nivel sérico de adrenalina es inferior a 100 ng/l en condiciones normales. Los esfuerzos físicos y psíquicos excepcionales, los traumatismos de todo tipo, incluso los estados de asfixia, tienen un efecto considerable sobre el sistema nervioso simpático. Lo mismo se aplica a las situaciones de lucha y estrés y va acompañado de un aumento sustancial de la demanda de oxígeno. Además, hay que tener en cuenta que las altas concentraciones de adrenalina pueden provocar arritmias y un posible paro cardíaco.

Metabolismo cerebral, la glucosa

En 1917, Hans Winterstein^{IX} y Else Hirschberg^X descubrieron la capacidad de aprovechamiento de glucosa por el tejido nervioso.⁵⁵⁻⁵⁶

El consumo continuo de glucosa por el cerebro durante la vida fue demostrado por Harold Himwich y colaboradores en 1939.⁵⁸

La isquemia cerebral causa rápidamente la pérdida de conciencia, bastan pocos segundos, pero no hay daño irreparable hasta que la isquemia no se prolonga por varios minutos.⁵⁸⁻⁶⁰

El cerebro es uno de los órganos del cuerpo que más energía consume. Aunque solo supone el 2% del peso corporal de una persona, consume el 20% de la energía que nuestro cuerpo genera. La glucosa es el principal sustrato para la generación de energía en el cerebro. Los mecanismos metabólicos del tejido cerebral permiten metabolizar la glucosa 10 veces más rápido que el resto de los tejidos. Aunque el tejido del cerebro debe tener un

Notas: ^{VIII} Las cifras clásicas oscilan entre lo instantáneo y los diez minutos. Según Lacassagne tarda entre tres y diez minutos. Taylor, a su vez, opina que cinco minutos de ahorcadura representan el tiempo máximo compatible con un intento de reanimación de la víctima. Bonnet EFP. Medicina Legal. Buenos Aires. López Libreros. 1993. Tomo II, p. 1325.

^{IX} **Hans Winterstein** (1879-1963) fue un médico fisiólogo austroalemán. Cuando los nazis llegaron al poder emigró a Turquía y trabajó en la Universidad de Estambul. Sus investigaciones se centraron en el papel fisiológico del oxígeno y la regulación de la respiración.

^X **Else Mathilde Erna Hirschberg** (1892-1942) murió en el campo de concentración de Auschwitz. Fue una química alemana considerada la primera licenciada en Química por la Universidad de Rostock.

aporte constante de glucosa para funcionar, no puede almacenarla para disponer de una reserva de energía. El metabolismo del cerebro es completamente dependiente de la glucosa, ya que los ácidos grasos no atraviesan la barrera hematoencefálica. Durante momentos de baja glucosa (como el ayuno) el cerebro utilizará principalmente los cuerpos cetónicos como combustible con un menor requerimiento de glucosa. El cerebro no almacena la glucosa en forma de glucógeno como, por ejemplo, el músculo esquelético. Para hacer frente a las grandes demandas de energía del cerebro, la glucosa es transportada por el sistema arterial en forma continua. El tejido cerebral no puede almacenar energía en forma de fosfatos de **alta energía** como lo hacen otras partes del cuerpo. En consecuencia, un cese de la perfusión cerebral que dure 3 a 5 segundos puede resultar en síncope y seguidamente en un paro cardiorrespiratorio si no se restablece la circulación cerebral.⁴³⁻⁴⁴

Se necesitan alrededor de 5,3 mg/min de glucosa cada 100 g de cerebro para el funcionamiento del sistema nervioso central. Las reservas de glucosa y ATP de las neuronas se agotan al cabo de 5 minutos. Las consecuencias son trastornos del potencial eléctrico de membrana, que es esencial para la transmisión de información en el sistema nervioso.⁶¹

Conclusiones

La ahorcadura lleva a la muerte que se produce por la abolición de la perfusión sanguínea del cerebro y el tronco encefálico. La capacidad de almacenar oxígeno se agota a los 10 segundos. El metabolismo aeróbico produce 36 moles de ATP por mol de glucosa, la vía anaeróbica solo 2 ATP, esto produce una falla de la bomba de sodio-potasio, que consume del 50% al 95% del ATP producido por la vía aeróbica. El encéfalo necesita 70 ml/100 gr/min de flujo sanguíneo para poder funcionar, con una Tensión Arterial Media promedio de 60 mmHg. Alteraciones de estos parámetros producen ingreso de Na⁺ y Ca⁺⁺ a la célula, con el consiguiente edema que termina superando la presión sanguínea y determina el cese de la circulación. La extrema fragilidad de las neuronas a la falta de oxígeno hace a este proceso irreversible, que lleva a la necrosis isquémica del encéfalo y la muerte.

Bibliografía

1. Lantz BM, Foerster JM, Link DP, Holcroft JW. Regional distribution of cardiac output: Normal values in man determined by video dilution technique. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;137: 903-7.
2. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev*. 1997;77:731-58.
3. Veenith Ty Menon DK. The cerebral circulation. *Core Topics in Neuroanaesthesia and Neurointensive Care Applied clinical physiology and pharmacology*. Cambridge Cambridge University Press. 2011. Cap. 2.
4. Patel PM, Drummond JC, Lemkul BP. Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetic Drugs, *Miller's anesthesia*. Saunders, Elsevier. 2015. Cap. 8
5. Taylor, Chris *et al*. Applied cerebral physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, Volume 8, Issue 10, 407-412. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2007.08.010>
6. Avitsian R, Schubert A. Anesthetic Considerations for Intraoperative Management of Cerebrovascular Disease in Neurovascular Surgical Procedures. *Anesthesiology Clin*. 2007;25: 441-63. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2007.06.002>
7. Doppenberg EM, Zauner A, Bullock R, Ward JD, Fatouros PP, Young HF. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH and cerebral blood flow-a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol*. 1998;49: 650-4.
8. Zhou H, Saidel GM, LaManna JC. Cerebral blood flow adaptation to chronic hypoxia. *Adv Exp Med Biol*. 2008;614:371-7.
9. Powers WJ, Grubb RL Jr., Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985; 5:600-8.
10. Dahlgren N. Local cerebral blood flow in spontaneously breathing rats subjected to graded isobaric hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34:463-7.
11. Bickler PE, Julian D. Regional cerebral blood Flow and tissue oxygenation during hypocarbia in geese. *Am J Physiol*. 1992;263:R221-5.
12. Ainslie PN, Ogoh S. Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance. *Exp Physiol*. 2010 Feb;95(2):251-62.
13. Onetti Y, Dantas AP, Pérez B, Cugota R, Chamorro A, Planas AM, *et al*. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2015;308(8):H862-H874.
14. Patel PM, Drummond JC, Lemkul BP. Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetic Drugs, *Miller's anesthesia*. Saunders/Elsevier. 2015. 8va edición, cap. 17.
15. Cruz J. Cerebral perfusion pressure and clinical outcome. *J Neurosurg*. 2000; 93:158-9.

16. Feng H, Huang G, Gao L, Tan H, Liao X. Effect of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on outcome prediction of severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol*. 2000;3:226-30.
17. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, Newell DW, Mitchell PH. Relationship of cerebral perfusion pressure levels to outcome in traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:13-6.
18. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, Newell DW, Mitchell PH. The impact of a highly visible display of cerebral perfusion pressure on outcome in individuals with cerebral aneurysms. *Heart Lung*. 2008;37:227-37.
19. Bragin DE, Statom GL, Yonas H, Dai X, Nemoto EM. Critical cerebral perfusion pressure at high intracranial pressure measured by induced cerebrovascular and intracranial pressure reactivity. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2582-90.
20. Wahl M, Schilling L. Regulation of cerebral blood flow: A brief review. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;59:3-10.
21. Ursino M. Mechanisms of cerebral blood flow regulation. *Crit Rev Biomed Eng*. 1991;18:255-88.
22. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in neurological disorders. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87:581-94.
23. Modificado de: Bonnet E. F. P.: *Medicina Legal*. Buenos Aires. López Libreros. 1993. Tomo II. p. 1322.
24. Hofmann, E. *Nouveaux elements de Médecine Légale*. París. Ed. Bailliere. 1881. P. 830.
25. Broudel, P. *La pendaison, la strangulation, la suffocation, la submersion*. París. Ed. Bailière et Fils. 1897, p. 39.
26. Minovici, NS.: *Étude sur la pendaison*. París. Ed. Maloine. 1905. P. 218.
27. Schwarzacher W. Beitrage zum Mechanismus des Erhangungstodes. *Deutsche Zeitschrift für die Gesamte Gerichtliche Medizin*. 1928;11:145-53.
28. Brinkmann B, Koops E, Wischhusen F y Kleiber M. Halskompression und arterielle Obstruktion. *Zeitschrift für Rechtsmedizin*. 1981;87:59-73.
29. Rauschke J. Über den Eintritt der Bewusstlosigkeit bei atypischer Erhangung. *Deutsche Zeitschrift für die Gesamte Gerichtliche Medizin*. 1957;46:206-11.
30. Powers W, Grubb R, Darriet D y Raichle M. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1985;5:600-8.
31. Hering H. Der Sinus caroticus an der Ursprungsstelle der Carotis interna als Ausgangsort eines hemmenden Herzreflexes und eines depressorischen Gefasreflexes. *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 1924;71:701-4.
32. Brinkmann, B. Ersticken. In: Brinkmann, B. and Maeda, B. (eds) *Handbuch gerichtliche Medizin*, Vol. 1, pp. 699-796. Berlin: Springer.
33. Kleemann W, Urban R, Graf U. y Troger HD. Kann ein Griff an den Hals zum reflektorischen Herztod führen? En: Brinkmann B y Puschel K. (eds.). *Ersticken – Fortschritte in der Beweisführung*. Berlin. Springer, pp. 14-20.
34. Franke H y Bracharz H. Zur Klinik, Häufigkeit und Pathogenese des sogenannten hypersensitiven Carotis-sinus-Syndroms. *Ärztliche Wochenschrift*. 1956; 11:306-12.
35. Heidorn G y McNamara A. Effect of carotid sinus stimulation on the electrocardiograms of clinically normal individuals. *Circulation*. 1956;14: 1104-13.
36. Klinker R, Pape HC, Kurtz A. y Silbernagl S. *Physiologie*. Stuttgart. Thieme. Sexta edición, 2010.
37. Jaramillo-Magaña JJ. Metabolismo cerebral. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2013;36(supl. 1):S183-5.
38. Stokes William. *Diseases of the heart and aorta*. 1954.
39. Brown-Séquard CE. "Recherches expérimentales sur les propriétés physiologiques et les usages du rouge et du sang noir et de leurs principaux éléments gazeux, l'oxygène et l'acide carbonique". *Journal de physiologie de l'homme et des animaux*. 1858;1:95-122, 353-67, 729-35.
40. Ehrlich P. "The requirements of the organism for oxygen". En *Collected papers of Paul Ehrlich*. Himmelweit F (ed.). Londres. Elsevier. 1956. Vol. I, pp. 433-96.
41. Marinescu G. *La cellule nerveuse*. Éditions Doin. París. 1909. Vol II, pp. 429-64.
42. Bonnet EFP. *Medicina Legal*. Buenos Aires. López Libreros. 1993. Tomo II. p. 1323
43. Hall John E. Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica*. Barcelona. Elsevier. 2016. Pp. 1921-31.
44. Barret KE, *et al.*. Ganong, *Fisiología Médica*. México. McGraw Gill. 2012. Pp. 606-10.
45. Kalle E. Beobachtungen über den Tod bei Hinrichtungen mit dem Strang. *Deutsche Zeitschrift für die Gesamte Gerichtliche Medizin*. 1933;22:192-203.
46. Sauvageau A, LaHarpe R, King D, *et al.* Agonal sequences in 14 filmed hangings with comments on the role of the type of suspension, ischemic habituation, and ethanol intoxication on the timing of agonal responses. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2011;32:104-7.
47. Safar P y Kochanek P. Cerebral blood flow promotion after prolonged cardiac arrest. *Critical Care Medicine*. 2000;28:3104-6.
48. Rossen R, Kabat H y Anderson J. Acute arrest of cerebral circulation in man. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1943;50:510-28.
49. Ito H, Kanno I. y Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. *Annals of Nuclear Medicine*. 2005;19:65-74.
50. Larsen R. Hirntod, Hirnstoffwechsel. En: Larsen R. (ed.) *Anästhesie*. München. Elsevier. Novena edición, pp. 949-953 y 1140-1141.

51. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. España. Elsevier. 2016. Pp. 1922-31 y 1941-2.
52. McPhee SJ, Ganong WF. Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica, México. Manual moderno. 2007. Pp. 180-5.
53. Rossi A. Hematoma sofocante, su fisiopatología. Revista de la Asociación Médica Argentina. 2019; 132(2):12-4.
54. Powers W, Grubb R, Darriet D y Raichle M. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1985;5:600-8.
55. Winterstein H "Zur Frage der Sauerstoffspeicherung". Zentralblatt für Physiologie. 1906;20:41-4.
56. Winterstein, H. "Der respiratorisch Gaswechsel des isolierten Froschrückenmarkes". Zentralblatt für Physiologie. 1907;21:869-73.
57. Himwich HE. Brain metabolism and cerebral disorders. The Williams & Wilkins Company. Baltimore. 1951. P. 13.
58. Rossen R, Kabat H, Anderson JP. "Acute arrest of cerebral circulation in man", Arch. Neurol. Psychiat. 1943;50:510-634.
59. Weinberger L, Gibbon MH, Gibbon JH. "Temporary arrest of circulation to the central nervous system: physiologic effects". Arch Neurol. Psychiat. 1940; 43:615-34.
60. Weinberger L, Gibbon MH, Gibbon JH. "Temporary arrest of circulation to the central nervous system: pathological effects". Arch Neurol. Psychiat. 1940; 43:961-86.
61. Kuschinsky W. Physiology of cerebral blood flow and metabolism. Arzneimittelforschung. 1991;41:284-8.

Distintas patologías debidas a *Candida albicans* y a *Geotrichum candidum*

Dres Ángel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F. Albónico

Div. Alergia e Inmunología - Hospital de Clínicas - Universidad de Buenos Aires - Sociedad Científica Argentina
Asociación Química Argentina - Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se exponen las diferentes propiedades biológicas de ambos hongos y el papel que ellas juegan en distintas patologías humanas.

Palabras claves. Hongos, hifas, glucoproteínas, microbiota, piel y mucosas.

Different Pathologies Caused by *Candida albicans* and *Geotrichum candidum*

Summary

The different biological properties of both fungi and the role they play in different human pathologies are presented.

Keywords. Fungi, hyphae, glycoproteins, microbiota, skin and mucosa.

Abreviaturas

Ca: *Candida albicans*.

SAP: Aspartil proteinasas (codificadas por 10 genes).

PL: Fosfolipasas.

Gc: *Geotrichum candidum*.

UNP/mL: Unidades de nitrógeno proteico/mL.

SDS-PAGE: Dodecil-sulfato.

SAP: Aspartil proteinasas, codificadas por 10 genes.

PL: Fosfolipasas.

DTT: Dithiothreitol.

SDS-PAGE: Dodecil-sulfato.

BCIP: 5-Br-4-cloro-3-indolil-fosfato.

PRU: Phadebas RAST Units.

DTT: Tubo de drenaje transtimpánico.

PMSF: Fluoruro de fenilmetilsulfonilo.

suero ELISA: Prueba de laboratorio que se usa para detectar anticuerpos en la sangre.

Anti-IgE: Anticuerpo monoclonal.

PRU/ml: Unidad de medida de la inmunoglobulina.

Correspondencia: Dr. Ángel Alonso
Correo electrónico: aalonsomed@gmail.com

Introducción

Landida albicans (Ca) es un hongo diploide en forma de levadura perteneciente a la familia de los *Saccharomycetales*. Es un organismo comensal que forma parte de la microbiota normal de los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, pero al disminuir la inmunidad del portador se hace patógeno y cambia de levadura a hifa filamentosa. Actúa en la digestión de los azúcares, por la fermentación, por ello, su importancia en los diabéticos. Posee 2 familias de enzimas degradativas asociadas con la invasión. Son las aspartil proteinasas (SAP, codificadas por 10 genes) y las fosfolipasas (PL). Las SAP de la pared celular hidrolizan proteínas como colágeno, laminina, fibronectina, mucina, lactoferrina e inmunoglobulinas. Así, evade la respuesta inmune. SAP 1, 2 y 3 son secretadas por levaduras, dañan tejidos e invaden el epitelio oral y la epidermis. SAP 4, 5 y 6, producidas por hifas, provocan infección sistémica. Las fosfolipasas, o PLA, PLB, PLC y PLD, siendo PLB1 necesaria para la virulencia e invasión pues hidroliza las uniones éster de los glicero-fosfolípidos de la membrana celular del hospedero.¹⁻³⁻⁴⁻⁶⁻⁷

Geotrichum candidum (Gc) es un hongo asociado a la piel, mucosas y heces. Es un organismo del suelo, agente de la enfermedad humana geotrichosis, y de la pudrición ácida de cítricos, tomates y zanahorias. Es utilizado en la producción de quesos y yogures. En 2001 se publicó que *G. candidum* podía consumir el policarbonato de los CD y DVD. Se conoce que Ca produce reacciones inmediatas y tardías de hipersensibilidad tanto cutáneas como respiratorias, en personas sensibles a sus antígenos, como en los animales de experimentación. Considerando que Gc es una levadura del mismo orden taxonómico que Ca, y que su patogenia es poco frecuente salvo en inmunocomprometidos, se decidió estudiar sus proteínas y hexosas al igual que su antigenicidad en los humanos, y en los animales de experimentación.

Materiales y métodos

Tanto Ca como Gc fueron identificados por sus colonias y morfologías teñidas con coloración de Gram, y las fermentaciones de la glucosa, maltosa, sacarosa y lactosa. En ambos casos, se preparó un extracto con 10.000 UNP/mL (Unidades de nitrógeno proteico/mL), según Frugoni, para el fraccionamiento por columna de Sephadex G-50, mientras que una dilución 1/10 fue preparada para las testificaciones cutáneas en pacientes con rinitis perenne y asma

bronquial, y para los sujetos sanos que integraron el grupo control.²⁻⁵

Pacientes: 20 varones entre 25 y 48 años, con rinitis perenne y asma bronquial, no fumadores, con antecedentes heredofamiliares de enfermedad respiratoria atópica, que nunca realizaron inmunoterapia específica, y que solo empleaban antihistamínicos por la vía oral y aerosolterapia con salbutamol y beclometasona integraron el grupo experimental, mientras que otros 20 varones entre 22 y 50 años, sin padecimiento respiratorio alguno, no fumadores y sin antecedentes personales o heredofamiliares de enfermedad atópica respiratoria constituyeron el grupo control, a los fines de valorar la hipersensibilidad a las pruebas cutáneas con los antígenos de Ca y Gc, obtenidos por pasajes en columnas de Sephadex G-50 y de DEAE-celulosa, y, de las glucoproteínas antigénicas de ambos hongos.⁸⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²

Testificaciones cutáneas: Los extractos de Ca y de Gc, al igual que las fracciones obtenidas por las columnas de Sephadex y de DEAE-celulosa se esterilizaron por filtros Millipore de 0,22 µ antes de ser utilizadas en las pruebas intradérmicas de 0,02 mL en la piel del brazo, al igual que el habón control positivo de histamina 1/1000 y el habón control negativo de solución fisiológica estéril pH 7,2. Se leyeron a los 20 min., siendo positivo todo eritema-habón de 5 mm o más, en comparación con el habón positivo de histamina y el negativo de solución fisiológica. Se valoraron las reacciones a las 48 h con la producción de una induración propia de las reacciones de tipo tardío.

Inmunizaciones en animales: Conejos albinos adultos fueron inmunizados -por separado- con 0,5 mL del extracto puro de Ca más 0,5 mL del adyuvante de Freund completo, por un lado, y con 0,5 mL del extracto puro de Gc más 0,5 mL del mismo adyuvante, por vía intradérmica en la piel del lomo, por el otro, repartiendo las inoculaciones en habones de 0,20 mL por vez. Luego de 8 semanas de inmunizaciones, se tomó una muestra de sangre de la vena central de la oreja de cada animal, y luego de detectar la presencia de anticuerpos por medio de la técnica de Ouchterlony, se procedió a la sangría de los animales por punción cardíaca bajo anestesia general. Los diferentes inmunoseros obtenidos se guardaron a -20 °C, en recipientes de 5 mL cada uno, debidamente rotulados como Antisuero-anti-Ca y Antisuero-anti-Gc.

Fraccionamiento en columna de Sephadex G-50: Una columna de 480 mm x 10 mm se eluyó con un buffer de ClNa 0,15 M con fosfato a pH 8

y a 4 °C. Un mililitro y medio del extracto puro de Ca (y en otro pasaje con igual volumen de Gc), y, alícuotas de 1,5 mL se obtuvieron, a lo largo de todo el pasaje, y se leyeron por absorbancia a 280 nm de DO en un espectrofotómetro LKB Uvicord. Así se detectaron las proteínas, mientras que las hexosas fueron determinadas por el método del indol usando como solución estándar una mezcla de galactosa-manosa, y lectura en el espectrofotómetro a 470 nm de DO. Como marcadores proteicos se utilizaron: albúmina sérica bovina (66 kDa), ovoalbúmina (45 kDa), tripsinógeno (24 kDa) y lisozima (14,3 kDa).

Fraccionamiento por columna de intercambio iónico: Dos mililitros del primer pico obtenido por Sephadex G-50 (de ambos antígenos) fueron concentrados por preevaporación, dializados contra un buffer de fosfato 0,01 M de pH 8, y pasados luego por una columna de DEAE-celulosa de 380 mm x 25 mm. La elución se realizó con un buffer fosfato desde 0,01 M → 0,2 M y de pH 8 → 6. Los contenidos de proteínas y de hexosas se midieron como se detalló anteriormente.³³

Técnicas inmunológicas: Los extractos de Ca y de Gc, y las fracciones obtenidas por Sephadex y por DEAE-celulosa, fueron testificados frente a un antisuero de conejo anti-Ca y otro anti-Gc, por Ouchterlony y la inmunolectroforesis, para valorar su antigenicidad en los animales y las propiedades de los anticuerpos, empleando los antisueros sin diluir.³⁵ Para la cuantificación de las proteínas se empleó el método de Bradford, con cada extracto y con el pico más significativo de las columnas, empleando como una solución de control a la albúmina sérica bovina.⁹

SDS-PAGE con gelatina: A minigeles de 10 x 10 cm cada uno y un espesor de 1,5 mm de acrilamida al 10%, según Laemmli, le agregamos gelatina al 0,15%. Una vez sembrados, se sometieron a 120 V por 2 horas. Cuando el control de azul de bromofenol llegó al final de la corrida, esta se detuvo, y los geles se lavaron 2 veces en agua destilada con Triton-X-100 al 0,1%, por 15 minutos cada lavado, y se incubaron a 37 °C en un buffer MES (2-(N-morpholino) etanoácido sulfónico a pH 6, en Tris AcH 100 mM a pH 3,5 y en Tris ClH 100 mM a pH 8,5, siempre con dithiothreitol (DTT) al 0,5 mM. La reacción se detuvo y las proteínas se colorearon con azul brillante de Coomassie R-250 en metanol-ácido acético-agua en las proporciones 5:1:5 (v/v/v) a la temperatura ambiente. Luego se decoloraron con metanol al 20% y ácido acético al 10%, y las bandas activas se observan sin color sobre un fondo azul intenso. Luego, los lavados e incubaciones se hicieron con y sin inhibidores de

las actividades proteásicas y gelatinolíticas, que fueron: el E-64 en 100 mM, el TLCK en 0,5 a 1 mM, el TPCK en 0,5 a 2 mM, el PMSF en 2 mM, la leupeptina en 100 mM, la orto-fenantrolinea 1 mM y la pepstatina-A 100 mM. Los marcadores proteicos fueron: la fosfolipasa b (97,4 kDa), la ASB (66 kDa), la ovoalbúmina (45 kDa), la anhidrasa carbónica (29 kDa), el inhibidor de la tripsina (21,5 kDa) y la lisozima (14,4 kDa). Cuando se valoró el efecto inhibidor de la actividad enzimática y gelatinolítica, antes y después de las absorciones, se utilizaron: la alfa-2-macroglobulina (180 kDa), la beta-galactosidasa (120 kDa), la fructosa-6-fosfoquinasa (84 kDa), la piruvatokinasa (66 kDa), la fumarasa (55,3 kDa), la lactato-dehidrogenasa (43,6 kDa) y la triosa-fosfoisomerasa (30 kDa), que actuaron como patrones comparativos para estimar su peso molecular. Para detectar la actividad enzimática se empleó la técnica de J. J. Cazzulo, con un sustrato de 0,3 mM de Bz-Pro-Phe-Arg-pNa (Bz-PFR-pNa). Ninguna muestra corrida en los geles fue reducida o calentada antes de ser sembrada.

Western-blots: Las muestras, tratadas o no con DTT, se corrieron en un gel de poliacrilamida al 10% con dodecil-sulfato (SDS-PAGE), electrotransferidas a membranas de nitrocelulosa, lavadas una hora en un buffer de Tris-solución fisiológica pH 7,6 conteniendo ASB al 2%, y luego, incubadas con los antisueros contra Ca y Gc al 1/250, en el caso de los de conejo, y al 1/10 en los humanos alérgicos. Luego de la incubación nocturna, se lavaron las membranas 3 veces y se incubaron, con una IgG de cabra anti-conejo al 1/3000 conjugada con fosfatasa alcalina -las tratadas con los sueros de conejo-, y con una IgG de conejo anti-IgE humana específica para cadena ε al 1/500 las de los sueros humanos conjugada con fosfatasa alcalina. El revelado se hizo con nitroblue de tetrazolio, y con 5-Br-4-cloro-3-indolilfosfato (BCIP), coloreando las bandas positivas con anticuerpos, y, los anti-anticuerpos marcados.¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁸

Absorciones de los inmunosueros y ELISA: Un mililitro del suero del paciente atópico con sensibilidad a Ca y a Gc fue incubado a 37 °C en un baño de María con un mililitro de extracto de Ca 1/10 durante una hora. Luego se centrifugó a 500 r.p.m. por 5 minutos, y el sobrenadante se trasvasó a un recipiente y se guardó a -20 °C, rotulándose: **sueros A**. Lo mismo se realizó con otro mililitro del suero del mismo paciente, que se incubó con un mililitro del extracto de Gc, durante igual tiempo, con idénticos pasos, rotulándose: **sueros B**. Los **sueros A y B**, fueron testificados por ELISA empleando como antígenos a Ca y a Gc,

por separado, para valorar si la absorción había modificado la cantidad de anticuerpos anti-*Candida* y anti-*Geotrichum* previos. Estos sueros A y B se sometieron al SDS-PAGE y Western-blots para valorar la existencia o no de las bandas detectadas antes de las absorciones respectivas, así como para analizar si la gelatinólisis había inducido cambios o no.¹⁹⁻²²

Radioinmunoensayos: La IgE sérica total se midió con el PRIST (Phadebas, IgE kits, Pharmacia Chemicals, Uppsala, Suecia), en KU/L, mientras que las IgE específicas para *Ca* y *Gc* se midieron por RAST donde se usaron 12,5 mg/mL de cada antígeno por separado, unidos covalentemente a discos de celulosa (Whatman N° 1) con bromuro de cianógeno. Se midieron en unidades RAST de acuerdo a las clases 0, 1, 2, 3 y 4, correspondiendo a 0,35; 0,70; 3,50 y 17 PRU (Phadebas RAST Units) respectivamente.³⁶

Resultados

La columna de Sephadex G-50 de *Ca* reveló un pico proteico a 280 nm de densidad óptica entre los tubos 8 y 11, y 3 de hexosas entre los tubos 30, 44 y 82 a 470 nm de DO. En la columna de DEAE-celulosa, se vieron 4 picos proteicos en los tubos 25, 45, 70 y 90, mientras que se detectaron 5 picos de hexosas 30, 75, 100, 160 y 180, según la variación del buffer desde un pH de 8 hasta 6 y de 0,01 M hasta 0,2 M, que correspondían a 10.000, 6000, 3000, 1500 y 4000 mcg%, respectivamente. La columna de Sephadex G-50 de *Gc* reveló un pico proteico entre los tubos 45 y 55, a 280 nm de DO, y 3 picos de hexosas en los tubos 11, 33 y 55, con 8000, 9.000 y 26.000 mcg% de glúcidos a 470 nm de DO, mientras que la de DEAE-celulosa solo reveló una proteína en el pico 55 y una hexosa en el 33. Las testificaciones cutáneas de los alérgicos revelaron 18/20 positivos con el extracto total de *Ca*, como con sus fracciones 11 y 44 de Sephadex, y las 30, 75 y 180 de DEAE-celulosa. El extracto de *Gc* fue positivo sólo en 7/20, siendo las proteínas 45 y 55 las más notorias de Sephadex, mientras que con DEAE-celulosa solo el pico 55 y la hexosa 33 fueron significativas. Todo el grupo control fue negativo en las pruebas cutáneas con idénticos antígenos, salvo 4 pacientes de este grupo que concurrieron a las 48 h de la inoculación con una reacción local de *Ca* levemente indurada que no superaba los 5 mm.

El SDS-PAGE, los Western-blots y la gelatinólisis revelaron que *Ca* posee su actividad entre los 45 y 66 kDa, siendo proporcional a la cantidad del antígeno; por ejemplo, 1,15, 1,30 y 4,6 mg. La menor actividad se registró en los 32 kDa. Un ensayo preliminar, con el sustrato Bz-Pro-Phe-Arg-pNa,

Ca exhibió una actividad de 2,7 U/min/mg, con una actividad proteásica por la Arg en la posición 1, que sería el sitio de clivaje. La proteólisis de *Ca* se analizó a 3 pHs (3,5; 6 y 8,5) siendo la mayor a pH 6, la menor a pH 8,5 y ninguna a pH 3,5. Los patrones a pH 6 fueron similares con el buffer Tris-AcH 100 mM o el MES 100 mM. En un gel se cargaron 2,3 mg de proteína pura de *Ca*, se sometió a electroforesis y, al detenerla, el gel se cortó en tiras que se incubaron con los inhibidores de las proteasas por 20 h, mientras que otras tiras control no se incubaron. La actividad a pH 6 fue muy sensible al TLCK, como las bandas entre 45 y 66 kDa y también la de 32 kDa. El E64 y el TLCK inhibieron totalmente, pero el TPCK y la leupeptina solo parcialmente, lo que sugiere que posee peptidasas del tipo cisteína. Además, hay una banda de alto peso molecular que no se inhibe por los inhibidores para cisteína, aspártico o metaloproteasas, pero la inhibe TLCK, posiblemente sea una serina similar tripsina. Cuando *Ca* fue separada por SDS-PAGE y transferida a las membranas de nitrocelulosa e incubada con los antisueros específicos de conejo y de humanos alérgicos que revelaron pruebas cutáneas positivas, y reincubados con los anti-anticuerpos respectivos en los Western-blots, las bandas con pesos moleculares aproximados de 180 kDa, 110 kDa, 65 kDa, 45 kDa y 33 kDa, mostraron reactividad positiva, lo que las involucra en la respuesta inmune en los conejos y en los humanos alérgicos. Similar resultado se logró al procesar las muestras con el DTT o sin él. La actividad proteásica y gelatinolítica del *Gc* reveló 6 a 8 bandas entre los 22 y 96 kDa, con una proteólisis a pH 5 y una gelatinólisis muy sensible al TLCK y al PMSF, revelando una actividad de serina-símil-tripsina. En los Western-blots, las bandas de 22 y de 44 kDa reaccionaron con los sueros humanos de atópicos y la anti-IgE. Un suero ELISA positivo $\geq 0,35$ PRU/mL para *Ca* absorbido con *Ca* resulta negativo en otra prueba (suero A), pero si es testificado con *Gc*, revela una positividad de ELISA $\geq 0,40$ PRU/mL. Por el contrario, un suero B, absorbido con *Gc* sigue siendo positivo luego de ser retestificado con *Ca*, suponiendo que comparten algún péptido que desaparece en las absorciones, y que se modifica en las gelatinólisis.²⁰⁻²¹⁻²³⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

Discusión

Los alérgenos poseen enzimas que colaboran en su patología. En los sujetos atópicos estas enzimas juegan un papel activo en la génesis de la inflamación de la mucosa afectada. Históricamente, el ácaro *Dermatophagoides pteronysinus* (Voorhorst, 1964) posee una serina-proteasa entre

los 25 y 30 kDa, que despliega una gran actividad en la mucosa respiratoria, incrementando la permeabilidad vascular, la liberación de citoquinas y la trans migración endotelial de las células inflamatorias. En nuestro caso, *Ca* reveló una gelatinólisis entre los 45 y 66 kDa, con menor actividad en los 32 kDa y siempre a pH 6. Al emplear los inhibidores de las proteasas, se detectó que predominan las cisteína-peptidasas. El Western-blot mostró bandas en 180, 110, 65, 45 y 33 kDa, que no todas pueden ser inhibidas por el TCLK, lo cual reafirma 2 tipos de peptidasas (cisteína y serina). Por su parte, el *Gc* muestra una menor reactividad proteica que *Ca*, en especial a nivel de la DEAE-celulosa, proteólisis y gelatinólisis. Se destaca la riqueza de azúcares en ambos hongos, y las propiedades muy similares reveladas con la DEAE-celulosa. Sin embargo, el Ouchterlony, mostró reactividad cruzada entre los 2 antígenos (*Ca* y *Gc*), en especial, entre las proteínas y azúcares obtenidos por DEAE-celulosa más que por Sephadex. La taxonomía de *Gc* fue controversial a lo largo del tiempo. Algunos lo clasificaron como levadura (Kurtzman y Fell, 1998; Barnett, 2000), y otros como mohó (Wouters, 2002). Todas las especies del género *Gc* son consideradas como mohos filamentosos levaduriformes (Hoog y Smith, 2004), y están dentro del filo *Ascomycota*, que es la división más grande dentro del reino Fungi. Las distintas especies de ascomicetos han sido un problema para los taxónomos, pues la clasificación de los hongos se basa en la reproducción sexual, que es más conservada. Esto dificulta la de los que lo hacen solo de forma asexual. Los ascomicetos tienen una estructura reproductora, el “asca”, que posee forma de saco. Muchos ascomicetos son levaduras, vocablo que designa a los hongos unicelulares que se reproducen asexualmente por gemación o fisión binaria, pero también a hongos con micelio tabicado con ascosporas endógenas cuya reproducción puede ser de 2 tipos: asexual, por esporas exógenas (“conidios” o “conidio-esporas”), y sexual, por esporas endógenas (“ascosporas”). El *Código Internacional de Nomenclatura para algas, hongos y plantas* (Greuter y Rankin Rodríguez, 2012), permite dar nombres separados para las formas asexuales (anamorfos) y las sexuales (teleomorfos), llamando “holomorfo” al hongo completo, incluyendo todas las formas anamorfos y teleomorfos. Las cepas de *Gc* poseen leve actividad proteolítica extracelular, pero unas pocas tienen más actividad proteolítica (Guéguen y Lenoir, 1976), especialmente las de origen quesero (Boutrou, 2006b), cuya actividad intracelular (Guéguen y Lenoir, 1976; Litthauer, 1996), sería similar a la de la quimi tripsina, situación que no se observa con *Ca*, y, que avala nuestros hallazgos.³⁴⁻³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰

Bibliografía

- Alonso A, Scavini LM, Pionetti CH, Mouchián K, Rodríguez SM: Immunochemical properties of soluble fractions of *Candida albicans*. *Medicina*. 1981;41:579-86.
- American Thoracic Society. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1962;85:762.
- Aoki Y, Nakayoshi H. Studies on the immunologically active substances in fungi. 2. On the immunologic activity especially skin test activity of *Candida* antigens. *Jap. J. Allerg.* 1968;17:48.
- Aoki Y, Nakayoshi H, Asaka S. Studies on the substances for skin test activity. Japan, 1990, 32, 47.
- Dische Z. En *Methods of Biochemical Analysis*. Ed. By D. Glick Vol. 2, p. 313.
- Edge G, Pepys J. Antibodies in different immunoglobulin classes to *Candida albicans* in allergic respiratory disease. *Clin. Allergy*. 1980;10:47.
- Gaines JD. Diagnosis of deep infection with *Candida*. *Arch Int. Med.* 1976;132:699.
- Hurtrel B. Delayed-type hypersensitivity reactions to *Candida albicans* in mice. *Ann. Immunol.* 1978;129:653.
- Iammarino RM. Immunoelectrophoresis adapted for the clinical laboratory. *Clin. Biochem.* 1969;2:447.
- Itkin IH, Dennis M. Bronchial hypersensitivity to extract of *Candida albicans*. *J. Allerg.* 1966;37:187.
- Kabe J, Aoki Y, Ishizaka T, Nakazawa H, Tomaru M. Antigenicity of the fractions of *Candida albicans*. 1. The skin and the bronchial reactivity in man. *Jap. J. Allergy*. 1970;19:91.
- Kabe J, Aoki Y, Miyamoto T. Antigenicity of fractions from extracts of *Candida albicans*. *J. Allergy*. 1971;47:59.
- Lim CS-Y, Rosli R, Seow HF, Chong PP. *Candida* and invasive candidiasis: back to basics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(1):21-31.
- Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67(3):400-28.
- Chaffin WL. *Candida albicans* cell wall proteins. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008;72(3):495-544.
- Blanco MT, Sacristán B, Lucio L, Blanco J, Pérez-Giraldo C, Gómez-García AC. Cell surface hydrophobicity as an indicator of other virulence factors in *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol.* 2010;27(4):195-9.
- Zhu W, Filler SG.: Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2010;12(3):273-82.
- Henriques M, Azeredo J, Oliveira R. *Candida* species adhesion to oral epithelium: factors involved and experimental methodology used. *Crit Rev Microbiol.* 2006;32(4):217-26.
- Tronchin G, Pihet M, Lopes-Bezerra LM, Bouchara J-P. Adherence mechanisms in human pathogenic fungi. *Med Mycol.* 2008;46(8):749-72.
- Huang G. Regulation of phenotypic transitions in the fungal pathogen *Candida albicans*. *Virulence* [Internet]. 2012;3(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22546903>

21. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. Trends Microbiol. 2001;9(7):327-35.
22. van Burik JA, Magee PT. Aspects of fungal pathogenesis in humans. Annu Rev Microbiol. 2001;55:743-72.
23. Jacobsen ID, Wilson D, Wächter B, Brunke S, Naglik JR, Hube B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(1):85-93.
24. Monod M, Borg-von ZM. Secreted aspartic proteases as virulence factors of *Candida* species. Biol Chem. 2002;383(7-8):1087-93.
25. Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. Acta Biochim Pol. 2009;56(2):211-24.
26. Naglik J, Albrecht A, Bader O, Hube B. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. Cell Microbiol. 2004;6(10):915-26.
27. Pukkila-Worley R, Peleg AY, Tampakakis E, Mylonakis E. *Candida albicans* hyphal formation and virulence assessed using a *Caenorhabditis elegans* infection model. Eukaryotic Cell. 2009;8(11):1750-8.
28. Almeida RS, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* iron acquisition within the host. FEMS Yeast Res. 2009;9(7):1000-12.
29. Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D. Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. Eukaryotic Cell. 2011;10(9):1173-82.
30. Jayatilake JAMS, Tilakaratne WM, Panagoda GJ. Candidal onychomycosis: a mini-review. Mycopathologia. 2009;168(4):165-73.
31. Kumamoto CA, Vences MD. Alternative *Candida albicans* lifestyles: growth on surfaces. Annu. Rev Microbiol. 2005;59:113-33.
32. Kruppa M. Quorum sensing and *Candida albicans*. Mycoses. 2009;52(1):1-10.
33. Leach AA, O'Shea PC. The determination of protein molecular weights of up to 225,000 by gel filtration on a simple column of Sephadex G-200 at 25° and 40°. J Chromatog. 1965;17:245.
34. Negroni P, Negroni R. Micosis cutáneas y viscerales. López Lib., Bs. As., 7° ed. 194, 1980.
35. Ouchterlony O.: Diffusion in gel methods for immunological analysis. Progr. Allergy. 1958;5:1.
36. Salmon SE, Mackey G, Fudenberg H. Sandwich solid phase radio-immunoassay for the quantitative determination of human globulins. J Immunol. 1969;103:129.
37. Solari M.A. *Candida albicans*: su incidencia en alergia clínica. Prensa Med Arg. 1966;53:1320.
38. Pepys J. Immunological mechanisms in allergy to *Candida albicans*. Ann Allergy. 1974;32:279.
39. Kassamali H, Anaissie E. Disseminated *Geotrichum candidum* infection. J. Clin. Microbiology. 1987;25(9):1782-3.
40. González Zamora JA. *Geotrichum candidum* pneumonia in an elderly patient with interstitial lung disease. Infect. Dis. in Clin. Practice. 2017;25(6):24.

Género y riesgo cardiovascular, características de sus variables, revisión técnico científica de un tema de vanguardia

Dres Jorge Andrés Hernández Navas,¹ Juan Sebastián Therán León,² Luis Andrés Dulcey Sarmiento,³ Jaime Alberto Gómez Ayala,⁴ Valentina Ochoa Castellanos,⁵ Valentina Hernández Navas⁶

¹ Facultad de medicina. Médico Interno, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Facultad de medicina. Residente de medicina familiar. Universidad de Santander, Bucaramanga.

³ Médico especialista en Medicina Interna. Universidad de Mérida, Venezuela. Fellowship in Angiology and vascular Medicine European Independent Foundation.

⁴ Facultad de medicina. Médico especialista en medicina interna. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁵ Estudiante de pregrado de fonoaudiología, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁶ Facultad de odontología. Estudiante de pregrado. Universidad Santo Tomás, Bucaramanga, Colombia.

Resumen

A pesar de un creciente cuerpo de evidencia, las distintas contribuciones del sexo biológico y la dimensión sociocultural del género a las manifestaciones y resultados de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca siguen siendo desconocidas. Es necesario dilucidar el entrelazamiento de las diferencias basadas en el sexo en los mecanismos genéticos y hormonales con la dimensión compleja del género y sus diferentes componentes y determinantes, que dan como resultado diferentes fenotipos de enfermedades

en mujeres y hombres. El aumento de la conciencia de los efectos del género ha dado lugar a esfuerzos para medir el género en estudios clínicos retrospectivos y prospectivos y el desarrollo de puntajes de género. Sin embargo, los efectos sinérgicos u opuestos del sexo y el género sobre las características cardiovasculares y sobre los mecanismos de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca aún no se han descrito sistemáticamente. En esta revisión, resumimos la evidencia contemporánea sobre los distintos efectos del sexo y el género, así como de sus interacciones sobre la enfermedad cardiovascular, analizando cómo influyen favorable o desfavorablemente en la patogenia, las manifestaciones clínicas y las respuestas al tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Aún faltan consideraciones específicas de los factores relacionados con el sexo y el género en la disforia de género o en las interacciones corazón-cerebro y su asociación con la enfermedad cardiovascular.

Correspondencia: Dr. Jorge Andrés Hernández Navas
Correo electrónico: jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Palabras claves. Biología cardiovascular, enfermedades cardiovasculares, salud pública.

Gender and Cardiovascular Risk, Characteristics of its Variables, a Technical-scientific Review of a Cutting-edge Topic

Summary

Despite a growing body of evidence, the distinct contributions of biological sex and the sociocultural dimension of gender to the manifestations and outcomes of ischemic heart disease and heart failure remain unknown. There is a need to elucidate the interplay of sex differences in genetic and hormonal mechanisms with the complex dimension of gender and its different components and determinants that result in different disease phenotypes in women and men. Increasing awareness of the impact of gender has led to efforts to measure gender in retrospective and prospective clinical studies and to the development of gender scores. However, the synergistic or opposing effects of sex and gender on cardiovascular characteristics and mechanisms of ischemic heart disease and heart failure have not yet been systematically described. In this review, we summarize the current evidence on the different effects of sex and gender and their interactions on cardiovascular disease, and analyse how they favorably or unfavorably influence the pathogenesis, clinical manifestations and response to treatment in patients with ischemic heart disease or heart failure. Specific considerations of sex and gender-related factors in gender dysphoria or heart-brain interactions and their association with cardiovascular disease are still lacking.

Keywords. Cardiovascular biology, cardiovascular disease, public health.

Abreviaturas

CI: Cardiopatía isquémica.

IC: Insuficiencia cardíaca.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EAC: Enfermedad arterial coronaria.

GWAS: Asociación del genoma completo.

CAD: Enfermedad arterial coronaria, Variables relacionadas con el sexo y el género sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

MACE: Eventos adversos.

SCA: Síndrome coronario agudo.

CI: Comunicación interauricular.

IC: Insuficiencia cardíaca.

MINOCA: Infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de rango medio (HFmrEF) o conservada (HFpEF).

Introducción

El término “medicina de género” se introdujo por primera vez a fines de la década de 1990.¹ La medicina de género es el estudio de cómo las enfermedades difieren entre hombres y mujeres en términos de prevención, manifestaciones clínicas, enfoques diagnósticos y terapéuticos, pronóstico, efectos psicosociales e interacciones con el sistema de atención médica. La Organización Mundial de la Salud define la medicina de género como el estudio de cómo las diferencias socioculturales (basadas en el género) y biológicas (basadas en el sexo) influyen en la salud de un individuo.^{2,3} Las diferencias biológicas entre hembras y machos comprenden diferencias genéticas y diferencias en el estado hormonal. Por el contrario, el género sociocultural se refiere a normas construidas socialmente que imponen y determinan roles, relaciones y poder posicional para los individuos en una sociedad y un tiempo específicos.⁴ Las diferencias biológicas entre mujeres y hombres fueron el foco de la Organización para el Estudio de las Diferencias Sexuales, fundada en 2006 en los EE.UU. La Sociedad Internacional de Medicina de Género, fundada en 2007 por Vera Regitz-Zagrosek y colegas en Berlín, Alemania, se centró en la integración del sexo biológico y el género sociocultural⁵ sobre la base del concepto de que el sexo y el género existen juntos en un individuo e interactúan estrechamente.⁶ Los fundadores de la Sociedad Internacional para la Medicina de Género utilizaron la medicina de género como sinónimo de medicina sensible al sexo y sensible al género, que comprende aspectos tanto biológicos como socioculturales. Este concepto también es compartido por el proyecto “Gendered Innovations” implementado por Londa Schiebinger en la Universidad de Stanford, EE.UU., así como por la Oficina Canadiense para la Salud de la Mujer.⁷⁻¹⁰ Ambas organizaciones proporcionaron definiciones y contribuyeron sustancialmente a una mejor comprensión de los roles del sexo biológico y el género sociocultural en la salud y la enfermedad. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos y acuerdos, el conocimiento de cómo el sexo biológico y el género sociocultural modifican los fenotipos de las enfermedades aún es limitado. En particular, tenemos una comprensión muy limitada del concepto de que el sexo y el género pueden ejercer efectos opuestos en los resultados de la enfermedad. Este efecto

contrario puede atribuirse, al menos en parte, a la complejidad y multidimensionalidad del sexo y el género, así como a la falta de investigaciones específicas sobre su interacción. De hecho, el sexo y el género se superponen, interactúan, influyen e incluso se oponen de forma dinámica. Sin embargo, la investigación en el campo de la medicina de género ha sido criticada por la falta de definiciones claras de sexo y género y el uso arbitrario de ambos términos, lo que limita su aplicación.¹¹ En esta revisión, nuestro objetivo es proporcionar definiciones claras y ejemplos de mecanismos relacionados con el sexo y el género en la salud y la enfermedad. Además, es importante analizar la contribución de cada una de estas dos dimensiones y sus componentes, para diseccionar los mecanismos y causalidades de las enfermedades, algo fundamental para avanzar en la investigación en medicina de género. Por lo tanto, discutimos los distintos efectos de los mecanismos relacionados con el sexo y el género en la cardiopatía isquémica (CI) y la insuficiencia cardíaca (IC) al describir los mecanismos puramente dependientes del sexo, los efectos del género y su efecto combinado en el manejo de la enfermedad, factores de riesgo y fenotipos. Finalmente, destacamos áreas actualmente inexploradas de interacción entre sexo y género, como la enfermedad cardiovascular (ECV) en personas con disforia de género.

Cuadro 1. Términos comunes utilizados en medicina de género

Sexo biológico

Cualquiera de las dos categorías principales (masculino y femenino) en las que se clasifican los seres humanos y la mayoría de las demás especies en función de sus funciones reproductivas, cromosomas sexuales, hormonas sexuales, gónadas y genitales.

Intersexual

Describe a los individuos que nacen con características sexuales biológicas, incluidos los patrones cromosómicos, las gónadas o los genitales, que no se ajustan a las nociones binarias típicas de cuerpos masculinos o femeninos.

Género

Se refiere a los roles, comportamientos, expresiones e identidades socialmente construidos de niñas, niños, mujeres, hombres y personas de género

diverso. El género no es binario ni fijo. El género tiene cuatro dimensiones.

Roles de género

Normas de comportamiento que una sociedad o cultura designa como típicamente masculinas o femeninas.

Identidad de género

El sentido interno de sí mismo de una persona como mujer, hombre o como un género diverso.

Relaciones de género

Se refieren a cómo interactuamos o somos tratados por personas en el mundo que nos rodea sobre la base de nuestro género adscrito.

Género institucionalizado

Refleja la distribución del poder entre géneros en las instituciones políticas, educativas y sociales de la sociedad.

Cisgénero

Se refiere a las personas cuya identidad de género corresponde al sexo que les fue asignado al nacer.

Disforia de género

El sentimiento de incomodidad o angustia que ocurre cuando la identidad de género difiere del sexo biológico.

Transgénero

Describe a las personas con una identidad de género que no coincide con el sexo que se les asignó al nacer.

Terapia hormonal cruzada o terapia hormonal de afirmación de género

Terapia hormonal que involucra la administración de hormonas sexuales y otros medicamentos hormonales en personas transgénero o de género no conforme con el fin de alinear más estrechamente sus características sexuales secundarias con su identidad de género.

Sexo biológico en ECV

Clasificación del sexo

En la mayoría de los estudios experimentales, el sexo se define mediante un enfoque estático y binario que se basa en genes, hormonas y órga-

nos reproductivos. En los sistemas de cultivo celular, la derivación de células de un organismo femenino o masculino o la presencia de cromosomas sexuales es decisiva para la definición de sexo. En modelos animales, los tres criterios se pueden utilizar para categorizar el sexo según el sistema binario y para excluir animales que no encajan en este sistema. En los seres humanos, sin embargo, la comprensión binaria del sexo biológico (femenino o masculino) es limitada porque los diversos grados de expresión de los genes y las hormonas que causan los fenotipos intersexuales pueden provocar un desacuerdo entre las diferentes categorizaciones (es decir, entre los cromosomas sexuales, las hormonas y los órganos genitales al nacer). Esta limitación condujo a la inclusión de una categoría “diversa” en los certificados de nacimiento alemanes. Por lo general, la categoría “diversa” aún no se ha utilizado en estudios clínicos porque el número de personas intersexuales es bajo (< 1% de la población), la información suele ser difícil de evaluar y la investigación adecuada requeriría estudios específicos. La intersexualidad debe distinguirse claramente de la disforia de género o transgénero.

Por lo tanto, actualmente se mantiene una clasificación binaria del sexo biológico, independiente del género, en la investigación cardiovascular experimental y clínica, aunque la evidencia sólida indica que esta conceptualización es imperfecta y solo puede ser un indicador de una realidad biológica más matizada. Sin embargo, incluir una definición binaria de sexo tiene claras ventajas sobre las investigaciones ciegas al sexo que aún existen.¹² Los futuros enfoques mejorados deberían aspirar a incluir información sobre los modificadores del estado sexual, como las variantes de los cromosomas sexuales en las células, el estado hormonal de las células, los modelos animales o humanos, y las condiciones ambientales.¹³ También se deben hacer esfuerzos para separar los efectos del sexo y el género, por ejemplo, excluyendo los efectos del género cuando se analiza el sexo.

Determinantes genéticos específicos del sexo de los fenotipos cardiovasculares

Los mecanismos genéticos son una vía de enfermedad puramente biológica en las ECV, independientemente del género. Los estudios han destacado el papel del cromosoma X en los efectos específicos del sexo en la ECV humana.^{13,14} Además, utilizando datos del Biobanco del Reino Unido, los investigadores han evaluado el grado en que los antecedentes genéticos contribuyen a

las diferencias específicas de sexo en una gran cantidad de rasgos que están parcialmente asociados con el riesgo de ECV.¹⁵ Aproximadamente el 50% de los rasgos binarios tenían diferencias significativas en la heredabilidad genética entre los sexos, lo que indica la presencia de variantes genéticas y arquitectura genética subyacentes específicas del sexo. La mayoría de los marcadores específicos de sexo se ubicaron en autosomas. Este estudio es un paso importante hacia la inclusión de marcadores genéticos específicos del sexo en la investigación para comprender la susceptibilidad a enfermedades en enfermedades humanas.^{15,16} De acuerdo con estos resultados, se han informado mecanismos genéticos ligados al sexo que podrían influir en la propensión sesgada por el sexo a la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la fibrilación auricular.^{17,18} De hecho, un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) combinado con metabolómica dirigida identificó una asociación específica del sexo entre la enfermedad arterial coronaria (CAD) y la enzima mitocondrial carbamoyl-fosfato sintetasa 1, lo que sugiere un nuevo objetivo potencial para enfoques de tratamiento específicos del sexo en la CAD.¹⁷ Los mecanismos subyacentes a las diferencias relacionadas con el sexo en la expresión de genes autosómicos no se comprenden por completo, pero podrían explicarse por las diferencias en los niveles de factores de transcripción que resultan de la impronta específica del sexo. En conjunto, estos estudios proporcionan pruebas convincentes de que los mecanismos genéticos resultantes de las diferencias relacionadas con el sexo en los cromosomas conducen a diferencias específicas del sexo en la expresión génica y los fenotipos de ECV.

Esteroides sexuales en ECV

Numerosos estudios han descrito los efectos de las hormonas sexuales en las células cardiovasculares, los órganos y los fenotipos de enfermedades (revisados previamente).¹⁹⁻²¹ Sin embargo, los efectos del entorno físico o socio-cultural, la nutrición o el estrés (es decir, los efectos del género) no siempre fueron excluidos en estos informes. Solo unos pocos estudios que describen los efectos de los esteroides sexuales, como el estradiol y la testosterona, sobre la regulación génica en el tejido adiposo, el transcriptoma hepático y las redes génicas asociadas con la regulación metabólica, inmune y vascular han superado esta limitación al excluir los efectos ambientales.²² Los genes afectados se asociaron con rasgos de enfermedades huma-

nas como CAD, diabetes mellitus y enfermedad inflamatoria intestinal, lo que sugiere que estos rasgos de enfermedades surgen como resultado de mecanismos biológicos. Además, se investigó la asociación entre los niveles de lípidos séricos y los esteroides sexuales en personas transgénero que recibían terapia hormonal cruzada, lo que permitió diferenciar entre los mecanismos relacionados con el sexo y los relacionados con el género.²³ El estudio encontró que las mujeres cisgénero tenían niveles plasmáticos de HDL más altos y niveles plasmáticos de VLDL y LDL más bajos que los hombres cisgénero, que estas diferencias relacionadas con el sexo no eran evidentes en los niños prepúberes y que se produjo un aumento significativo en los niveles de HDL en mujeres trans. Al nacer (hombres asignados) que reciben terapia hormonal cruzada, lo que indica que las hormonas sexuales, y no el género, regulan el metabolismo de los lípidos in vivo.²³ Estos datos respaldan aún más la suposición del control hormonal del metabolismo del colesterol, lo que podría contribuir al dimorfismo sexual observado en el riesgo de ECV después de la menarquia.²³

Interacción específica del sexo de genes y hormonas

La creciente evidencia sugiere que las hormonas sexuales tienen diferentes acciones en las células cardiovasculares de mujeres y hombres. En consecuencia, un estudio ex vivo de muestras de miocardio obtenidas de pacientes con estenosis de la válvula aórtica en el momento de la cirugía demostró que una serie de genes en los cardiomiocitos se regulaban de manera específica según el sexo después del tratamiento con estradiol.²⁴ Por ejemplo, MYLIP aumentó con el tratamiento con estradiol en muestras de corazón y cardiomiocitos de hombres, pero no en muestras de mujeres.²⁴ En fibroblastos cardíacos, el tratamiento con estradiol durante 24 h resultó en una regulación negativa significativa en la expresión de colágeno I y III en ratas hembra, mientras que ambos colágenos aumentaron en fibroblastos cardíacos de ratas macho.²⁵ La regulación del colágeno específica del sexo inducida por estradiol también se detectó en fibroblastos cardíacos humanos, lo que indica que esta regulación se conserva en todas las especies.²⁵ En el mismo estudio, la fosforilación específica del sexo en diferentes serinas del receptor de estrógeno α y el receptor de estrógeno β y la unión de estos receptores a diferentes sitios de los promotores de los genes que codifican el colágeno I y el colágeno III causaron una

diferencia relacionada con el sexo en la respuesta fisiológica al estradiol, lo que respalda aún más el concepto de que las hormonas sexuales ejercen diferentes efectos fisiológicos en el sistema cardiovascular masculino y femenino.

Interacciones entre sexo y género en salud y enfermedad a lo largo del ciclo vital

Los cromosomas sexuales y las hormonas sexuales están activos durante todo el ciclo de vida, comenzando en las células germinales y continuando en el embrión, el feto, el niño, el adulto y el individuo anciano y enfermo. Los factores biológicos interactúan con la dimensión sociocultural del género (incluidos los atributos psicológicos, el entorno físico y social y el estilo de vida) en todas las etapas del curso de la vida.

Para lograr este objetivo, varios investigadores han desarrollado instrumentos para medir influencia del género.^{32,33,35-39} Los índices o puntajes de género incorporan los aspectos multidimensionales del género en una sola variable y, por lo tanto, no pueden cubrir toda la complejidad del género. Sin embargo, en estos puntajes se ha integrado una gran cantidad de atributos socioculturales que caracterizan a mujeres y hombres en las sociedades occidentales, y varios puntajes se han validado y aplicado con éxito en estudios clínicos.^{32,37} La primera puntuación de género utilizada en estudios clínicos sobre ECV incorporó más de 50 variables que representaban el género en una única variable continua, con un rango de 0 (género masculino) a 100 (género femenino).^{32,33} La implementación exitosa de esta puntuación de género en el análisis permitió a los investigadores investigar la influencia del género en los criterios de valoración clínicos en > 1000 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en la cohorte GENESIS-PRAXY. El estudio demostró una asociación fuerte e independiente entre el género, los factores de riesgo de ECV y los criterios de valoración clínicos.³³ Los puntajes de género brindan la oportunidad de incluir el género como una variable única y continua en los modelos de regresión logística u otros enfoques estadísticos y, por lo tanto, agregan una dimensión adicional a la clasificación actualmente demasiado simplificada de ser hombre, intersexual o mujer en la investigación clínica.^{37,40,41} Además, la consideración de los efectos individuales relacionados con el género en los puntos finales clínicos permite la identificación de nuevos factores de riesgo de ECV para el diseño de estrategias preventivas individualizadas.³⁹ Hasta la fecha, varios métodos están disponibles (y coexisten) para aplicar de manera

confiable la perspectiva del sexo y el género a los enfoques de investigación prospectivos y retrospectivos.^{35,39,42-44} También existe un acuerdo general de que los individuos masculinos obtienen puntajes más bajos (tienen más características masculinas) en el puntaje de género, mientras que las mujeres obtienen puntajes más altos (tienen más características femeninas), pero ambos sexos tienen rasgos masculinos y femeninos.

Efectos relacionados con el género versus efectos relacionados con el sexo

El estudio GENESIS-PRAXY analizó el efecto de variables relacionadas con el sexo y el género sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) a largo plazo y los eventos adversos mayores (MACE) entre adultos jóvenes con SCA.³⁸ Las mujeres tenían un peor pronóstico en general que los hombres y reportaron peores funciones físicas y mentales. Los factores relacionados con el género, como el puntaje de feminidad, el apoyo social y la responsabilidad del trabajo doméstico, tuvieron una asociación más estrecha con la CVRS que las variables basadas en el sexo.³⁸ En un estudio adicional, los mismos autores demostraron que el sexo biológico femenino reducía el riesgo de MACE en un 50%, mientras que el sexo femenino quintuplicaba el riesgo.³³ La misma puntuación de género, adaptada para el sistema social alemán, se aplicó en el estudio *GendAge* alemán en 1100 personas mayores.⁴⁵ Las diferencias en algunas variables clínicas, como la fuerza de prensión y el síndrome metabólico, se debieron principalmente al sexo biológico, mientras que otras (nivel de presión arterial sistólica, velocidad de la onda del pulso, índice de masa corporal y depresión) podrían atribuirse predominantemente al género. Lo que es más importante, el rendimiento cognitivo se asoció positivamente con el sexo biológico femenino, pero se asoció negativamente con el género femenino: los modelos de regresión múltiple que incluían tanto el género como el sexo como covariables competitivas revelaron un coeficiente de regresión de +2,47 para el sexo biológico y -3,58 para el género para el sexo femenino variable dependiente de rendimiento cognitivo.⁴⁵ Ambos estudios muestran que cada una de estas dos variables influye en los puntos finales clínicos de una manera distinta y, a veces, incluso pueden tener efectos opuestos en los resultados, como se demostró para el rendimiento cognitivo o MACE.

Nuestro grupo aplicó una puntuación de género que se basó en siete elementos socioculturales en la cohorte suiza COGEN de 3000 personas infectadas con SARS-CoV-2.⁴⁶ Encontramos que

los factores biológicos y relacionados con el género contribuyen de manera diferente al curso de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y deberían incluirse en los modelos de predicción de riesgo.⁴⁶ La inclusión de factores relacionados con el género es de especial importancia en la era de la medicina de precisión y la inteligencia artificial porque no lograremos obtener modelos de predicción de riesgo equitativos para todos los individuos sin la consideración de variables relacionadas con el sexo y el género.⁴⁷

En conjunto, estos estudios, realizados en diferentes sociedades, indican que el género depende del entorno sociocultural de la cohorte y de las variables disponibles para definir el género en esa cohorte específica. Evidencia científica sólida indica que las variables o puntajes relacionados con el género nos permiten caracterizar a las personas más allá del sexo biológico e incluso podrían revelar efectos opuestos del género y el sexo biológico en los resultados clínicos.^{32,33,37-39,45} Aunque la discusión sobre el método más óptimo para medir el género aún está en curso, es evidente que el género debe tenerse en cuenta en los estudios clínicos para comprender mejor el desarrollo de enfermedades humanas.

Influencia combinada del sexo y el género en las ECV

Cuidado de la salud cardiovascular

Los sistemas de salud occidentales con frecuencia descuidan los determinantes socioculturales de la salud (DSCS) en las ECV.⁴⁸ Factores socioculturales como el bajo nivel socioeconómico, la educación formal limitada, los niveles de estrés, la baja alfabetización en salud y el acceso limitado a la atención médica de alta calidad, algunos de los cuales están sobrerrepresentados en mujeres y son característicos del género femenino, son factores de confusión importantes cuando se comparan grupos con ECV.⁴⁸ Los bajos niveles de ingresos y apoyo social, así como la falta de diversidad entre los médicos de cardiología y dentro de las cohortes de ensayos clínicos, también contribuyen a las desigualdades en la atención médica de las ECV.⁴⁹ En nuestro estudio, la vejez, el nivel socioeconómico bajo y la escasa alfabetización en salud se correlacionaron con una subestimación del propio riesgo de ECV, así como con malos resultados para las mujeres.⁵⁰ Estos datos enfatizan la importancia de desarrollar conceptos específicos de género en la implementación de DSCS para el manejo del paciente.⁴⁸

Ejemplos de efectos específicos de género en la atención médica de las ECV incluyen retrasos persistentes en el tratamiento observados en mujeres con SCA, así como diagnósticos y tratamientos insuficientes de mujeres con ECV.⁵⁰ Un análisis nacional de 450.000 pacientes con ECV en Suiza demostró que las mujeres tenían menos probabilidades de ser admitidas en una unidad de cuidados intensivos que los hombres de la misma edad, a pesar de tener una enfermedad similar o más grave.⁵⁰ Aunque estas disparidades relacionadas con el género en el cuidado de la salud de las ECV se conocen desde hace décadas, permanecen esencialmente sin cambios en la medicina contemporánea y tienen un efecto desventajoso para las mujeres.⁵⁰ El desarrollo de centros cardíacos específicamente para mujeres podría ayudar a mejorar esta situación, porque estas instituciones podrían implementar conceptos sensibles al género para contrarrestar la desventaja femenina en DSCS en medicina cardiovascular.⁵⁰

Factores de riesgo y prevención

La mayor parte de las manifestaciones y eventos clínicos en pacientes con EAC se debe a la EAC obstructiva, que es causada principalmente por aterosclerosis y representa el 90-95% de los casos clínicos de SCA.⁴⁸⁻⁵⁰ La alta tasa de EAC obstructiva se debe en parte a una mayor acumulación de factores de riesgo ateroscleróticos en hombres que en mujeres.⁴⁵⁻⁵⁰ Además, el sexo masculino es un factor de riesgo cardiovascular más fuerte que el tabaquismo, la diabetes, los niveles elevados de lípidos plasmáticos o la hipertensión arterial.^{49,50} Sin embargo, un plan de manejo preventivo más estricto en hombres que en mujeres desde fines de la década de 1990, que incluye la prescripción de los medicamentos indicados y el control de los factores de riesgo, ha puesto a las mujeres en mayor riesgo de ECV.⁵⁰ Las mujeres aún reciben menos terapia para sus factores de riesgo de ECV que los hombres y su protección cardiovascular es incompleta.⁵⁰ Según varios estudios de prevención a gran escala, los factores de riesgo de ECV, en particular la dislipidemia, no se trataron suficientemente en las mujeres. Más de una década después de la publicación de esos estudios, el control inferior de los niveles de colesterol LDL en las mujeres sigue siendo la principal diferencia relacionada con el sexo en el riesgo de ECV modificable, como se documenta en un estudio de atención primaria transversal a gran escala publicado en 2021. También se han descrito situaciones de infratratamiento de las mujeres en el caso de la diabetes,

en particular para la prevención de ECV. Por lo tanto, los hombres parecen tener un mayor riesgo biológico de ECV, pero las mujeres aún reciben menos terapia para sus factores de riesgo de ECV que los hombres, y la prevención de ECV en las mujeres es incompleta.

Durante los últimos 20 años se han identificado varios factores de riesgo de ECV específicos de las mujeres; sin embargo, aunque algunas de estas variables han sido mencionadas en guías recientes, estos factores de riesgo aún no se han incorporado en las calculadoras de riesgo de ECV más utilizadas. Los factores de riesgo de ECV específicos de la mujer incluyen complicaciones del embarazo, terapia contra el cáncer de mama, enfermedades autoinmunes y reumáticas, depresión y estrés relacionado con el hogar. En varios estudios ha quedado demostrada la relación entre los factores reproductivos y la ECV incidente, incluso en un análisis de 2018 del Biobanco del Reino Unido que muestra que la menarquia temprana, la menopausia temprana, la edad más temprana en el primer embarazo y los antecedentes de aborto espontáneo, muerte fetal o histerectomía estuvieron asociados con un mayor riesgo de ECV más adelante en la vida, cada uno de ellos de forma independiente. Finalmente, el mayor riesgo relativo de ECV en mujeres con diabetes no se aborda adecuadamente en las guías más recientes.

Enfermedad isquémica del corazón

Las particularidades de la CI y la IC en mujeres fueron descritas en 2021 por *The Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission*¹¹ y, por tanto, no se revisarán aquí. En cambio, esta sección se enfoca en dilucidar los mecanismos relacionados con el sexo y el género en estas condiciones. La observación de que la cardiopatía isquémica (y su manifestación más conocida, la EAC) se produce de 6 a 8 años antes en los hombres que en las mujeres podría apuntar a factores biológicos que impulsan estas diferencias, como una aterosclerosis más temprana en los hombres debido a diferencias en el metabolismo de los lípidos o en las respuestas inmunitarias. Sin embargo, las diferencias socioculturales entre hombres y mujeres también podrían influir en la epidemiología y manifestación de la EAC, dado que los factores del estilo de vida y el estrés mental son modificadores bien conocidos del riesgo cardiovascular. El infratratamiento y la mayor mortalidad en mujeres con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable se han descrito repetidamente durante los últimos 20 años.

A pesar de la creciente concienciación sobre las desigualdades de género en el tratamiento de los pacientes con SCA en Europa, un estudio publicado en 2022 que utilizó datos a nivel nacional de cuatro países europeos confirmó que las mujeres todavía reciben las terapias recomendadas por las guías con menos frecuencia que los hombres y tienen una mortalidad más alta, que persiste después del ajuste multivariante para los factores de riesgo cardiovascular conocidos, incluida la edad. Los resultados, incluida la mortalidad, son peores entre las mujeres menores de 50 años, que tienen menos probabilidades de tener SCA que los hombres o las mujeres mayores. Aunque estas disparidades se describieron por primera vez hace 20 años en diferentes regiones geográficas, por lo general no han cambiado a lo largo del tiempo. Podemos argumentar que la falta de conocimiento sobre la fisiopatología específica de la mujer podría contribuir a esta falta de reducción de las disparidades relacionadas con el género, dado que las mujeres tienen con mayor frecuencia SCA por causas no ateroscleróticas, lo que está menos estudiado.

A diferencia de la CAD obstructiva, la CI comprende todas las manifestaciones de la enfermedad que surgen de la isquemia miocárdica tanto en mujeres como en hombres, como la disfunción microvascular (un desajuste entre la oferta y la demanda del miocardio) o la isquemia con arterias coronarias no obstructivas (INOCA) y el infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA) resultantes de una EAC no obstructiva, que tiene una mayor prevalencia en mujeres que en hombres. Los pacientes con INOCA informan una mala calidad de vida y síntomas recurrentes de angina, requieren ingresos hospitalarios frecuentes e intervenciones de diagnóstico, y son una carga importante para el sistema de atención médica. Aunque la fisiopatología de la INOCA no se comprende completamente, esta condición se asocia con disfunción endotelial reflejada por alteración de la vasodilatación en respuesta a adenosina, acetilcolina y nitroglicerina que afecta principalmente a la microcirculación y, por lo tanto, tiene una base biológica. En mujeres con MINOCA, las imágenes multimodales con tomografía de coherencia óptica coronaria y resonancia magnética cardíaca identificaron posibles mecanismos de MINOCA en el 84,5% de las pacientes, de las cuales el 75,5% tenía isquemia miocárdica y el 24,5% no tenía isquemia, lo que apunta igualmente a una base biológica para esta afección. Cabe destacar que el estrés percibido también podría contribuir al desarrollo de INOCA. De hecho, el estrés mental es un factor de riesgo de ECV mayor en muje-

res que en hombres, particularmente en mujeres más jóvenes, lo que probablemente se relacione con desencadenantes socioculturales.^{40,50} En resumen, la fisiopatología, presentación y manifestación clínica de la CI difieren entre mujeres y hombres.

Como se discutió anteriormente, el género parece ser más importante que el sexo en la predicción de la CVRS o MACE a largo plazo después de un SCA.^{40,50} Curiosamente, el sexo y el género impulsan los resultados en direcciones opuestas: el sexo biológico femenino muestra una tendencia hacia una mejor supervivencia, mientras que el género femenino se ha asociado con resultados adversos.

Además, las mujeres siguen estando en desventaja en el desarrollo de fármacos porque siguen estando gravemente subrepresentadas en los ensayos clínicos de ECV. Por ejemplo, en estudios sobre la reutilización de la colchicina como tratamiento para la EAC, solo < 20% de los participantes eran mujeres y los autores no discutieron el hallazgo de que la reducción del riesgo fue del 33% en los hombres en comparación con el 1% en las mujeres.⁵⁰ Las mujeres también tienen una desventaja en los resultados de la cirugía cardíaca. Un estudio publicado en 2004 mostró que las mujeres con CAD a menudo tienen peores resultados después de la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria que los hombres, con factores biológicos y socioculturales identificados como causas subyacentes.⁴⁷⁻⁵⁰ La edad, la función física y las complicaciones postoperatorias fueron mediadores clave del exceso de mortalidad de las mujeres después de la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria.^{45,47,50} Los investigadores concluyeron que la función física autoevaluada debe considerarse más seriamente en la evaluación del riesgo preoperatorio, particularmente en mujeres.⁵⁰ En particular, como se describió anteriormente, los estudios han relacionado el peor resultado en las mujeres después de la cirugía cardíaca con interacciones médico-paciente específicas del sexo.⁵⁰

En conclusión, aunque las mujeres desarrollan EAC obstructiva más tarde que los hombres, la subestimación de la fisiopatología de la CI específica de la mujer, incluidos los componentes biológicos y socioculturales, la falta de reconocimiento temprano y la falta de tratamientos específicos para la mujer aumentan el riesgo de ECV en las mujeres. La mayor mortalidad en mujeres jóvenes con CAD que en hombres jóvenes a pesar de su menor carga de factores de riesgo ateroscleróticos refleja una desventaja de las mujeres basada en aspectos conductuales, de tratamiento

o sociales, independientemente de la ventaja del sexo femenino biológico en el riesgo de ECV.

Insuficiencia cardíaca

La IC se clasifica en IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (HFrEF), de rango medio (HFmrEF) o conservada (HFpEF),⁵⁰ y las distribuciones específicas por sexo de estos fenotipos se han revisado previamente.^{48,50}

Las mujeres sin cardiopatía tienen una FEVI más alta que los hombres, siendo el valor de corte más bajo de la normalidad del 61% en mujeres y del 55% en hombres.^{43,45,47,50} Dado que las directrices actuales de la ESC de 2021 no tienen en cuenta estas diferencias relacionadas con el sexo, las mujeres con una FEVI del 55-61% podrían clasificarse erróneamente en el fenotipo de ICfEp (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada); ICfEr (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida); ICfEi (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia).⁴¹⁻⁵⁰ Los corazones de pacientes femeninas con HFpEF son más pequeños y más rígidos que los corazones de pacientes masculinos con HFpEF y desarrollan con mayor frecuencia una remodelación concéntrica.⁴²⁻⁵⁰ En cambio, las mujeres con HFrEF tienen una adaptación más favorable del miocardio a las condiciones de estrés (con menos dilatación ventricular, menos regulación a la baja de los genes codificados mitocondrialmente y menos fibrosis) y tienen un menor riesgo de taquicardia ventricular, muerte súbita cardíaca y fibrilación auricular en comparación con los hombres.⁴³⁻⁵⁰ Por lo tanto, los factores relacionados con el sexo en la fisiopatología de la IC parecen ser más favorables para las mujeres. Sin embargo, las mujeres con IC tenían más probabilidades de tener una CVRS más baja, más síntomas y depresión que los hombres.⁴¹⁻⁵⁰ La base fisiopatológica de esta diferencia relacionada con el género está poco estudiada. No obstante, los resultados clínicos en mujeres con ICfEp o ICfEr siempre han sido mejores en comparación con los de los hombres, incluso antes de que se introdujeran los moduladores neurohormonales más recientes en la terapia de la IC.⁴⁴⁻⁵⁰

Se han observado tendencias a favor de un mejor resultado en mujeres con IC con varios moduladores neurohormonales. Los investigadores de PARAGON-HF demostraron un efecto positivo en los criterios de valoración en mujeres con HFpEF tratadas con sacubitrilo-valsartán, mientras que el compuesto no mejoró los resultados en hombres.⁵⁰ Además, varios estu-

dios retrospectivos que investigaron el efecto de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en los puntos finales de IC informaron tendencias hacia una mejor eficacia de este fármaco en mujeres que en hombres, lo que resultó en mejores resultados en mujeres.^{46,50} Desafortunadamente, a pesar de estas observaciones, faltan estudios mecánicos que expliquen estas diferencias relacionadas con el sexo y el género en el tratamiento de la IC. En particular, aunque se ha demostrado que el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2, empagliflozina, reduce el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización en pacientes con HFpEF, las mujeres, que predominantemente tienen HFmrEF o HFpEF, todavía tienen menos opciones de tratamiento que los hombres. Además, la creciente evidencia sugiere que las mujeres con HFrEF tienen más probabilidades de experimentar efectos adversos de los medicamentos para la IC (como la digoxina) que los hombres y su riesgo de sufrir una sobredosis con los medicamentos recomendados por las guías, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores β , es mayor que en los hombres.^{47,50} Esto último indica claramente que las estrategias de tratamiento farmacológico en la IC están menos adaptadas a las mujeres que a los hombres.⁵⁰

En cuanto al tratamiento no farmacológico de la IC, las mujeres responden bien a la terapia de resincronización cardíaca, aparentemente mejor que los hombres, pero reciben menos dispositivos de terapia de resincronización cardíaca.^{32,50} Además, aunque el riesgo de una arritmia potencialmente mortal es menor en las mujeres que en los hombres, es posible que las mujeres aún reciban un tratamiento insuficiente con desfibriladores automáticos implantables porque las recomendaciones para la implantación de estos dispositivos se basan principalmente en datos derivados de poblaciones masculinas. Del mismo modo, las mujeres con IC en etapa terminal se someten a un trasplante de corazón con menos frecuencia que los hombres, aunque obtienen beneficios similares del trasplante de corazón. De hecho, los datos de uno de los centros de trasplante de corazón más grandes de Europa indican que solo el 15,5% de los 698 pacientes con miocardiopatía dilatada que se sometieron a un trasplante de corazón entre 1995 y 2008 eran mujeres 104. En este estudio, las mujeres se clasificaron con mayor frecuencia con IC de clase III-IV de la NYHA y tenían una menor tolerancia al ejercicio, peor función pulmonar y peor función renal que los hombres, pero tenían diabetes con

menos frecuencia. Por lo tanto, las mujeres fueron remitidas con IC más grave, pero con menos contraindicaciones relativas para el trasplante de corazón, como la diabetes. La opción del trasplante cardíaco se planteó con menor intensidad en las mujeres, especialmente en aquellas con comorbilidades.^{44,50} Un informe de 2022 de un centro de trasplante de corazón en el Reino Unido encontró un sesgo de género persistente con respecto a la remisión para el trasplante de corazón y el implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda: las mujeres representaron solo el 32% del total de remisiones y tenían menos probabilidades de recibir un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (13%).^{45,50}

En resumen, a pesar de una biología más favorable, los factores relacionados con el género y el tratamiento perjudican los resultados en mujeres con IC en comparación con los hombres. Solo se han realizado unos pocos estudios mecánicos para las clases de IC que afectan predominantemente a las mujeres, como HFpEF. Las diferencias anatómicas y fisiopatológicas entre mujeres y hombres y entre mujeres y hombres, como los diferentes rangos normales de FEVI y las diferencias en la activación neurohormonal o en los perfiles de síntomas no se consideran suficientemente en la investigación contemporánea y las guías actuales. En consecuencia, las estrategias de tratamiento de la insuficiencia cardíaca están menos adaptadas a las mujeres y existe un sesgo persistente de derivación en contra de las mujeres con respecto a los tratamientos avanzados de la insuficiencia cardíaca.

Conclusiones

La evidencia científica indica que los factores relacionados con el sexo y el género interactúan generando diferencias en los resultados de ECV en mujeres y hombres, e incluso podrían tener efectos opuestos en las manifestaciones clínicas y los resultados. La influencia del sexo biológico en las manifestaciones de ECV favorece con frecuencia a las mujeres, como la protección relativa de la EAC obstructiva en mujeres premenopáusicas o la remodelación ventricular izquierda más favorable observada en mujeres con HFrEF en comparación con los hombres. Por el contrario, los factores relacionados con el género, incluida una mayor prevalencia de ansiedad en mujeres con ECV, una asociación más fuerte entre el estrés mental y las manifestaciones de la enfermedad en las mujeres, una comunicación más deficiente con los representantes de atención de la salud, una falta de con-

sideración de los aspectos específicos del sexo y del género en la investigación médica de la fisiopatología, y la subrepresentación de la población femenina en el desarrollo de fármacos, afectan más negativamente a las mujeres que a los hombres. Por lo tanto, se necesitan con urgencia estudios que investiguen la influencia de las diferencias biológicas y socioculturales entre mujeres y hombres en los resultados de ECV, y que también consideren que estas dos variables podrían conducir a los resultados en direcciones opuestas. Una mayor comprensión de estos factores dará como resultado tratamientos optimizados y una mejor atención médica para todos los pacientes.

Financiación. No se recibió financiación para el desarrollo del presente estudio.

Conflictos de intereses. No se declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Legato MJ. Gender-specific physiology: how real is it? How important is it? *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1997;42:19-29. [PubMed] [Google Scholar].
2. World Health Organization. Gender and Health. https://www.who.int/health-topics/gendertab=tab_1 (2022).
3. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013;51:713-727. DOI: 10.1515/cclm-2012-0849. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
4. Shannon G, *et al.* Gender equality in science, medicine, and global health: where are we at and why does it matter. *Lancet.* 2019;393:560-569. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33135-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
5. International Society of Gender Medicine. Aims of the IGM. <http://www.isogem.eu/IGM/Aims-of-IGM/> (2022).
6. Krieger N. Genders, sexes, and health: what are the connections - and why does it matter? *Int. J. Epidemiol.* 2003;32:652-657. DOI: 10.1093/ije/dyg156. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
7. Canadian Institutes of Health Research. Institute of Gender and Health. <https://cihr-irsc.gc.ca/e/8673.html> (2022).
8. Day S, Mason R, Tannenbaum C, Rochon PA. Essential metrics for assessing sex & gender integration in health research proposals involving human participants. *PLoS One.* 2017;12:e0182812. DOI: 10.1371/journal.pone.0182812. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

9. Schiebinger L, Klinge I. Gendered innovation in health and medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1065:643-654. DOI: [10.1007/978-3-319-77932-4_39](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
10. Tannenbaum C, Ellis RP, Eyssel F, Zou J, Schiebinger L. Sex and gender analysis improves science and engineering. *Nature*. 2019;575:137-146. DOI: [10.1038/s41586-019-1657-6](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. Vogel B, et al. The Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397:2385-2438. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
12. Ramirez FD, et al. Sex bias is increasingly prevalent in preclinical cardiovascular research: implications for translational medicine and health equity for women: a systematic assessment of leading cardiovascular journals over a 10-year period. *Circulation*. 2017;135:625-626. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026668](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
13. Ventura-Clapier R, et al. Sex in basic research: concepts in the cardiovascular field. *Cardiovasc. Res.* 2017;113:711-724. DOI: [10.1093/cvr/cvx066](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
14. König IR, Loley C, Erdmann J, Ziegler A. How to include chromosome X in your genome-wide association study. *Genet. Epidemiol.* 2014;38:97-103. DOI: [10.1002/gepi.21782](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
15. Bernabeu E, et al. Sex differences in genetic architecture in the UK Biobank. *Nat. Genet.* 2021;53:1283-1289. DOI: [10.1038/s41588-021-00912-0](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
16. Barc J, Erdmann J. Sex matters? Sex matters! *Cardiovasc. Res.* 2022;118:e1-e3. DOI: [10.1093/cvr/cvab356](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
17. Hartiala JA, et al. Genome-wide association study and targeted metabolomics identifies sex-specific association of CPS1 with coronary artery disease. *Nat. Commun.* 2016;7:10558. DOI: [10.1038/ncomms10558](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
18. Wren G, Davies W. Sex-linked genetic mechanisms and atrial fibrillation risk. *Eur. J. Med. Genet.* 2022;65:104459. DOI: [10.1016/j.ejmg.2022.104459](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308:1583-1587. DOI: [10.1126/science.1112062](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
20. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2017;97:1-37. DOI: [10.1152/physrev.00021.2015](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
21. Arosio B, et al. Sex differences in cardiovascular diseases: a matter of estrogens, ceramides, and sphingosine 1-phosphate. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. DOI: [10.3390/ijms23074009](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
22. Blencowe M, et al. Relative contributions of sex hormones, sex chromosomes, and gonads to sex differences in tissue gene regulation. *Genome Res.* 2022. DOI: [10.1101/gr.275965.121](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
23. Robinson GA, et al. Sex hormones drive changes in lipoprotein metabolism. *iScience*. 2021;24:103257. DOI: [10.1016/j.isci.2021.103257](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
24. Kararigas G, et al. Transcriptome characterization of estrogen-treated human myocardium identifies myosin regulatory light chain interacting protein as a sex-specific element influencing contractile function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59:410-417. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.09.054](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
25. Dworatzek E, et al. Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17 β -estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors. *Cardiovasc. Res.* 2019;115:315-327. DOI: [10.1093/cvr/cvy185](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
26. Hartman RJG, et al. Intrinsic transcriptomic sex differences in human endothelial cells at birth and in adults are associated with coronary artery disease targets. *Sci. Rep.* 2020;10:12367. DOI: [10.1038/s41598-020-69451-8](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
27. Hartman RJG, et al. Sex-stratified gene regulatory networks reveal female key driver genes of atherosclerosis involved in smooth muscle cell phenotype switching. *Circulation*. 2021; 143:713-726. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051231](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
28. Kararigas G, et al. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodelling under pressure overload. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16:1160-1167. DOI: [10.1002/ehf.171](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
29. Shi W, et al. Cardiac proteomics reveals sex chromosome-dependent differences between males and females that arise prior to gonad formation. *Dev. Cell.* 2021;56:3019-3034 e3017. DOI: [10.1016/j.devcel.2021.09.022](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
30. Phillips SP. Defining and measuring gender: a social determinant of health whose time has come. *Int. J. Equity Health.* 2005;4:11. DOI: [10.1186/1475-2875-4-11](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

31. Johnson JL, Greaves L, Repta R. Better science with sex and gender: facilitating the use of a sex and gender-based analysis in health research. *Int. J. Equity Health*. 2009;8:14. DOI: [10.1186/1475-9276-8-14](https://doi.org/10.1186/1475-9276-8-14). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
32. Pelletier R, Ditto B, Pilote L. A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. *Psychosom. Med.* 2015;77:517-526. DOI: [10.1097/PSY.000000000000186](https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000186). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
33. Pelletier R, *et al.* Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:127-135. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.10.067](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.067). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
34. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & society series on sex and science*. EMBO Rep. 2012;13:596-603. DOI: [10.1038/embor.2012.87](https://doi.org/10.1038/embor.2012.87). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
35. Nauman AT, *et al.* Gender score development in the Berlin Aging Study II: a retrospective approach. *Biol. Sex Differ.* 2021;12:15. DOI: [10.1186/s13293-020-00351-2](https://doi.org/10.1186/s13293-020-00351-2). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
36. Smith PM, Koehoorn M. Measuring gender when you don't have a gender measure: constructing a gender index using survey data. *Int. J. Equity Health*. 2016;15:82. DOI: [10.1186/s12939-016-0370-4](https://doi.org/10.1186/s12939-016-0370-4). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
37. Lacasse A, *et al.* Conducting gender-based analysis of existing databases when self-reported gender data are unavailable: the GENDER Index in a working population. *Can. J. Public Health*. 2020;111:155-168. DOI: [10.17269/s41997-019-00277-2](https://doi.org/10.17269/s41997-019-00277-2). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
38. Leung Yinko SS, *et al.* Health-related quality of life in premature acute coronary syndrome: does patient sex or gender really matter? *J. Am. Heart Assoc.* 2014 DOI: [10.1161/JAHA.114.000901](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000901). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
39. Nielsen MW, *et al.* Gender-related variables for health research. *Biol. Sex Differ.* 2021;12:23. DOI: [10.1186/s13293-021-00366-3](https://doi.org/10.1186/s13293-021-00366-3). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
40. Song MK, Lin FC, Ward SE, Fine JP. Composite variables: when and how. *Nurs. Res.* 2013;62:45-49. DOI: [10.1097/NNR.0b013e3182741948](https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e3182741948). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
41. Glynn RJ, Schneeweiss S, Stürmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006;98:253-259. DOI: [10.1111/j.1742-7843.2006.pto_293.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_293.x). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
42. Azizi Z, *et al.* Sex, gender, and cardiovascular health in Canadian and Austrian populations. *Can. J. Cardiol.* 2021;37:1240-1247. DOI: [10.1016/j.cjca.2021.03.019](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.019). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
43. Raparelli V, *et al.* Identification and inclusion of gender factors in retrospective cohort studies: the GOING-FWD framework. *BMJ Glob. Health*. 2021 DOI: [10.1136/bmjgh-2021-005413](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005413). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
44. Tadiri CP, *et al.* Methods for prospectively incorporating gender into health sciences research. *J. Clin. Epidemiol.* 2021;129:191-197. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.08.018). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
45. Pohrt A, *et al.* Differentiating sex and gender among older men and women. *Psychosom. Med.* 2022;84:339-346. DOI: [10.1097/PSY.0000000000001056](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001056). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
46. Gebhard CE, *et al.* Sex versus gender-related characteristics: which predicts clinical outcomes of acute COVID-19? *Intensive Care Med.* 2022. DOI: [10.1007/s00134-022-06836-5](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06836-5). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
47. Cirillo D, *et al.* Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare. *NPJ Digit. Med.* 2020;3:81. DOI: [10.1038/s41746-020-0288-5](https://doi.org/10.1038/s41746-020-0288-5). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
48. White-Williams C, *et al.* Addressing social determinants of health in the care of patients with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e841-e863. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000767](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000767). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
49. Lindley KJ, *et al.* Socioeconomic determinants of health and cardiovascular outcomes in women: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78:1919-1929. DOI: [10.1016/j.jacc.2021.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.011). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
50. Oertelt-Prigione S, *et al.* Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women—the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med.* 2015;13:52. DOI: [10.1186/s12916-015-0304-9](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0304-9). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

Homenaje póstumo 2024 al Dr. Horacio López: Un pionero de la infectología en la Argentina

Lic Walter Mora

La Asociación Médica Argentina rinde homenaje con profundo respeto y admiración al Dr. Horacio López, que dedicó su vida profesional a la expansión y el desarrollo de la infectología en nuestro país. Fue durante largos años subdirector de nuestra revista científica y un incansable defensor de la excelencia en la atención de la salud. Su legado en la medicina es innegable y perdurable.

Graduado con Diploma de Honor en la Universidad de Buenos Aires y posteriormente doctor en Medicina con una tesis sobresaliente, el Dr. López fue uno de los principales impulsores para establecer la infectología como una especialidad en la Universidad de Buenos Aires. Su compromiso con la educación lo llevó a ocupar varios cargos docentes, entre ellos profesor titular de Enfermedades Infecciosas y profesor emérito de la misma casa de estudios. Durante décadas, compartió generosamente sus conocimientos con estudiantes y profesionales, marcando profundamente a generaciones de médicos que hoy siguen sus pasos.



Dr. Horacio López.

Además de su notable labor académica, el Dr. López fue un visionario en la defensa de la salud pública. Su trabajo en el desarrollo de estrategias para el control de enfermedades infecciosas, que incluye su rol fundamental en la creación del Centro de Enfermedades Infecciosas, Endémicas, Emergentes y Re-emergentes en la UBA, demuestra su dedicación a mejorar la respuesta del sistema de salud ante los desafíos de la medicina moderna.

El Dr. Horacio López será recordado no solo como un médico ejemplar y maestro generoso, sino también como un líder y pionero cuya influencia perdurará en la medicina argentina y en la vida de aquellos que tuvieron el privilegio de aprender de él.

Gracias, Dr. López, por su incansable labor y por dejar un legado que continuará inspirando a muchos.

Incorporación como académico del Dr. Horacio López, junto al Acad. Manuel L. Martí (Academia Nacional de Medicina).



Correspondencia: Lic. Walter Mora
Correo electrónico: walter@ama-med.org.ar

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

1. ENVÍO DE ORIGINALES

*Los trabajos deberán ser remitidos a:
Asociación Médica Argentina (Revista)
Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina*

Los trabajos deben reunir las siguientes condiciones:

- Ser inéditos, no admitiéndose su publicación simultánea en otro medio.
- Mecanografiados en castellano, a doble espacio, papel formato carta, 70 espacios por renglón, 36 renglones por página.
- Cada trabajo debe contar con; Resumen; Summary; Título en inglés; Título corto en castellano; y un E-mail para correspondencia.
- Entregar original, una copia y el CD realizado en cualquier programa de PC. Se recomienda al autor conservar otra copia.
- Páginas numeradas en ángulo superior derecho.
- Sin escrituras ni referencias al dorso.
- Todos los autores deberán ser socios de la A.M.A., y estar al día con las cuotas societarias correspondientes.
- Los originales no se devuelven y quedan en el archivo de la Revista de la A.M.A.
- La primera página de los diferentes trabajos deberá constar de: título en castellano y en inglés; nombre y apellido completos de los autores, con el mayor título académico; centro de realización del trabajo; dirección para la correspondencia.
- Fotografía del autor/autores según corresponda, en alta resolución para ser publicadas en los trabajos.

2. MATERIAL ILUSTRATIVO

- Fotografías: diapositivas (blanco y negro o color), o copias fotográficas de 9 cm por 12 cm (exclusivamente en blanco y negro). Deberán estar numeradas al dorso, con nombre y apellido del primer autor, y con identificación con flecha de la parte superior.
- Figuras y gráficas: en negro, con las mismas características de identificación que para las fotografías.
- Tablas: en hoja aparte, con el título correspondiente. Todo el material antedicho debe numerarse correlativamente de acuerdo con el texto.

3. CITAS BIBLIOGRÁFICAS

Deben numerarse las citas bibliográficas correlativamente de acuerdo con su aparición en el texto, incluyendo las correspondientes al material ilustrativo.

Se debe especificar:

Si es un artículo de una publicación periódica: apellido del autor e iniciales de sus nombres. Si los autores son más de tres, los siguientes se reemplazarán por "et al"; título del trabajo; nombre de la revista o su abreviatura si figura en el Index Medicus; año; volumen, página inicial y final.

Ej: Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000;54:75-81.

Juncos, LI. Reemplazo de volumen en insuficiencia renal aguda.

¿Que es necesario y cuando es suficiente? *Experiencia Médica* 2002;20:22-30.

Si es un libro: Apellido e iniciales del nombre del autor o autores, si son más de tres se reemplazarán por "et al"; Lugar de edición (Ciudad), editorial y año de edición, página citada. En caso de citar un capítulo, se citará primero el autor o autores del capítulo, el nombre del mismo y después la cita del libro que antecede.

Ej: Henrich, WL. Diálisis. México McGraw-Hill Interamericana; 2001. p94

Chamoles N, García Erro, M. Los errores congénitos del metabolismo. En Sica REP, Muchnik S. *Clínica Neurológica*. Buenos Aires : La Prensa Médica; 2003. p 173-202.

4. SECCIONES DE LA REVISTA

1. Editorial: solicitado por el Comité a un experto acerca de temas de interés actual. Extensión máxima: 5 páginas.

2. Artículos originales: presentación de una experiencia científica original, personal o grupal, que ofrezca una contribución al avance de la Medicina. Extensión máxima: 20 páginas. *Deberá constar de los siguientes ítems:* resumen en castellano (hasta 200 palabras); palabras claves (entre 3 y 10); introducción (propósito de la publicación y relación con otros trabajos sobre el tema); material (descripción sucinta del que fue utilizado); metodología (expuesta clara y brevemente para permitir la reproducción del trabajo); resultados; discusión (con sentido crítico); conclusiones; resumen en inglés (hasta 250 palabras); key words (entre 3 y 10) y bibliografía. Se admitirán hasta 6 figuras (entre fotografía y gráficas) y 6 tablas.

3. Actualizaciones: puesta al día sobre determinados temas de interés, expuestos sintéticamente. Extensión máxima: 10 páginas, 4 figuras y 4 tablas. Constará de: resumen en castellano (hasta 150 palabras); descripción y discusión del caso; resumen en inglés (hasta 200 palabras) y bibliografía (no más de 15 citas).

4. Caso clínico: descripción de un caso clínico de no frecuente observación que implique un aporte valioso al conocimiento del tema. Extensión máxima: 10 páginas, 4 figuras y 4 tablas. Constará de: resumen en castellano (hasta 150 palabras); descripción y discusión del caso; resumen en inglés (hasta 200 palabras) y bibliografía (no más de 15 citas).

5. Diagnóstico por imágenes: presentación de un caso problema basado en diagnóstico por imágenes, adjuntando los datos clínicos y métodos auxiliares fundamentales necesarios para llegar al diagnóstico. Cantidad máxima de figuras: 6. La forma de presentación de esta sección quedará a consideración del Comité.

6. Actualización bibliográfica: publicación de resúmenes de trabajos de reciente aparición en publicaciones de reconocido nivel internacional o nacional (a disposición en la Biblioteca de la A.M.A.), seleccionados por el Comité Científico.

7. Educación médica continua: desarrollo de temas clínicos o quirúrgicos a cargo de expertos en cada rama, en forma programada y continua, con enfoque eminentemente práctico.

8. Cartas de lectores: comentarios acerca de artículos publicados. Extensión máxima: 300 palabras, una sola tabla o figura y hasta 6 citas bibliográficas.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos artículos que juzgue inapropiados, así como de proponer o realizar modificaciones cuando lo considere necesario.

Si una palabra debe ser utilizada repetidamente, está permitido su reemplazo por una abreviatura, pero es indispensable su explicación en el texto o en las leyendas de tablas y figuras.

Ejemplo: A.V.E. por accidente vascular encefálico.

La Revista de la Asociación Médica Argentina no se responsabiliza por las opiniones vertidas por el o los autores de los trabajos originales, ni de la pérdida de los originales durante su envío, ni de la exactitud de las referencias bibliográficas.

5. LISTA DE CHEQUEO PARA LOS AUTORES

- Verificar la extensión del título y eliminar las abreviaturas que son estándares.
- Poner el nombre completo de los autores.
- Indicar la afiliación institucional.
- Proveer la información para contactar al autor responsable.
- Mencionar el aporte de becas u otro sostén financiero.
- Comprobar que los resúmenes no excedan las 250 palabras y no tengan citas de referencias, tablas o figuras.
- Verificar que el manuscrito tenga la estructura acorde con las instrucciones.
- Asegurar la claridad y reproductibilidad de los métodos.
- Especificar las consideraciones éticas y los métodos.
- Proveer la información de los fabricantes.
- Presentar correctamente los resultados, evitando reiteraciones en el texto y las tablas.
- Citar las referencias correctamente -incluyendo todos los autores- y verificar que estén bien ubicadas en el texto.
- Poner las tablas en páginas separadas y citarlas en el texto con números arábigos.
- Poner las tablas en páginas separadas y citarlas en el texto con números arábigos.
- Poner las leyendas de las figuras en hojas separadas.
- Verificar la calidad de las figuras, indicar el nombre del autor y el número al dorso, y citarlas en el texto con números arábigos.
- Incluir el formulario de cesión de derechos.
- Incluir el permiso para citas, figuras o tablas tomadas de otra publicación.



Asociación Médica Argentina

Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
+54 11 5276 -1040 - info@ama-med.org.ar - www.ama-med.org.ar



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

