



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Valoración de la troponina T versus hematoxilina-eosina  
para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente  
de miocardio : Morgue Central de Lima, febrero 2013**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Medicina Legal

**AUTOR**

**Mary Jael Lapiz Chuquimbalqui**

LIMA – PERÚ  
2015

## **DEDICATORIA**

A Dios, por brindarme salud para lograr mis objetivos y por  
haberme rodeado de personas maravillosas.

A mi familia, por su infinita comprensión y apoyo en esta  
importante etapa de mi vida.

A mis colegas y amigos de la especialidad, tutores y residentes,  
junto a los cuales hemos compartido gratos momentos.

### **AGRADECIMIENTOS**

Debo agradecer a la División de Tanatología Forense y al Servicio de Patología Forense del Instituto de Medicina Legal, donde se desarrolló el trabajo.

## INDICE

### RESUMEN

- I. INTRODUCCIÓN
- II. PLANTEAMIENTO DE ESTUDIO
- III. MATERIAL Y MÉTODOS
- IV. RESULTADOS
- V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS HALLADOS
- VI. CONCLUSIONES
- VII. RECOMENDACIONES
- VIII. BIBLIOGRAFÍA
- IX. GLOSARIO
- X. ANEXOS

## RESUMEN

La muerte súbita representa dos tercios de las necropsias en medicina forense y las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte. La isquemia miocárdica representa el 13,2 %; cuando esta es precoz, hay un plazo de tiempo corto, posterior al evento isquémico donde el diagnóstico de cambios morfológicos puede no existir o son demasiado sutiles para ser reconocidos. La troponina es un marcador de necrosis miocárdica. **Objetivo:** Valorar el uso del marcador inmunohistoquímico Troponina T (TnT), en el diagnóstico de infarto reciente de miocardio. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de tipo analítico, transversal y prospectivo de las necropsias realizadas en la División de Tanatología Forense. Se tomaron muestras de 40 corazones, procedentes de autopsias, 30 casos sospechosos de muerte súbita por infarto de miocardio, que cumplen con criterios de inclusión establecidos y diez casos *positivos, aquellos* con diagnóstico macroscópico de infarto agudo de miocardio con ruptura cardíaca.

### **Resultados.**

De 40 casos, 34 (85%) correspondió a varones; la edad media fue de 44,1 años, en el grupo de casos sospechosos, la edad promedio en varones fue 43,1 años y la de mujeres fue de 50,5 años, el peso promedio del corazón en varones fue de 407,7g y el de mujeres, de 368,8g; se determinó cardiomegalia en el 93,3% (28) de los casos y en el 100% de los casos positivos de infarto. El índice de masa corporal promedio es el sobrepeso. En el análisis de concordancia entre los resultados de la tinción Troponina T y la tinción Hematoxilina eosina, para los casos sospechosos de infarto de miocardio, se obtiene índice Kappa (0.21), con un p de 0.03 al 95% de IC.

**Conclusiones.** Existe concordancia entre los resultados del marcador cardíaco TnT y la hematoxilina eosina para el diagnóstico de muerte súbita por infarto de miocardio, siendo mayor el valor diagnóstico de TnT.

**Palabras claves:** Inmunohistoquímica, Troponina, infarto de miocardio.

## ABSTRACT

Sudden death accounts for two thirds of the autopsies in forensic medicine and cardiovascular disease is the leading cause of death. Myocardial ischemia is 13,2 %, when it is early, there is a short period of time, after the ischemic event where the diagnosis of morphological changes may not exist or are too subtle to be recognized. **Objective.** To evaluate the use of immunohistochemical marker Troponin T (TnT), in the diagnosis of recent myocardial infarction. **Materials and Methods.** A study analytic, prospective cross the necropsies performed at the Division of Forensic Thanatology, divided into two groups. The *positive control* group were those with macroscopic diagnosis of acute myocardial infarction cardiac rupture. The group *suspected cases*, sudden death and those with suspected myocardial infarction. **Results.** Of 40 cases, 34 (85%) corresponded to males; the average age was 44.1 years in the group of suspected cases, the average age was 43.1 years in men and women was 50.5 years, average heart weight in males was 407,7g and women's, 368,8g; cardiomegaly was determined in 93.3% (28) cases and 100% of positive cases. The average body mass index is overweight. In the analysis of agreement between the results of troponin T staining hematoxylin and eosin staining for suspected cases of myocardial infarction, Kappa index (0.21) is obtained with a p 0.03 95% CI. **Conclusions.** There is agreement between the results of cardiac marker TnT hematoxylin and eosin for the diagnosis of sudden death from myocardial infarction, being higher the diagnostic value of TnT.

**Keywords:** Immunohistochemistry, troponin, myocardial infarction.

## I. INTRODUCCIÓN

La necropsia médico legal tiene repercusión jurídica, social, económica y sanitaria; por ello se requiere cada vez del uso de técnicas más específicas, a fin de garantizar la objetividad y certeza del examen de necropsia; establecer una causa de muerte incorrecta puede generar notables perjuicios como inducir a errores judiciales. La necropsia médico legal en la capital del Perú representa el 10,8 % de las muertes.

El infarto de miocardio está asociado a las muertes de etiología inespecífica y constituyen la principal causa de muerte natural. En la muerte súbita por isquemia miocárdica precoz, hay un plazo de tiempo corto, después de iniciado el evento isquémico donde las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de cambios morfológicos puede no existir o son demasiado sutiles para ser reconocidos.

El objetivo del presente trabajo de investigación es valorar el uso del marcador de alta sensibilidad Troponina T frente a la tinción Hematoxilina eosina, para el diagnóstico de Infarto reciente de miocardio en tejidos cardíacos con signos sospechosos de infarto de miocardio, en particular de los casos que se presentan de forma temprana después de la instalación del evento isquémico o inicio de los síntomas; además se busca caracterizar a los grupos de estudio de casos sospechosos y control positivo de infarto de miocardio y determinar la concordancia entre los resultados del marcador Troponina T y la tinción Hematoxilina Eosina para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio en la Morgue Central de Lima. Se ha llevado a cabo un estudio observacional, transversal, prospectivo y analítico, debido a que estudia las características de dos grupos de casos, sospechosos y control positivo de infarto de miocardio, y plantea asociaciones entre la técnica de inmunohistoquímica Troponina T y la tinción Hematoxilina Eosina.

La aplicación del método inmunohistoquímico para el estudio de muerte súbita por infarto de miocardio, servirá para corroborar y ampliar el estudio de las necropsias, esclarecer diagnósticos inespecíficos y contribuir a la correcta administración de justicia.

El presente trabajo se encuentra estructurado de la siguiente manera: El primer capítulo presenta la introducción, el segundo continúa con el planteamiento del estudio, el tercer capítulo indica el material y métodos, luego se presentan los resultados, para terminar con la discusión de resultados, conclusiones y recomendaciones, se indica la bibliografía, el glosario y se finaliza con los anexos.

## II. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO

### 2.1 Planteamiento del problema: Formulación

Establecer el origen y la causa de la muerte después de practicar la necropsia es una de las grandes responsabilidades del médico forense; que puede convertirse en una de las tareas más arduas del quehacer profesional. Una autopsia técnicamente perfecta es condición necesaria, pero no suficiente, para determinar correctamente la causa y el origen de la muerte; incluso en los grandes centros de patología forense se alcanza un 5% de autopsias blancas, excluido el síndrome de la muerte súbita del lactante; por lo tanto determinar la causa de la muerte súbita, es una tarea compleja, en la que hay una variación considerable en la forma en que se aborda el estudio<sup>1,7</sup>.

Según la OMS, en el año 2012 murieron en el mundo 56 millones de personas; las enfermedades no transmisibles causaron más de 68% de las muertes en el mundo, entre ellas las enfermedades cardiovasculares, las cuales son causa número uno de muerte; ocasionaron 17,5 millones de muertes; de estas, 7,4 millones se atribuyeron a la cardiopatía isquémica, lo que representa el 13,2% del total.<sup>2</sup>

La muerte súbita constituye aproximadamente 2/3 de las autopsias en medicina forense, por lo que el diagnóstico certero de la cardiopatía isquémica y en primer lugar de la isquemia miocárdica aguda es tan importante.

La detección temprana de la isquemia miocárdica aguda / infarto antes de la infiltración de neutrófilos en la autopsia de miocardio plantea un dilema diagnóstico para el patólogo. Los cambios morfológicos pueden ser sutiles o no se identifican en absoluto en la hematoxilina y eosina.<sup>4</sup> El diagnóstico postmortem sobre todo en las primeras horas (c. 6 horas) después de la aparición de infarto de miocardio, representa un reto; el miocardio dañado no muestra cambios morfológicos muy identificables y no puede ser reconocido incluso con la rutina de un examen microscópico histológico<sup>3,5,13</sup>.

En la muerte súbita cardíaca (SCD) por isquemia miocárdica precoz es frecuente la falta de hallazgos morfológicos y las manifestaciones clínicas, por lo que se puede sospechar de casos criminales<sup>6</sup>.

En la Morgue Central de Lima, el año 2012 se realizaron 4525 necropsias médico legales, algunas de las cuales tienen diagnóstico de edema cerebral y/o pulmonar como causa de muerte; sin embargo, no se recomienda utilizar como causas fundamentales de muerte las



que expresan sólo mecanismos fisiopatológicos, como insuficiencia renal, edema pulmonar, insuficiencia hepática, fracaso multiorgánico, etc. Tampoco se recomienda las denominadas causas de muerte inespecíficas y carentes de significado, como paro cardíaco o cardiorrespiratorio, muerte cerebral, etc <sup>1</sup>.

Determinar la causa de muerte es de suma importancia para la investigación médico-legal, por lo que es necesario un estudio post mórtem sistemático y de calidad; sin embargo, la investigación forense varía de unos centros a otros e incluso según el médico forense encargado de hacer la autopsia.

En este trabajo se aplicará la inmunohistoquímica con tinción de Troponina T para el diagnóstico de infarto de miocardio en las muestras de tejido cardíaco de cadáveres con sospecha de infarto de miocardio, a fin de esclarecer y verificar el diagnóstico; puesto que muchos de los cuales tienen diagnóstico macroscópico de edema cerebral y/o pulmonar dada la dificultad de establecer un diagnóstico macroscópico inmediato a la necropsia.

En ese sentido se plantea el siguiente problema de investigación: ¿Cuál es el valor diagnóstico entre la Troponina T versus Hematoxilina-Eosina para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio en la Morgue Central de Lima, Febrero 2013?

## **2.2 Antecedentes del problema**

El planteamiento del origen y la causa de la muerte es una responsabilidad del médico forense, tarea compleja, en la que hay preocupación entre muchos profesionales e instituciones sobre cómo establecer mejor la causa de muerte para lograr cierta uniformidad y disminuyan las decisiones arbitrarias o poco fundamentadas<sup>1</sup>; al respecto, es poco lo que se ha escrito sobre los criterios necesarios para cumplir adecuadamente esta decisión. Se recomienda no utilizar las denominadas causas de muerte inespecíficas y carentes de significado, como parada cardíaca, parada cardiorrespiratoria o muerte cerebral, etc.

La detección temprana de la isquemia miocárdica aguda / infarto antes de la infiltración de neutrófilos en la autopsia de miocardio plantea un dilema diagnóstico para el patólogo<sup>3,4,5</sup>. En un estudio para evaluar los métodos tricrómico de Masson e inmunohistoquímico, desmina y mioglobina, en la detección de isquemia miocárdica aguda / infarto de miocardio en la autopsia, se revisaron los expedientes de autopsia de la New York Harbor Healthcare System y se recuperó 25 casos de infarto reciente de miocardio; tres corazones de muertes no cardíacas fueron utilizados como controles; en el cual la zona que rodea el infarto de

miocardio isquémico y el infarto agudo se detectaron con desmina en 23/25 (92%), y en todos los casos con método tricromático de Masson. No hubo cambios en la tinción tricrómico de Masson o desmina en los tres controles. Desmina y tricrómico de Masson juntos son una herramienta valiosa en la detección post mortem de un infarto de miocardio precoz / isquemia<sup>4</sup>.

En un estudio de 1818 pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo se emplearon doce marcadores biológicos, incluyendo hsTnI (nivel de detección, 3,4 pg / ml) y la cTnI (nivel de detección, de 10 pg / ml) fueron medidos en la admisión y después de 3 y 6 horas; los resultados fueron superiores a los otros biomarcadores de diagnóstico evaluados. Un cambio de serie en hsTnI o cTnI entre los niveles de ingreso y horas después, puede facilitar un diagnóstico precoz del IAM<sup>8</sup>.

En un estudio de 234 necropsias médico legales, se encontró que las elevaciones de los niveles de cTnI en sangre cardiaca y derrame pericárdico se relaciona con la severidad morfológica de daño miocárdico. Estos hallazgos sugieren que la elevación de cTnI y CK-MB en sangre y líquido pericárdico se relacionan con daño miocárdico isquémico, hipóxico y / o citotóxicos, que son característicos de la causa de muerte, aunque el aumento de los niveles después de la muerte dependen del daño miocárdico y el tiempo de la muerte<sup>9</sup>.

En un estudio se usó dos marcadores biológicos inmunohistoquímicos troponina-I (CT-I) y complemento C9 (C9) en un intento por identificar la primera fase de infarto de miocardio, lo cual reveló que la primera fase de infarto de miocardio <6 horas de duración pueden ser detectadas a través de la tinción inmunohistoquímica con CT-I y C9. Las fibras musculares cardíacas isquémicas / infartada en <6 horas se visualizaron en el grupo reducido / ausente CT-I, así como la tinción positiva C9<sup>5</sup>.

El marcador C5b-9 (m) es específico y sensible para la necrosis de las células del miocardio; su valor diagnóstico se vería limitado en la práctica forense, si su inmunohistoquímica de demostración obstaculizara por la putrefacción o la autólisis. En este estudio se demostró mediante inmunohistoquímica con C5b-9 (m) en el tejido necrótico, debido a un infarto a los 11 días de la putrefacción y autólisis inducida experimentalmente, cuando la demostración fiable de infarto de miocardio con hematoxilina-eosina ya no era posible. Bajo las condiciones experimentales de este estudio, no ocurrió falsa tinción inmunohistoquímica positiva<sup>11</sup>.

Los avances en el campo de la inmunohistoquímica (con anticuerpos detectados contra la mioglobina, desmina, fibrinógeno, troponina, complemento C3b o C5b-9), su implantación prácticamente universal en los laboratorios de Patología, así como la posibilidad de obtener anticuerpos frente a una amplia variedad de antígenos han permitido evaluar el potencial de estas técnicas en la detección de la isquemia miocárdica y del infarto de miocardio en fases precoces <sup>10</sup>.

En un estudio se evaluó la inmunohistoquímica del complemento C9 como un método de detección de infarto precoz de miocardio y comparó con un método enzimático histoquímico y la tinción histológica convencional. El método histoquímico indicó necrosis miocárdica en cinco corazones y el método de C9 en siete, todos los cuales tenían evidencia clínica de daño de miocardio. El método histoquímico requiere miocardio fresco, fue difícil de usar y de interpretar. De los 25 corazones con sospecha o confirmación de infarto, 24 fueron teñidas por el método de C9 y 16 de éstos con la tinción hematoxilina y eosina en infartos con al menos 24 horas de evolución. El corazón no teñido por el C9 fue de un paciente que, tras la revisión, no tenía evidencia de infarto <sup>12</sup>.

Se probó la expresión de complemento C9 en 121 muestras de corazón fijado en formol y embebidos en parafina, mediante un procedimiento de inmunohistoquímica. Las muestras del corazón fueron separados en cuatro grupos: 33 casos en el grupo 1 con los típicos daños isquémicos histológicos, 20 casos en el grupo 2 con muerte relacionada con el infarto de miocardio con diagnóstico de isquemia en el electrocardiograma, sin daño histológico isquémico evidente, 35 casos en el grupo 3 con enfermedad coronaria severa sin causa de muerte en la autopsia, y 33 casos en el grupo 4, sin signos de infarto de miocardio y sin enfermedad coronaria; se concluyó que la evaluación de la expresión inmunohistoquímica de C9 parece ser un marcador muy sensible y específico de infarto de miocardio precoz, si la supervivencia es más que 1 hora después del comienzo de la lesión de los miocitos <sup>13</sup>.

Se obtuvo músculo cardíaco en 90 casos de autopsia; la investigación demostró la especificidad del método de tinción inmunohistoquímica C9 en los casos de daño miocárdico por isquemia focal <sup>14</sup>.

En un estudio realizado en 2003, Fishbein y sus colegas estudiaron la utilidad de inmunotinciones de troponinas T e I en un modelo experimental de infarto de miocardio. Evaluaron 50 corazones de perros, cerdos y ratas, entre ellos 34 animales que tenía una oclusión permanente de la arteria coronaria por 0,5 a 6 horas antes de la muerte, y también

un grupo de 16 que tenían oclusión de entre 0,75 a 6 horas, seguido por reperfusión. Encontraron que lo normal teñido con anticuerpos miocardio la troponina, y el miocardio necrótico mostró una pérdida de inmunotinción, que en algunos casos fue identificada tan pronto como 30 minutos después de la oclusión coronaria. Hubo cierto grado de falta de uniformidad de la pérdida de inmunotinción de Troponina T, como en la periferia del infarto tendían a mostrar una mayor pérdida que regiones centrales. En general, los hallazgos con troponinaT eran más impresionantes que los observados con troponina I.

Recientemente, las troponinas cardíacas han ganado la atención como marcadores muy específicos de la lesión de las células del miocardio, y la Sociedad Europea de Cardiología y el American College of Cardiology han sugerido que estas proteínas deben ser marcadores preferidos para el diagnóstico de la necrosis del músculo cardíaco; sin embargo en un estudio de 71 cadáveres, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de cTnI, CK-MB y mioglobina en el líquido pericárdico o en el suero entre el grupo de las muertes por IAM y el grupo de muertes no-IAM y no se pudo confirmar la eficacia diagnóstica de estos marcadores bioquímicos en el diagnóstico post-mortem de infarto agudo de miocardio <sup>3</sup>.

La utilidad de los marcadores inmunohistoquímicos para el diagnóstico de daño miocárdico ha sido sugerido porque la mayoría de ellos pueden ser visibles incluso serológicamente minutos después del comienzo de los síntomas. Para el presente estudio, en un grupo de 18 casos de SCD en el que se sospecha una isquemia miocárdica se usaron 4 marcadores: entre el plasma de marcadores de la C5b-9 y fibronectina, entre los marcadores celulares de la mioglobina y troponina cardíaca<sup>15</sup>.

Los avances en el campo de la tecnología inmunohistoquímica (con anticuerpos detectados contra la mioglobina, desmina, el fibrinógeno, troponina, complemento C3b o C5b-9), su implantación en los laboratorios de Patología, así como la posibilidad de obtener anticuerpos frente a una amplia variedad de antígenos han permitido evaluar el potencial de estas técnicas en la detección de la isquemia miocárdica y del infarto de miocardio en fases precoces.

Por lo tanto las limitaciones para el diagnóstico post mortem del infarto de miocardio mediante las técnicas histológicas convencionales han estimulado la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos <sup>10</sup>.

### **2.3 Marco teórico**

La autopsia es el medio tradicional de investigación postmortem en humanos; es el conjunto de operaciones que tiene como meta fundamental evidenciar la causa de muerte, su finalidad principal es de establecer las alteraciones patológicas existentes en los órganos y tejidos, deslindando aquellos que constituyen hallazgos incidentales de las que tiene significación verdadera y de esta manera tratar de determinar la causa de muerte. Sus finalidades pueden ser médico sanitarias, clínicas anatopatológicas o para esclarecer problemas de interés legal.

La autopsia clínica tiene como finalidad determinar la causa de la muerte, establecer la correlación clinicopatológica, determinar la efectividad de un tratamiento, estudiar el curso y la extensión de un proceso y su posible modificación tras los tratamientos y servir de apoyo para la formación del personal sanitario. Se solicita el consentimiento para su realización a los familiares del fallecido <sup>16</sup>.

La autopsia médico legal es dispuesta por la autoridad competente, difiere de la autopsia clínica, en el tipo de examen requerido, los estudios complementarios, la importancia de la recogida y preservación de indicios y la necesidad de establecer una adecuada cadena de custodia<sup>16</sup>.

Muchos médicos, especialmente clínicos, utilizan inadecuadamente los mecanismos como causa de muerte; el mecanismo de la muerte debe incluirse en los informes de autopsia en el apartado de *valoración médico-legal* más que en las *conclusiones*. Excepcionalmente podría establecerse un mecanismo como *causa inmediata* (nunca fundamental) de muerte cuando de no hacerlo el caso quedara confuso y *los mecanismos no son causas de muerte* <sup>1</sup>.

La muerte por causas naturales, suele constituir el 60 a 70% de las autopsias médico legales; entre estas tenemos a la muerte súbita y a la muerte repentina; la muerte súbita es la de aparición brusca e inesperada en un individuo en aparente buen estado de salud <sup>17</sup>; en adultos, la cardiopatía isquémica es la causa más frecuente, con porcentajes próximos al 70% <sup>29</sup>.

### **CONCEPTO DE MUERTE NATURAL, VIOLENTA Y SOSPECHOSA DE CRIMINALIDAD**

En términos médico legales, la muerte natural se define como la que tiene un origen interno y en cuyo desarrollo no han intervenido factores externos. Es el resultado de un proceso morboso en el que no hay participación de fuerzas ajenas al organismo.

La muerte violenta se define, como la que se debe a un mecanismo accidental, suicida u homicida; es decir, tiene un origen externo, habitualmente se debe a mecanismos traumáticos o a fuerzas extrañas que irrumpen violentamente en el organismo. El término «origen externo» debe entenderse como cualquier evento ajeno al organismo que haya intervenido en el mecanismo fisiopatológico de muerte.

Se define como muerte sospechosa de criminalidad a toda muerte en que haya algún indicio, de índole médica o no, que a priori impida descartar su origen criminal; por esta razón, la muerte súbita se considera el ejemplo característico de muerte sospechosa de criminalidad<sup>30</sup>.

### **MUERTE SÚBITA (MS)**

Es la que acontece de forma natural, inesperada y en un tiempo breve desde el inicio de los síntomas premonitorios o el colapso, en una persona en aparente buen estado de salud. El lapso considerado para la definición de MS es desde instantánea hasta 24 h. En la MS cardíaca la enfermedad subyacente, en general, es una afección cardiovascular sin síntomas clínicos que no ha sido diagnosticada o sospechada en vida; en muchas ocasiones la MS es la primera manifestación de la enfermedad <sup>18</sup>.

Las causas más frecuentes son las de origen cardiovascular, seguidas de las enfermedades cerebrales y respiratorias; en adultos destaca la enfermedad ateromatosa coronaria. En el contexto forense son problemáticos los criterios de inclusión en muertes no presenciadas o que ocurren durante el sueño <sup>18</sup>. La MS es sospechosa de criminalidad por el carácter imprevisto que la define y se ha de estudiar todas las MS en el ámbito médico legal mediante la correspondiente autopsia judicial <sup>30</sup>.

### **MUERTE SÚBITA EN ENFERMEDADES CARDÍACAS**

Las enfermedades cardíacas que conducen a irritabilidad ventricular originando una arritmia letal son las causas más importantes de muerte en esta categoría. La arritmia más frecuente que conduce a la muerte súbita cardíaca es la fibrilación ventricular. Las taquiarritmias ventriculares se presentan comúnmente dentro de las 12 horas de un infarto de miocardio. La aterosclerosis coronaria y la hipertensión son las principales causas de estos procesos.

Algunas enfermedades que contribuyen a la aterosclerosis incluyen a la hiperlipidemia, la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, estrés y estilo de vida sedentario. La obstrucción de los vasos epicárdicos igual o mayor al 75%, se considera estenosis crítica y es consistente como causa de muerte súbita <sup>19</sup>.

La enfermedad ateromatosa coronaria, las enfermedades del miocardio y, en menor medida, las anomalías congénitas de las arterias coronarias y las alteraciones del sistema de conducción son las causas más frecuentes; su distribución varía en relación con la edad y el sexo. La MS de origen inexplicado constituye otro de los principales grupos, con una frecuencia que oscila entre el 10 y el 20% <sup>18</sup>.

## **INFARTO DE MIOCARDIO**

### **Concepto, definición y clasificación:**

El infarto agudo (IAM) se caracteriza por dolor torácico (típico o atípico) sugestivo de isquemia o equivalente isquémico, (síncope, taquicardia ventricular, edema agudo pulmonar, etc.) en reposo o ejercicio, mayor de 20 minutos, asociado a disnea y actividad simpático-adrenérgica. En más del 85% el principal mecanismo fisiopatogénico es la ruptura de una placa asociada a inflamación, trombosis aguda, (aterotrombosis) vasoconstricción y microembolización. La disminución abrupta del flujo coronario condicionará micro o macronecrosis si no se activa la lisis endógena o se establece un abordaje de reperfusión terapéutico efectivo. La Organización Mundial de la Salud sobre la base de estudios de prevalencia, definió el IAM mediante la presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios: 1) dolor torácico sugestivo de isquemia típico o atípico, 2) elevación de marcadores de macro necrosis, 3) cambios ECG característicos con presencia de ondas Q patológicas. Por la reciente aparición de biomarcadores (BM) de daño celular agudo, técnicas de imagen y nuevas evidencias sobre la fisiopatogenia del infarto sin elevación del ST surgió la necesidad de buscar una nueva definición actual que permita estandarizar estudios epidemiológicos y clínicos. Ver tabla 1. <sup>34</sup>.

**Tabla I. Diferentes aspectos en la redefinición del infarto agudo del miocardio.**

Patología:	Muerte celular miocárdica
Clínica:	Síntomas isquémicos
Bioquímica:	BM de muerte celular en estudios de sangre
ECG:	Evidencia de isquemia miocárdica (cambios del segmento ST) Evidencia de tejido con pérdida de actividad eléctrica (ondas Q)
Alteraciones funcionales:	Reducción o pérdida de perfusión tisular. Anormalidades en la contractilidad parietal del corazón

ECG: Electrocardiograma

El infarto del miocardio (IM) es la muerte del músculo cardíaco como resultado de la isquemia <sup>20</sup>. Más del 80% de los infartos agudos de miocardio son consecuencia de la aterosclerosis coronaria, con un trombo luminal superpuesto <sup>21</sup>.

En niños, adolescentes y adultos jóvenes ( $\leq 21$  años) la miocarditis, miocardiopatías, y anomalías de las arterias coronarias, son las causas más comunes de muerte súbita cardíaca. La aterosclerosis coronaria es el hallazgo más común en la muerte súbita en personas mayores de 21 años.

Las enfermedades cardiovasculares, entre éstas el infarto agudo del miocardio (IAM), constituyen la principal causa de muerte súbita natural del adulto. La muerte puede estar precedida por síntomas clásicos, como el dolor torácico o angina, pero también por síntomas menos típicos como son dolor abdominal o “indigestión”, dolor en la espalda, en el hombro o en el cuello. En casos en los que el infarto agudo no se diagnostica y progresa a un estadio subagudo con reblandecimiento de la pared, existe riesgo de ruptura, con colapso súbito y muerte; con frecuencia es necesario datar el infarto con fines médico-legales <sup>22</sup>.

Las investigaciones de muerte súbita cardíaca requieren correlación de los datos circunstanciales con la autopsia y los datos de laboratorio; relativamente algunas de las causas de la muerte natural son evidentes en la autopsia. Debería ser realizada, una autopsia completa, incluyendo el examen neuropatológico y cardiovascular detallado con exámenes toxicológicos, para excluir causas no cardíacas y descubrir los de origen cardiovascular no relacionados con causas coronarias.

Cohle y Sampson (2001) plantean cuatro pasos en la Investigación de la muerte súbita cardíaca: <sup>23</sup>.

1. Historia clínica y examen de la escena.



2. Autopsia (examen macroscópico e histología).
3. Pruebas de laboratorio.
4. Establecimiento del diagnóstico.

La histología puede ofrecer todos los detalles estructurales de la pared cardíaca y de los cambios intraluminales de la coronaria. Aunque algunas técnicas tienen mérito considerable en el marco de la investigación, muchos factores limitan su aplicación en la práctica forense, sobre todo cuando hay autólisis.

La posibilidad de que métodos bioquímicos, inmunohistoquímicos, de morfometría cuantitativa, y la demostración de apoptosis en el miocardio puedan mejorar la detección de los primeros cambios cardíacos en la muerte súbita cardíaca es un apasionante campo de la investigación <sup>24</sup>.

### **ALTERACIÓN DE MIOCARDIO**

La necrosis del infarto de miocardio se observa cuando los miocitos pierden su capacidad para la contracción, llegando a ser elementos pasivos y extensibles. Histológicamente, esta parálisis flácida de los miocitos (con estiramiento y disminución en el espesor de la pared infartada), se expresa con adelgazamiento de los miocitos necróticos con leve eosinofilia y elongación de los sarcómeros y núcleos; estos cambios son visibles dentro de una hora de la oclusión inducida de la arteria coronaria. Posteriormente dentro de las 6 a 8 horas, ocurre una infiltración leucocitaria centripeta de polimorfonucleares (PMN), con mínimo exudado de edema, fibrina y hematíes. Los PMN aumentan en número a partir de entonces hasta la primera semana, cuando desaparecen por lisis <sup>24</sup>.

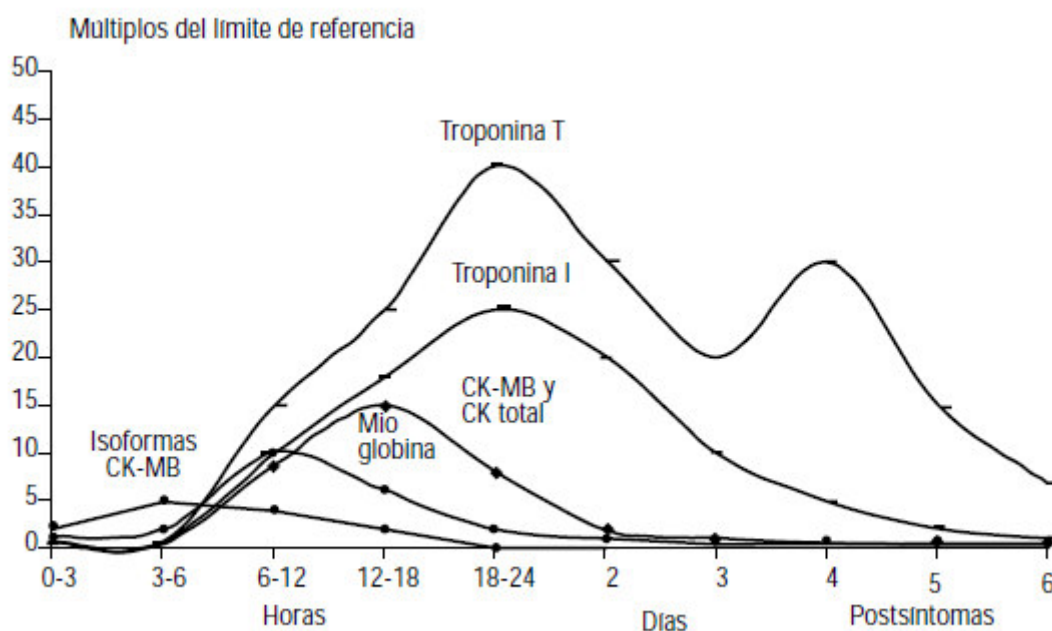
El estudio microscópico óptico de luz y la microscopía electrónica evidencian que los cambios en las miofibrillas son un criterio de compromiso temprano de los cardiomiocitos; entre estos se distinguen: las contracturas (segmentaria y subsegmentaria), degeneración de grupo primario, miocitólisis y citólisis intracelular <sup>25</sup>.

### **MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA. TROPONINA**

La Sociedad Americana y Europea de Cardiología recomiendan analizar los marcadores de necrosis en un apropiado contexto clínico sobre la base de que es posible obtener niveles elevados de troponina sérica en condiciones clínicas como insuficiencia cardíaca, hipotensión asociada a arritmias, enfermos en estado crítico, miocarditis, tromboembolia

pulmonar, hipertensión arterial pulmonar crónica grave, traumatismo cardíaco, estados avanzados de insuficiencia renal, etc. Su principal valor es la alta sensibilidad para identificar infartos pequeños, se eleva entre 4 a 10 horas después del inicio de los síntomas, con elevación máxima a las 12 a 48 horas y puede persistir hasta 21 días. Cualquier valor elevado de troponina se relaciona con mayor riesgo para eventos adversos cardiovasculares; asimismo, cualquier cifra anormal deberá ser considerada<sup>28,34</sup>.

**Gráfico:** Evolución temporal de los Horas/Días Postsíntomas marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica postinfarto de miocardio.



### Características de los principales marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica

Características totales	CK total	CK-MBa	CK-MBm	MIO	TnT	TnI
Practicabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Disponibilidad de métodos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tiempo analítico corto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Especificidad elevada	No	No	No	No	Sí	Sí
Sensibilidad micro-IAM	No	No	No	No	Sí	Sí
Sensibilidad precoz IAM	No	No	No	Sí	No	No
Sensibilidad tardía IAM	No	No	No	No	Sí	Sí
Económico	Sí	Sí	No	No	No	No
Disponibilidad en POC	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí

CK: creatinasa; CK-MBa y CK-MBm: actividad catalítica y concentración mísica de creatinasa, respectivamente; MIO: mioglobulina; TnT y TnI: isoformas cardíacas de las troponinas T e I; POC: sistemas Point of Care.

El complejo de la troponina se halla situado en el filamento fino del complejo tropomiosina de las células contráctiles. Existen tres diferentes troponinas que están codificadas por genes diferentes: la troponina C, que se une al calcio, la troponina I (TnI) o molécula inhibitoria, que previene la contracción muscular en ausencia de calcio, y la troponina T (TnT), que se

une a la tropomiosina. Sólo la TnT y la TnI tienen interés en la práctica clínica, al poseer isoformas cardiospecíficas (TnTc y TnIc) con una secuencia de aminoácidos que permite distinguirlas inmunológicamente de las musculoesqueléticas.

A diferencia de la mioglobina y de las isoenzimas de CK, que están disueltas en el citoplasma celular, la mayor parte de la troponina está unida estructuralmente al complejo tropomiosina, aunque una pequeña proporción (el 6-8% de la TnTc) también está disuelta en el citoplasma celular <sup>32</sup>.

### **CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS**

El primer cambio macroscópico en la evolución del infarto agudo de miocardio es la palidez del miocardio, que se produce 12 horas o más tras el inicio de la isquemia irreversible. La detección macroscópica del infarto puede potenciarse con el uso de soluciones de sal de tetrazolio.

En un infarto no reperfundido, el área del infarto está bien definida a los 2-3 días, con un área central de coloración amarilla, rodeada por un borde fino de hiperemia muy vascularizada <sup>5</sup>.

### **CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS:**

**Método de Tinción H-E:** Es la aplicación de la mezcla de las tinciones hematoxilina y eosina a los tejidos a observar. La tinción Hematoxilina tiñe las estructuras ácidas (basófilas) en tonos azul y púrpura; la tinción eosina tiñe componentes básicos (acidófilas) en tonos de color rosa.

En un estudio, las muestras se fijaron durante 24 horas en 4% de formalina tamponada neutra, se deshidrataron en alcoholes graduados, aclarado en xileno, y embebidos en parafina. Secciones seriadas de cada muestra fueron cortados para la tinción de hematoxilina y eosina (HE), la tinción de inmunohistoquímica y el procedimiento de C9. En la tinción de HE, las secciones histológicas fueron evaluadas por dos investigadores independientes; la necrosis de coagulación, necrosis en bandas de contracción, grandes edemas y sufusiones hemorrágicas sin antecedentes de maniobras de reanimación, fueron los criterios considerados para infarto agudo de miocardio.

## Evolución de los cambios morfológicos en el infarto de miocardio

Tiempo	Características Macroscópicas	Microscopio óptico
0 – 1/2h	Ninguna	Ninguna
1/2h – 4h	Ninguna	Habitualmente ninguna, ondulación variable de las fibras en el borde.
4h – 12h	Moteado oscuro (inconsistente)	Necrosis incipiente por coagulación, edema, hemorragia.
12h – 24h	Moteado oscuro	Necrosis por coagulación en marcha, picnosis nuclear; hipereosinofilia de los miocitos; necrosis marginal en bandas de contracción; infiltrado neutrófilo inicial.
1d – 3días	Moteado con centro del infarto color amarillo pardo.	Necrosis por coagulación con desaparición de núcleos y estrías; infiltrado intersticial activo de neutrófilos.
3d – 7días	Borde hiperémico; reblandecimiento central amarillo pardo.	Comienzo de la desintegración de las miofibras muertas, con destrucción de neutrófilos, fagocitosis inicial de células muertas por macrófagos en el borde del infarto.
10 – 14d	Bordes de infarto hundido, rojo grisáceo.	Tejido de granulación instaurado, con vasos sanguíneos nuevos y depósitos de colágeno.
2 – 8 sem	Cicatriz gris blanquecina, decrecimiento progresivo desde el borde hacia núcleo del infarto.	Mayor depósito de colágeno, con descenso de la celularidad.
> 2 meses	Cicatriz completa.	Cicatriz de colágeno denso.

Fuente: Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8ava ed. Elsevier. 2010. España.

### **Aplicación de inmunohistoquímica**

Hay un plazo de tiempo corto después de iniciado el evento (por lo general dentro de las primeras 12 horas) donde el diagnóstico de cambios morfológicos puede no existir o son demasiado sutiles para ser reconocido. La utilidad de inmunotinciones como las troponinas para hacer frente a este problema, es importante.

### **El peso cardíaco**

Es la primera y más importante medida de masa a realizar en el examen macroscópico de la pieza cardíaca aislada; constituye el elemento cuantitativo de evaluación más importante para el diagnóstico de cardiomegalia post mortem. Descartados todos los procesos patológicos que influyen en el peso cardíaco como la presencia de trombos y tumores intracardíacos, aneurismas e infiltraciones patológicas; el peso cardíaco es el indicador

anatómico de hipertrofia cardíaca. La hipertrofia cardíaca es un importante factor de riesgo de eventos cardiovasculares agudos; para evaluar la cardiomegalia se consignó el peso del corazón de cada caso  $\geq 300$  g<sup>31,38</sup>. De Suárez y Avilán, determinaron que en promedio, el peso cardíaco en varones, alcanzó 294,4 g, con un error estándar de 5 g. Este peso promedio resultó 36 g más pesado que el peso cardíaco en mujeres.

### **Estudio patomorfológico del corazón.**

Para el estudio de las alteraciones histológicas del miocardio se toman fragmentos de cada cara del corazón en cada sección y se fijan en formalina neutra al 10 %. El estudio debe abarcar lo siguiente: <sup>26</sup>.

- a. Isquemia del miocardio.
- b. Infarto del miocardio.
- c. Microcirculación del miocardio.

### **Isquemia del miocardio**

Los estudios con modelos animales y las observaciones realizadas en material humano, apuntan a considerar 3 alteraciones básicas:

- . Fibras ondulantes: consisten en ondulaciones rítmicas y estrechamiento de las fibras miocárdicas, que puede acompañarse de congestión vascular e infiltrado inflamatorio escaso o ausente.
- . Bandas de contracción, degeneración miofibrilar o miocitolisis coagulativa: distorsión y pérdida de la disposición normal de la fibra. Estriaciones transversales acidófilas gruesas en el sarcoplasma de la fibra muscular que alternan con sarcoplasma granular y ligeramente teñido.
- . Reacción positiva a la fucshina básica: el sarcoplasma de la fibra miocárdica isquémica se colorea de rojo, mientras que el miocardio normal lo hace de dorado.

La asociación de estas 3 alteraciones se considera un fuerte indicador de daño miocárdico por isquemia en sus estadios iniciales <sup>26</sup>.

### **Infarto de miocardio.**

Los criterios microscópicos para el diagnóstico de infarto del miocardio son:

- **Infarto reciente:** Necrosis de coagulación e infiltrado inflamatorio agudo.

- **Infarto en evolución:** Necrosis de coagulación, tejido de granulación.

- **Infarto antiguo:** Cicatriz fibrosa.

Las alteraciones más frecuentes reportadas de las características anatomopatológicas de los pequeños vasos que irrigan el miocardio, son: Agregación plaquetaria, trombosis y acúmulo perivascular de mastocitos. El estudio del sistema de conducción se realiza cuando no existen alteraciones morfológicas que justifiquen un diagnóstico <sup>26</sup>.

## 2.4 Hipótesis

Hipótesis de investigación (**Hi**) <sup>35</sup>:

El valor diagnóstico del marcador Troponina T es mejor que la tinción Hematoxilina Eosina para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio, en la Morgue Central de Lima, Febrero 2013.

Hipótesis nula (**Ho**):

El valor diagnóstico del marcador Troponina T no es mejor que la tinción Hematoxilina Eosina para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio, en la Morgue Central de Lima, Febrero 2013.

## 2.5 Objetivos

### 2.5.1 General

Determinar el valor diagnóstico del marcador Troponina T versus Hematoxilina Eosina para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio, en la Morgue Central de Lima, en Febrero 2013.

### 2.5.2 Específicos

- Caracterizar aspectos generales de los grupos de estudio *control positivo* y *casos sospechosos*.
- Determinar el valor diagnóstico de la **troponina T**, para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio en tejidos cardíacos con signos macroscópicos de infarto de miocardio, en la Morgue Central de Lima, febrero 2013. (*control positivo*).
- Determinar el valor diagnóstico de la **troponina T**, para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio en tejidos cardíacos con signos sospechosos de infarto de miocardio, en la Morgue Central de Lima, febrero 2013 (*casos sospechosos*)

- Determinar la concordancia entre los resultados del marcador Troponina T versus Hematoxilina Eosina para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio, en la Morgue Central de Lima, en Febrero, 2013.
- Comparar la eficacia de la técnica de tinción H/E y la inmunohistoquímica (TnT) para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio en tejidos cardíacos sospechosos, en la Morgue Central de Lima, Febrero 2013.

### III. MATERIAL Y MÉTODO

#### 3.1 Tipo de estudio: Observacional

#### 3.2 Diseño de investigación

Finalidad del estudio: Analítico

Secuencia Temporal: Transversal.

Inicio del Estudio: Prospectivo.

El presente trabajo corresponde a un estudio observacional analítico, debido a que estudia las características de dos grupos de casos, *sospechosos* y *control positivo de infarto de miocardio*, y plantea asociaciones entre la técnica de inmunohistoquímica Troponina T y la tinción Hematoxilina Eosina para el estudio de muerte súbita por infarto de miocardio.

Según la orientación del estudio en el tiempo, se ha llevado a cabo un estudio transversal, porque permite observar los tejidos cardíacos de las necropsias realizadas en la Morgue Central de Lima, correspondientes a febrero del 2013.

Según la orientación del proceso, el estudio es prospectivo pues hace referencia a la relación temporal existente entre el inicio del estudio por el investigador y los hallazgos.

#### 3.3 Universo y población a estudiar

Se tomó los tejidos cardíacos (miocardio) de una población de 375 cadáveres necropsiados en la Morgue Central de Lima en el mes de Febrero 2013.

#### 3.4 Muestra de estudio o tamaño muestral

El tipo de muestreo empleado es no probabilístico, intencional o de conveniencia, con lo cual se ha obtenido la muestra constituida por los casos en el periodo de estudio que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. La muestra seleccionada de una población de 375 cadáveres, corresponde a 30 casos sospechosos de infarto de miocardio y 10 casos con signos

macroscópicos positivos de infarto de miocardio, en la Morgue Central de Lima, febrero 2013.

### 3.5 Criterio de inclusión

Generales:

- Cadáveres comprendidos entre 18 a 70 años de edad al momento del deceso.
- Cadáveres con data de muerte menor o igual a 24 horas.
- *Control positivo:* Cadáver con diagnóstico macroscópico de infarto de miocardio, con ruptura cardiaca, en el que se haya descartado otra causa de muerte.
- *Casos sospechosos:* Cadáveres con sospecha macroscópica de infarto de miocardio: antecedentes clínicos, presencia de enfermedad coronaria severa sin causa de muerte encontrado en la autopsia, estenosis coronaria por placas de ateromas que reduzcan la luz arterial en más del 75 %, cicatrización post infarto, cambios macroscópicos de color, consistencia, trombosis coronaria y ausencia de hallazgos que justifiquen la causa de muerte.

### 3.6 Criterios de exclusión

- Cadáveres con causa de muerte violenta: lesiones por arma con punta y/o filo, arma de fuego, traumatismo de tránsito, estrangulación, etc.
- Cadáveres con antecedentes o hallazgos de ingesta de tóxicos.
- Cadáveres con causa macroscópica de muerte de origen no cardíaco.
- Cadáveres de personas que recibieron reanimación cardiopulmonar perimortem.

### 3.7 Descripción de variables

#### Variable de Estudio

**Independiente:** Técnica inmunohistoquímica Troponina TnT vs Tinción H/E

**Dependiente:** Diagnóstico de muerte súbita por IMA.

#### Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Dimensiones	Tipo de Variable	Definición Operacional
Técnica TnT vs H/E	Método inmunohistoquímico TnT	Aplicación de marcador Troponina T	Cualitativa Independiente	<b>Tinción con Troponina T:</b> Es la tinción en color marrón de las paredes y citoplasma de los



	El marcador Troponina T es un anticuerpo que reacciona con la subunidad Troponina T presente en músculo cardíaco.			cardiomiocitos, que se observan en las láminas de corazón. <b>Tinción Positiva:</b> 25%, 50%, 75%, 100% <b>Tinción Negativa:</b> 0%
	<b>Método Tinción H/E</b> Es la aplicación de la mezcla de las tinciones hematoxilina y eosina a los tejidos a observar.	Tinción Hematoxilina tiñe estructuras ácidas (basófilas) en tonos azul y púrpura. Tinción eosina tiñe componentes básicos (acidofilas) en tonos de color rosa.	Cualitativa Independiente	(Según cambios morfológicos - Robbins) Necrosis por coagulación, infiltración inflamatoria, fibras ondulatorias, bandas contracción, degeneración miofibrilar, coagulación estriada, ruptura de fibras, reacción de fushina básica, congestión, edema, fibrosis.
Muerte súbita IMA	Muerte de forma natural, inesperada y en un tiempo < 24 horas desde el inicio de síntomas. Patología: Muerte celular miocárdica Clínica: Síntomas isquémicos Alteraciones funcionales: Reducción o pérdida de perfusión tisular.	- <b>Infarto reciente:</b> Necrosis de coagulación. Fibras ondulantes, Infiltrado inflamatorio agudo. - <b>Infarto en evolución:</b> Necrosis de coagulación. Tejido de granulación. - <b>Infarto antiguo:</b> Cicatriz fibrosa.	Variable dependiente	✓ <b>Tinción Troponina T:</b> <b>Diagnóstico Positivo:</b> 0%, 25%, 50%, 75% <b>Diagnóstico Negativo:</b> 100% ✓ <b>Tinción H/E:</b> <b>Diagnóstico Positivo:</b> - Infarto agudo (reciente) de miocardio. - Infarto Agudo de miocardio + Infarto crónico de miocardio. <b>Diagnóstico Negativo:</b> - Infarto Crónico de miocardio. - Otros diagnósticos.
Edad	Epidemiológica		Cuantitativa, discreta	Años
Sexo	Epidemiológica		Cualitativa nominal	F: femenino M: masculino
IMC	Epidemiológica		Cuantitativa, continua	Normal Sobrepeso Obesidad (I,II, III)
Peso del corazón			Cuantitativa, continua	Varones: <300g ≥300g Mujeres: < 250 ≥ 250g
Medida de ventrículos		Ventrículos: Derecho  Izquierdo	Cuantitativa, continua	Ventrículo Derecho: ≤ 5 mm: Normal > 5 mm: Hipertrofia  Ventrículo Izquierdo: ≤ 1,5 cm: Normal > 1,5 cm : Hipertrofia

### **3.8 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros**

El presente trabajo es de tipo analítico, observacional, prospectivo; en el cual se comparan los resultados del uso del marcador de inmunohistoquímica Troponina T en secciones de 40 muestras de miocardio con los hallazgos histológicos de la tinción hematoxilina eosina, para el estudio de infarto de miocardio.

Se hizo seguimiento a las necropsias realizadas en el mes de Febrero del año 2013, en la Morgue Central de Lima; de los cuales se seleccionaron las muestras de tejidos cardíacos de los cadáveres con sospecha de infarto reciente de miocardio y tejidos cardíacos de cadáveres con diagnóstico macroscópico de infarto de miocardio con ruptura cardíaca (control positivo). Se tomaron las muestras de miocardio en sala de necropsias.

Por razones metodológicas se clasificaron todos los casos en 2 grupos:

**Grupo Casos Sospechosos (problema):** Tejidos con sospecha de daños isquémicos y/o infarto de miocardio: Presencia de enfermedad coronaria severa sin causa de muerte encontrado en la autopsia, miocardio con cambios macroscópicos de color, consistencia reblandecida; antecedentes clínicos, estenosis coronaria por placas de ateromas que reduzcan en 75 % o más, la luz arterial, cicatrización post infarto, trombosis coronaria. (Casos sospechosos), (n= 30).

**Grupo Casos Positivos:** Casos de miocardio macroscópico con signos de isquemia, necrosis y ruptura cardíaca. (controles positivos), (n=10).

Se excluyeron las causas de Muerte súbita no cardíacas, como: Cerebrales – Hemorragia subaracnoidea o intracerebral, Respiratorio - Asma, anafilaxia, Shock hemorrágico agudo, ruptura de aneurisma de la aorta, la úlcera péptica, Shock séptico, etc.

Para la colección de muestras se tomó en cuenta las normas protocolizadas para estudio de la muerte súbita cardíaca (MSC), siguiendo las recomendaciones de la Association for European Cardiovascular Pathology.

**El examen externo del cuerpo:** Se determinó el peso corporal, la altura y el índice de masa corporal (IMC) para ambos sexos. Se revisó la presencia de acceso intravenoso reciente, intubación, almohadillas de ECG, desfibrilador y quemaduras eléctricas, sitios de drenaje, lesiones traumáticas.

## **Examen del corazón**

1. Revisión del pericardio, apertura y exploración de la cavidad pericárdica.
2. Revisión de la anatomía de las grandes arterias antes de seccionar la aorta a 3cm por encima de las válvulas pulmonares.
3. Revisión y resección de las venas pulmonares. Corte transversal de la vena cava superior a 2 cm por encima del punto donde la cresta de la orejuela de la aurícula derecha se encuentra con la vena cava superior. Corte transversal de la vena cava inferior cerca del diafragma.
4. Apertura de aurícula derecha desde la vena cava inferior hasta el vértice del apéndice. Apertura del apéndice de la aurícula izquierda, inspección de las cavidades auriculares, el tabique auricular. Examen de las válvulas mitral y tricúspide desde arriba, comprobando la integridad de los músculos papilares y las cuerdas tendinosas.
5. Inspección de la aorta, la arteria pulmonar, las válvulas aórtica y pulmonar desde arriba.
6. Revisión de las arterias coronarias: Examen del tamaño, forma, posición, el número y la permeabilidad de los orificios coronarios. Evaluación del tamaño, el curso y dominancia de las arterias epicárdicas mayores. Se realizó múltiples cortes transversales a intervalos de 3mm a lo largo del curso de las principales arterias epicárdicas y se comprobó su permeabilidad.
7. Se realizó cortes paralelos transversales de los ventrículos a intervalos de 1 cm hacia el ápice y evaluando la morfología de las paredes y cavidades. El primer corte se hizo a 3 cm del surco auriculo ventricular para no dañar las válvulas cardíacas.
8. Una vez vaciada la sangre, se tomó el peso del corazón.

**Espesor de la pared:** Se inspecciona el endocardio, el espesor de la pared libre del ventrículo izquierdo y ventrículo derecho, indicando el peso del corazón y el espesor de las paredes cardíacas.

**Dimensiones del corazón:** La medida transversal está calculada como la distancia desde el margen obtuso con el agudo en el surco auriculoventricular posterior. El tamaño longitudinal se obtiene de una medición de la distancia entre el quid cordis y el ápice del corazón en la cara posterior.

9. Disección de la media basal del corazón y examen de tabiques atrial y ventricular, válvulas atrioventriculares, entradas y salidas ventriculares, y las válvulas semilunares <sup>27</sup>.

Los diagnósticos finales fueron realizados de forma independiente por un médico legista y dos médicos patólogos, del total de las muestras, en dos subgrupos: Casos sospechosos (30) y Control Positivo (10).

### **Estudio anatomopatológico de las piezas**

#### **Macroscópico**

Cada corazón fue examinado macroscópicamente según la metodología descrita: aspecto externo e interno del corazón. Se determinó: peso cardíaco (g), medidas de los tractos de entrada y de salida de ambos ventrículos y el espesor de las paredes ventriculares derecha e izquierda (cm), a 1cm de la inserción de las valvas.

#### **PROCEDIMIENTO:**

Las muestras extraídas se fijaron en formol tamponado al 10% durante un periodo máximo de 24 horas, luego se procesaron mediante un sistema automático y se incluyeron en parafina. El proceso de enfriamiento se realizó lentamente para conseguir una solidificación total, sin formación de burbujas; una vez enfriado el bloque, se desprendió del molde metálico y se procedió al corte. Se realizó un promedio de 3 cortes de cada sección, destinados a la realización de las técnicas convencionales y al ensayo de los anticuerpos TnT.

#### **TÉCNICAS HISTOLÓGICAS CONVENCIONALES:**

##### **Estudio histopatológico al microscopio de luz**

Para el examen histológico del miocardio: Se realizaron secciones de tejido de 3 micras, que fueron teñidas con hematoxilina-eosina para su estudio rutinario. Luego se obtuvieron nuevas secciones de 4 micras para la realización de la técnica inmunohistoquímica con Troponina T.

Se tomaron fragmentos transversales representativos de ambos ventrículos que incluyen a la pared libre del ventrículo izquierdo y la pared libre del ventrículo derecho y tracto de salida de las coronarias. Además, se muestreó un área con alteraciones macroscópicas. Se tomaron muestras de las arterias coronarias con lesiones focales severas o estenosis  $\geq 75\%$  para

estudio histológico en los bloques marcados. Se colocó en formol tamponado al 10% para fijación de los tejidos para la tinción convencional con Hematoxilina - eosina (HE). El material se procesó para su inclusión en parafina. Se obtuvieron entre 2 y 5 cortes histológicos en cada caso.

El estándar de referencia de la investigación está dado por los resultados de los informes de la técnica convencional de tinción con HE y de la troponina T; en relación a los datos de la necropsia y antecedentes clínicos.

La investigación y diagnósticos se informan mediante un proceso predefinido, la estructura, características, factores y los diagnósticos se basaron en definiciones de las guías para autopsia de muerte súbita, entre ellas la Asociación europea de Patología cardiovascular.

### **Infarto de miocardio**

#### **Resultados con HE:**

Los criterios microscópicos para el diagnóstico de infarto del miocardio fueron:

**Infarto reciente:** Necrosis de coagulación. Infiltrado inflamatorio agudo.

. Fibras ondulantes: consisten en ondulaciones rítmicas y estrechamiento de las fibras miocárdicas, que puede acompañarse de congestión vascular e infiltrado inflamatorio escaso o ausente.

. Bandas de contracción, degeneración miofibrilar o miocitolisis coagulativa: distorsión y pérdida de la disposición normal de la fibra. Estriaciones transversales acidófilas gruesas en el sarcoplasma de la fibra muscular que alternan con sarcoplasma granular y ligeramente teñido.

. Reacción positiva a la fucshina básica: el sarcoplasma de la fibra miocárdica isquémica se colorea de rojo, mientras que el miocardio normal lo hace de dorado <sup>26</sup>.

#### **PROCEDIMIENTO INMUNOHISTOQUÍMICO:**

Después de haber realizado el estudio histopatológico de las muestras, se revisaron las láminas, para su posterior comparación con el método inmunohistoquímico, se obtuvieron nuevos cortes de 4 micras para lo cual se utilizó el biomarcador Troponin T antibody

monoclonal TT-98 isotype IgG1 de 0,1mg la cual tiene aplicaciones en inmunohistoquímica para tejidos humanos, de la marca Novus Biologicals.

La técnica inmunohistoquímica <sup>39</sup> se realizó sobre cortes de parafina de 4 micras de espesor, que se recogieron en portas tratados con polyisina diluido al 10%. Los cortes se introdujeron en una estufa de secado a una temperatura de 65° durante 1 hora; tras desparafinarlos e hidratarlos se efectúa el desenmascaramiento antigénico por calor. Los cortes se trataron en tampón Citrato sódico 10 mM, pH 6, en baño María a 90°C durante 1 hora haciendo primero dos pases de 5 minutos cada uno. Se retiran los cortes y se dejan enfriar en el mismo tampón a temperatura ambiente y durante 20 minutos. En todos los casos estudiados se valoraron las características macroscópicas y microscópicas convencionales.

Se identificó la positividad y negatividad de la tinción con el anticuerpo empleado (TnT); para cuantificar los resultados obtenidos, se realizó un conteo semicuantitativo. Se consideró tinción positiva con TnT según porcentajes de tinción, al 25%, 50%, 75% y 100% de las fibras cardíacas en cada lámina de preparación. El conteo se realizó a 10, 100 y 400 aumentos por dos observadores y todos los resultados fueron revisados.

### **Resultado con marcador de Inmunohistoquímica**

La presencia o ausencia de la tinción fue evaluada en porcentaje, para la definición operativa del IAM se consideraron, positivo o negativo según la adjudicación determinada.

Se realizó una subdivisión cualitativa respecto a la tinción del miocardio con TnT, equivalentes al 25%, 50%, 75% y 100% que indica la intensidad de la inmunotinción.

Normal (no hipoxia): El músculo cardíaco presenta tinción al 100% con Troponina T, pero un miocardio hipóxico demuestra inmunotinción negativa o disminuída para este marcador, con porcentajes que van de 0%, 25%, 50% 75%.

### **3.9 Procesamiento de datos**

La información se obtuvo mediante la aplicación de fichas de recolección de datos, en la que se recogió información de las variables en estudio, hallazgos macroscópicos durante la necropsia médico legal y los resultados histopatológicos y de inmunohistoquímica.

Se elaboró una base de datos y se utilizó el software estadístico SPSS v19.0. para un estudio correlacional con la prueba chi-cuadrado y se calculó el valor del índice de Kappa para determinar el grado de concordancia entre las técnicas de inmunohistoquímica con

Troponina T y la tinción Hematoxilina Eosina; así mismo se realizó el análisis estadístico descriptivo mediante el cálculo de frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión, para cada una de las variables de interés. Las hipótesis se someten a prueba mediante la aplicación de un diseño de investigación, recolectando datos de instrumentos de medición<sup>35</sup> y los resultados se presentan en gráficos y tablas para el análisis e interpretación respectivos.

#### IV. RESULTADOS:

En el presente trabajo de investigación se analizan 40 casos divididos en dos grupos, un grupo (n=30) de casos sospechosos y otro grupo (n=10) de casos positivos con infarto de miocardio macroscópico.

**TABLA N° 01. CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS SEGÚN GRUPO**

		Casos Positivos (n = 10)	Casos Sospechosos (n = 30)
<b>Sexo</b>	Masculino	8	26
	Femenino	2	4
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Normal	2	8
	Sobrepeso	7	13
	Obesidad I	1	4
	Obesidad II	-	4
<b>Corazón (peso)</b>	Masculino (>300g)	8	24
	Femenino(>250g)	2	4
<b>Grosor VI</b>	>15mm	10	30
<b>Grosor VD</b>	>5mm	4	13

*Fuente: Elaboración propia.*

La muestra de casos sospechosos de infarto de miocardio estuvo constituida por 26 varones y 4 mujeres; el grupo de casos positivos de infarto de miocardio, por 8 varones y 2 mujeres. Tabla N° 1. En el grupo de casos sospechosos, la media de la edad fue de 44,10 años (rango de 19 a 65 años; DE: 12,8 años); que nos indica una adecuada concentración de datos; la media del peso fue de 73,42 kg (rango de 30 a 117 Kg; DE: 16,33 kg), y la talla media fue de 1,63m (rango de 1,46m a 1,87m; DE 0,09) con una adecuada selección de datos en la cual existe ligera desviación en relación a la media. Tabla N° 2. El sobrepeso fue más frecuente, con una media del IMC fue de 27,66 con DE de 5,24. El peso del corazón de 402,5gramos corresponde a la media con DE de 96,3g.

**Tabla N° 02. Cuadro resumen de variables de casos sospechosos**

	Mínimo	Máximo	Media	SD
Edad	19	65	44,10	12,87
Peso (Kg)	30	117	73,42	16,33
Talla (m)	1,46	1,87	1,63	,09
IMC (Kg/m2)	14,07	36,76	27,66	5,24
Corazón (gramos)	270	700	402,50	96,30
Ventrículo derecho (mm)	4	8	5,47	1,36
Ventrículo izquierdo (mm)	10	20	15,57	1,85
Válvula aorta (mm)	55	80	68,93	6,21
Válvula pulmonar (mm)	60	90	75,37	7,57
Válvula mitral (mm)	90	800	127,27	127,36
Válvula tricuspídea (mm)	105	155	120,87	9,97
# muestras AP	2	5	3,68	,90

*Fuente: Elaboración propia.*

En el grupo de casos positivos de infarto de miocardio macroscópico, la media de la edad fue de 55,20 años (rango de 35 a 70 años; DE 11,5 años); la media del peso fue de 68,78 kg, (rango de 52,5 a 80 Kg; DE 7,24); la talla media fue de 1,58m (rango de 1,51m a 1,68m; DE 0,06); la media del IMC fue de 27,62 con DE de 2,97. El peso del corazón tiene una media de 436 gramos (rango de 310 a 520g; DE 63,63). Tabla N° 3.

Para ambos grupos de estudio, se encontró el sobrepeso como más frecuente, que representa el 43,3% en los casos sospechosos y el 70% en el grupo de casos positivos con infarto de miocardio. De todos los casos estudiados, se encontró cardiomegalia en el 94,1% de los varones y en el 100% de las mujeres. El ventrículo izquierdo con aumento de grosor (>15mm) se halló en el 100% de los varones. Tabla N° 1.

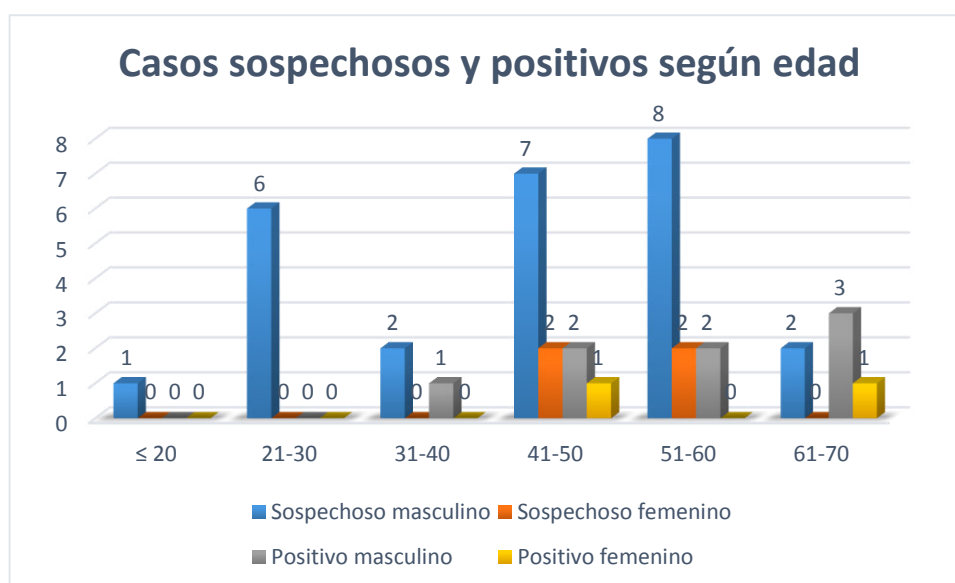


**Tabla N° 03. Cuadro resumen de variables de casos positivos**

	Mínimo	Máximo	Media	SD
<b>Edad</b>	35	70	55,20	11,55
<b>Peso (Kg)</b>	52,5	80,0	68,78	7,24
<b>Talla (m)</b>	1,51	1,68	1,58	,06
<b>IMC (Kg/m2)</b>	22,43	32,89	27,62	2,97
<b>Corazón (gramos)</b>	310	520	436	63,63
<b>Ventrículo derecho (mm)</b>	3	7	5,4	1,35
<b>Ventrículo izquierdo (mm)</b>	13	20	15,3	2,31
<b>Válvula aorta (mm)</b>	60	85	74,5	7,25
<b>Válvula pulmonar (mm)</b>	70	80	77,5	3,54
<b>Válvula mitral (mm)</b>	80	110	93,9	8,49
<b>Válvula tricuspidea (mm)</b>	105	130	116,2	8,63
<b># muestras AP</b>	2	4	2,9	,74

*Fuente: Elaboración propia.*

**GRÁFICO N° 01. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN GRUPO ETÁREO**



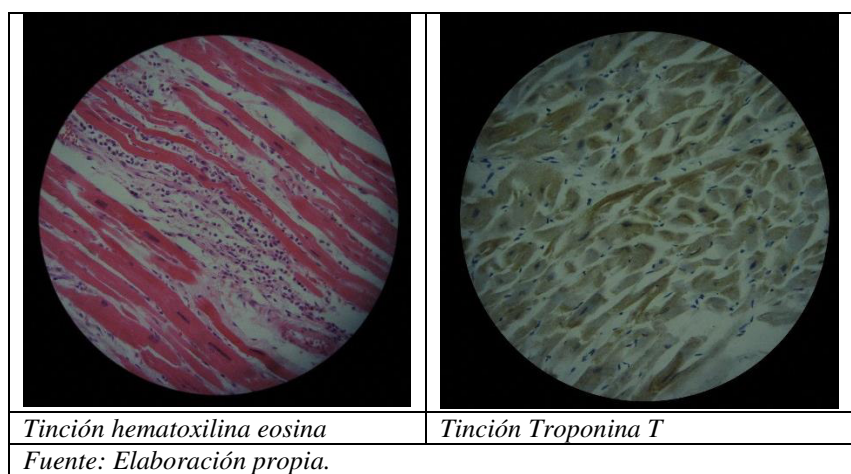
*Fuente: Elaboración propia.*

El grupo de casos sospechosos tiene 19 (63,3%) casos en el grupo de edades comprendidas entre 41 a 60 años y en el grupo de casos positivos macroscópicos de infarto las edades entre 51 a 70 años son las más afectadas con 6 casos (60%).

**Tabla N° 04. Cuadro resumen de variables de casos sospechosos según sexo**

Criterios		Sexo	Edad	Peso (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Talla (m)	Peso Coraz.(g)	Vd	Vi
Masc.	Prom.	26.0	43.1	74.9	27.7	1.64	407.7	5.5	15.7
	%	86.7	143.7	249.8	92.2	5.48	1359.0	18.2	52.4
Fem.	Prom.	4.0	50.5	63.6	27.6	1.51	368.8	5.5	14.5
	%	13.3	168.3	212.0	92.0	5.03	1229.2	18.3	48.3
Desv. Típ.		15.6	5.2	8.0	0.1	0.09	27.5	0.0	0.9
Coef. Var. Masc.		12.1	12.1	10.7	0.2	5.73	6.8	0.5	5.5
Coef. Var. Fem.		10.3	10.3	12.6	0.2	6.23	7.5	0.5	6.0

**Gráfico N° 02. Tinción inmunohistoquímica y convencional**



### CARACTERÍSTICAS DE CASOS SOSPECHOSOS

El grupo de casos sospechosos de infarto de miocardio, estuvo constituido predominantemente por varones 26 (86,7%) con una edad promedio de 43,1 años, frente a los 50,5 años de edad promedio en las mujeres, observándose que los varones presentan infarto con más frecuencia y a menor edad.

En cuanto al peso en varones, el promedio es de 74,9 kg y en mujeres es de 63,6 kg. El coeficiente de variación para ambos sexos se encuentra en rangos aceptables para los casos estudiados, indicando una adecuada concentración de datos. La talla promedio en varones es de 1,64m y la de mujeres es de 1,51m.

El índice de masa corporal promedio para ambos sexos, corresponde a sobrepeso, con 27,7 kg/m<sup>2</sup> en varones y 27,6 kg/m<sup>2</sup> en mujeres; para este indicador, el coeficiente de variabilidad 0,18 corresponde a la categoría de óptimo, siendo los datos consistentes y homogéneos.

Para el grupo de casos sospechosos, el peso promedio del corazón en varones es de 407g y el de mujeres es de 368,8g; presentado cardiomegalia (peso >300g) en 24 (92,3%) casos de varones y el 100% de las mujeres presentaron cardiomegalia (peso > 250g). Entre ambos sexos, el peso mínimo del corazón es de 270g y el máximo es de 700g; determinándose algún grado de cardiomegalia en 28 (93,3%) casos necropsiados.

La pared ventricular izquierda, en promedio mide 15,7mm y la derecha mide 5,5mm, en varones y en mujeres, miden 14,5mm y 5,5mm respectivamente, encontrándose ambas paredes ventriculares por encima de cifras normales. Para ambos sexos, el promedio de las medidas de las válvulas aórtica, pulmonar, mitral y tricuspídea corresponden a rangos normales. El promedio de muestras remitidas fue 3,6. Tabla 2.

**Tabla N° 05. Cuadro resumen de variables de casos positivos según sexo**

Criterios		Sexo	Edad	Peso (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Talla (m)	Peso	Vd	Vi
							Corazón(g)		
Masc.	Prom.	8.0	55.4	68.4	26.9	1.60	427.5	5.1	14.8
	%	80.0	553.8	683.5	268.6	15.95	4275.0	51.3	147.5
Fem.	Prom.	2.0	54.5	70.5	30.7	1.52	470.0	6.5	17.5
	%	20.0	545.0	705.0	307.0	15.15	4700.0	65.0	175.0
Desv. Típ.		4.2	0.6	1.5	2.7	0.06	30.1	1.0	1.9
Coef. Var. Masc.		53.0	1.1	2.2	10.1	3.55	7.0	19.0	13.2
Coef. Var. Fem.		212.1	1.1	2.2	8.9	3.73	6.4	15.0	11.1

## CARACTERÍSTICAS DE CASOS POSITIVOS

Estuvo constituido por 8 varones y 2 mujeres (Tabla N° 1), todos con ruptura cardíaca por infarto miocárdico, habiéndose descartado otras posibles causas de ruptura, es decir “infarto de miocardio confirmado”. El mayor porcentaje lo representan los varones con una edad promedio de 55,4años, frente a los 54,5 años de edad promedio en mujeres. Al igual que en los casos sospechosos, los varones presentan infarto con más frecuencia, aunque ligeramente a mayor edad.

En cuanto al peso en varones, el promedio es de 68,4 kg y en mujeres es de 70,5 kg. La talla promedio en varones es de 1,60m y la de mujeres es de 1,52m. El sobrepeso, con un índice de masa corporal promedio de 26,9 kg/m<sup>2</sup> corresponde varones, frente a la obesidad (30,7kg/m<sup>2</sup>) en mujeres. En este grupo, se evidenció cardiomegalia (peso del corazón > 300 g) en el 100% de casos, con una media de 436g entre ambos sexos. La media del grosor de la pared ventricular derecha es de 5,4mm y de 15,3mm para la izquierda; las longitudes

valvulares se encuentran dentro de la normalidad. El número promedio de muestras remitidas fue 2.9 (tabla 3).

**Tabla N° 06. Resultados de Inmunohistoquímica Tinción TnT- Casos Positivos**

% TINCIÓN	N° CASOS	%CASOS
0	0	0.00%
25	2	20.00%
50	3	30.00%
75	5	50.00%
100	0	0.00%
Total	10	100.00%

En el grupo de casos positivos con diagnóstico macroscópico de infarto de miocardio, la tinción con Troponina T reconoció la lesión miocárdica en el 100% (10) de los casos, siendo el porcentaje de tinción al 75% el más frecuente.

**Tabla N° 07. Porcentaje de Tinción de miocardiocitos con Troponina T – Casos sospechosos**

Tinción TnT	0	25%	50%	75%	100%	Total
Cantidad	1	6	14	6	3	30
%	3,3	20	46,7	20	10	100

En el grupo de casos sospechosos del total, se tuvo 26 casos con resultado positivo para lesión cardíaca detectado con Tinción TnT; siendo más frecuente el 50% de tinción con Troponina T, con 14 (46,6%) casos. Cuatro casos presentaron tinción al 100% los que no se consideran como infarto de miocardio.

**Tabla N° 08. Resultados histopatológico (H/E) & inmunohistoquímico (TnT) en los casos sospechosos.**

RESULTADO	MÉTODO	
	Hematoxilina & Eosina	Troponina
POSITIVO	21	27
NEGATIVO	9	3
Total	30	30

**Tabla 09. Tabla de contingencia: Tinción TnT vs HE en los casos sospechosos.**

**VAR00001 \* VAR00002**

Recuento		VAR00002		Total
		1,00	2,00	
VAR00001	1,00	20	1	21
	2,00	7	2	9
Total		27	3	30

VAR01: Tinción TNT    VAR02: Tinción HE 1: IMA 2: NO IMA

**Tabla 10. Hallazgos con H&E y Troponina T en los casos sospechosos.**

**Medidas simétricas**

		Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,216	,174	1,461	,144
N de casos válidos		30			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

**Tabla 11. Evaluación de la Concordancia de Tinción Troponina T con H&E en los casos sospechosos.**

**Correlaciones**

		VAR00001	VAR00002
VAR00001	Correlación de Pearson	1	,267
	Sig. (bilateral)		,154
	N	30	30
VAR00002	Correlación de Pearson	,267	1
	Sig. (bilateral)	,154	
	N	30	30

VAR00001: Tinción TNT    VAR00002: Tinción HE

**Tabla 12. Prueba de hipótesis H&E y Troponina T en los casos sospechosos**

Estadísticos de muestras relacionadas						
		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media	CV
Par 1	H/E – Inmuno TnT	1.3	30	0.46609	0.0851	35.8532
		1.1	30	0.30513	0.05571	27.7389615

**Tabla 13. Prueba de muestras relacionadas entre Tinción Troponina T H&E en los casos sospechosos**

		Diferencias relacionadas				T	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	VAR00001 - VAR00002	,20000	,48423	,08841	,01918	,38082	2,262	29	,031

VAR01: Tinción TNT    VAR02: Tinción HE

Se puede apreciar en la tabla N° 13 que en la prueba de hipótesis para muestras relacionadas (Tinción Troponina T y Tinción H/E), se llega a determinar que la diferencia entre el límite inferior y superior es de 0.3616, que al ser comparado con la media es de 0.1616, lo que quiere decir que los datos se encuentran muy cercanos y concentrados alrededor de la misma; Asimismo cabe mencionar que la prueba de hipótesis al 95% de intervalo de confianza se obtiene un P valor o significancia bilateral de 0.031, el cual es menor al parámetro de comparación de 0.05.

En el análisis de correlación con Ji cuadrado ( $P = 0.031$ ) se encuentra asociación entre los resultados con la tinción Troponina T y H/E en los casos problema; de forma similar, el índice Kappa, que mide el grado de concordancia entre ambos métodos, muestra un resultado positivo (0.21).

Para la técnica de tinción de TnT, se encuentra una sensibilidad de detectar la lesión miocárdica en 90% frente a la tinción HE. Se encuentra un valor predictivo positivo de 73% y un valor predictivo negativo de 50%.

En los controles positivos, ambas técnicas reconocen el infarto de miocardio, de forma similar; el resultado inmunohistoquímico para Troponina T fue positivo en el 100% (10 casos); asimismo las características histológicas de infarto de miocardio fueron detectadas con la tinción de H&E según parámetros establecidos. Se puede hacer diferencias en cuanto al porcentaje de tinción con TnT y a las características relacionadas a la data histológica según tinción Hematoxilina eosina.

**Tabla N° 14: Causa de muerte en la necropsia médico legal en los Casos Sospechosos**

Diagnóstico Macroscópico de Muerte	f	%
F: Edema Cerebral y Pulmonar	9	30
F: Edema Cerebral y Hemorragia Pulmonar	3	10
F: Edema Cerebral	3	10
B: Infarto Reciente de Miocardio y otro	5	16,7
Otros diagnósticos	10	33,3
Total	30	100

En el estudio macroscópico de la necropsia médico legal, para el grupo de casos sospechosos de infarto reciente de miocardio, se diagnosticó de infarto agudo de miocardio en 5 casos que representó el 16,7% frente al 70% (21) detectados en el estudio histológico con tinción HE, tanto como infarto agudo o infarto agudo asociado a otro diagnóstico. La inmunohistoquímica con tinción TnT detectó 26 casos de daño miocárdico, lo cual representa el 86,6% del total de casos estudiados.

El diagnóstico más frecuente de forma aislada, ha sido el edema cerebral y pulmonar con el 30% (9); edema cerebral asociado a otro diagnóstico representó el 10% (3) y el edema cerebral sólo, representa el 10% (3); quedando otros diagnósticos con el 33,3% (10) que incluyen a daño orgánico múltiple, hemorragia pancreática, etc.

En el grupo de casos positivos de infarto agudo de miocardio, tanto en el estudio macroscópico como microscópico, se encontró 4 casos con taponamiento cardíaco.

**Tabla N° 15: Data de lesión cardíaca en relación a las características de tinción HE – Casos Sospechosos**

Data	0	1/2-4h	4-12h	12-24h	1-3d	3-7d	>7d	Total
Cantidad	7	0	8	5	8	0	2	30
%	23.33	0.00	26.67	16.67	26.67	0.00	6.67	100

Según las características histológicas descritas por Robbins, detectadas en la tinción HE, la lesión cardíaca más frecuente corresponde a la data de dos grupos de horarios en igual proporción, que son de 4 a 12 horas y de 1 a 3 días de lesión cardíaca y entre ambas suman 16 casos (53,3%). Hay que mencionar que cinco casos presentaron simultáneamente, características de lesión cardíaca de más de 7 días y otra de menos data; por lo cual se obtuvieron 7 casos con data mayor de 7 días.

El Porcentaje de Tinción con Troponina T más frecuente detectado en el estudio, ha sido de tinción al 50%, con 14 casos (46,6%) que refleja el daño miocárdico con pérdida de la integridad de las células cardíacas. La disminución o ausencia de tinción refleja el daño celular de los miocardiocitos.

**Tabla N° 16: Porcentaje de Tinción de miocardiocitos con TNT—Casos Positivos**

Tinción TnT	0	25%	50%	75%	100%	Total
Cantidad	0	2	3	5	0	10
%	0	20	30	50	0	100

**Tabla N° 17: Data de lesión cardíaca en relación a las características de tinción HE – Casos Positivos**

Data	0	1/2-4h	4-12h	12-24h	1-3d	3-7d	>7d	Total
Cantidad	0	0	5	5	0	0	0	10
%	0	0	50	50	0	0	0	100

En este grupo se encontró, con la tinción HE se encontró que la mitad de casos presentan una data de 4 a 12 horas y la otra mitad, de 12 a 24h, indicando además que en 7 casos, se encontraron signos de infarto antiguo.

## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS HALLADOS

En términos médico legales, la muerte súbita (MS) cardíaca u otra, se define en función de dos criterios, uno mayor, representado por su carácter inesperado y otro menor, por la rapidez de su producción. La MS es imprevista lo cual le otorga interés forense y justifica que su estudio se haya vehiculizado al ámbito judicial y, en consecuencia, médico legal<sup>30</sup>.

La aparición de nuevos marcadores biológicos de daño miocárdico, especialmente troponinas y mioglobina, ha supuesto un notable avance en el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo. La gravedad del síndrome coronario agudo (SCA) y la morbimortalidad depende, de forma importante, de que durante el mismo se produzca o no necrosis miocárdica. Para el diagnóstico de la necrosis miocárdica, la sintomatología clínica y los hallazgos electrocardiográficos son importantes, pero en muchas ocasiones el diagnóstico de certeza se basa en los resultados del análisis de los marcadores biológicos<sup>32</sup>.

Los métodos de inmunohistoquímica para el análisis de los marcadores de troponinas en el ámbito clínico, está ampliamente utilizado en la actualidad y aprobado<sup>28</sup> por el consenso de



guías de Global Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction y otros; sin embargo para el estudio de tejido cardíaco post mortem la información aún es escasa, hay diferencias entre los ensayos realizados y el tipo de tejido utilizado; de lo que se deduce la necesidad de estandarizar estos estudios para que puedan ser comparables.

Entre los investigadores que han analizado los biomarcadores, existe un acuerdo en que la sensibilidad de las troponinas para el diagnóstico de IAM es alta, y que esta elevación no es precoz. En un estudio reciente en el que Apple y col emplean una determinación simultánea de CPK-MB, troponina-I y mioglobina, la sensibilidad de la troponina-I para detectar infarto a partir de las 12 horas de comenzado el dolor es mayor que la de los otros dos parámetros, pero antes de las 6 horas la sensibilidad de la mioglobina y de la CPK-MB es superior a la de la troponina-I.

De acuerdo a Santaló y otros, la troponina cardíaca se detecta en el plasma a partir de las 4 a 6 h del inicio de los síntomas reflejando, probablemente, la liberación temprana de su componente citoplasmático<sup>32,33</sup>. La liberación de Troponina T (TnT) es típicamente bifásica: el primer pico aparece en el 50% de los pacientes a las 4 horas, máxima a las 12-24 horas; ésta primera oleada se corresponde con la liberación del complejo terciario por daño de las miofibrillas, que luego se degrada a complejo proteína C-cTnI + cTnT libre junto con la cTnT liberada del pool citosólico; y un segundo pico el cuarto día, sobre todo en los pacientes reperfundidos<sup>33</sup>.

La TnT tiene un máximo inicial a las 12 h de los síntomas, seguida de una meseta hasta las 48 h y un descenso gradual hasta los 10 días, que permite el diagnóstico subagudo del infarto; no obstante, la detección de concentraciones aumentadas en el plasma, depende de la extensión del IAM<sup>32</sup>. La troponina, presenta una especificidad de órgano muy alta, por lo que una elevación de su concentración en sangre indica claramente necrosis células miocárdicas; es un marcador de daño miocárdico<sup>33</sup>.

De acuerdo a Ibañez J y col, en pacientes en los que se producen discretos aumentos del valor de la troponina-I y no tienen IAM, se interpretan como afección de miocardio con pequeña necrosis por probable contusión miocárdica y otras elevaciones mínimas en traumatismo torácico, convulsiones y en neumonía grave. Respecto a la especificidad de la troponina para daño miocárdico, se aproxima al 100%<sup>40</sup>.

A diferencia de los estudios clínicos con troponina cardíaca, los falsos positivos que se presentan por interferencias de otros componentes séricos en la determinación analítica, o

las pequeñas elevaciones de troponina en pacientes coronarios con angor inestable o necrosis miocárdica mínima <sup>40</sup>, no tiene significancia para nuestros casos de estudio debido a su evaluación post mortem.

De acuerdo a Aguilera B y Suarez M, el 90% de las muertes súbitas del adulto son de origen cardíaco y ocurren en la primera hora desde el inicio de los síntomas, siendo muchas veces fulminantes. La muerte súbita cardíaca se produce por una taquiarritmia ventricular en el 80% de los casos y por bradiarritmia o asistolia. Son sustratos morfológicos para la aparición de estas arritmias la isquemia, hipertrofia, alteración estructural de las fibras, fibrosis y necrosis miocárdicas presentes en la mayoría de los procesos patológicos cardíacos <sup>36</sup>. Existe un grupo de arritmias familiares de base genética que pueden debutar con muerte súbita, que se caracterizan porque las alteraciones se encuentran a nivel molecular, sin que se aprecie lesión alguna en el estudio anatomopatológico<sup>36</sup>.

En el presente trabajo de investigación, hemos analizado las tinciones con técnica inmunohistoquímica TnT en el grupo de casos positivos con infarto de miocardio macroscópico, en los que el diagnóstico está claro y en el grupo de casos sospechosos de infarto de miocardio, a fin de establecer la relación entre los resultados de las tinciones en base a los datos analíticos.

En nuestro estudio, la tinción con HE detectó las lesiones cardíacas en el 100% de casos positivos; de igual modo la tinción inmunohistoquímica con TnT detectó a todos los casos de infarto macroscópico, con lo que nos orienta acerca del 100% de su sensibilidad. En este grupo de estudio, fue de interés verificar la posible presencia de signos de necrosis miocárdica que apoyarían la validez de la determinación de la tinción con troponina T, en los cuales, en efecto, se encontraron resultados positivos de lesión cardíaca en el 100% de los casos.

Según Santaló y col. entre las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres <sup>32</sup>. En el presente trabajo de investigación, tanto en el grupo de casos sospechosos y en el grupo de control positivo con signos de infarto de miocardio macroscópico, la mayor parte de casos 85% (34) correspondió a varones; en el grupo de casos sospechosos, la edad promedio de los varones fue 43,1 años y la de mujeres fue de 50,5 años; de lo que se desprende que los varones presentan infarto con más frecuencia y a menor edad, lo cual coincide con el anterior estudio.

Según De Suárez Claudia y col, el peso del corazón está relacionado con el peso, la talla, y superficie corporal, siendo el peso cardíaco la más importante medida de masa y elemento cuantitativo de evaluación para el diagnóstico de cardiomegalia post mortem; asimismo, la hipertrofia cardíaca es un importante factor de riesgo de eventos cardiovasculares agudos<sup>31,38</sup>. En el grupo de casos sospechosos, el peso promedio del corazón en varones fue de 407,7g y el de mujeres, de 368,8g. En los hallazgos de necropsia de los casos sospechosos, se determinó algún grado de cardiomegalia en el 93,3% (28) de los casos y en el 100% de los casos positivos de infarto.

El índice de masa corporal promedio en varones y en mujeres, es el sobrepeso; para este indicador, el coeficiente de variabilidad 0,18 corresponde a la categoría de óptimo, lo cual significa que los datos son consistentes y homogéneos. El coeficiente de variación del peso (10,6 y 12,6) para ambos sexos se encuentra en rangos aceptables. En el grupo de casos positivos con ruptura cardíaca por infarto miocárdico, es decir “infarto de miocardio confirmado”; el mayor porcentaje (80%) lo representan los varones, con una edad promedio de 55,38 años, frente a los 54,5 años de las mujeres; para este grupo de estudio, los varones presentan infarto con más frecuencia y ligeramente a mayor edad que las mujeres.

La medida de las paredes ventriculares izquierda y derecha, en promedio, se encuentran ligeramente por encima de los parámetros adecuados (VD<5mm y VI<15mm). El número promedio de muestras remitidas para estudio fueron entre 2 a 5.

El peso de las mujeres, en promedio (70,5Kg) es mayor que en el grupo de casos sospechosos (63,6Kg) y; en los varones, el promedio (68,4 Kg) es menor que en los sospechosos. La talla promedio (1,52m) en mujeres es similar en ambos grupos; sin embargo en varones, la talla promedio (1,60m) es menor (1,64m) que en los casos sospechosos de infarto cardíaco. El índice de masa corporal promedio en varones corresponde a sobrepeso (26,8 kg/m<sup>2</sup>) frente a la obesidad (30,7kg/m<sup>2</sup>) en mujeres.

En todos los casos positivos de infarto macroscópico, se evidenció cardiomegalia (peso del corazón > 300 g en varones y > 250 g en mujeres) con una media de 436g entre ambos sexos. La media del grosor de las paredes ventriculares derecha e izquierda es de 5,4mm y de 15,3mm respectivamente, medida por encima del rango normal; las longitudes valvulares se encuentran dentro de la normalidad. Para ambos grupos, el promedio de las medidas de las válvulas aórtica, pulmonar, mitral y tricuspídea corresponden a rangos normales. (tabla 3). En el estudio se demuestra que el infarto de miocardio se presenta con mayor frecuencia en

varones con sobrepeso, que presentan cardiomegalia y aumento de grosor de ventrículo izquierdo y; a menor edad que las mujeres.

En el grupo de casos sospechosos, la inmunohistoquímica para Troponina T detectó la lesión miocárdica en 27 casos y la tinción de HE dio positiva para infarto de miocardio en 21 casos, con lo que se aprecia una relación directa de casos detectados con la tinción Troponina T frente a la tinción Hematoxilina eosina. Según Ibáñez J y otros, la troponina presenta una especificidad de órgano muy alta e indica necrosis de células miocárdicas; respecto a la especificidad para daño miocárdico, se aproxima al 100%<sup>33,40</sup>.

En un estudio con marcadores inmunohistoquímicos troponina-I (CT-I) y complemento C9 (C9), Jasra y col; en un intento por identificar la primera fase de infarto de miocardio, reveló que la primera fase de infarto de miocardio <6 horas de duración pueden ser detectadas a través de la tinción con CT-I y C9; las fibras musculares cardíacas isquémicas / infartada en <6 horas se visualizaron en el grupo reducido o ausente para CT-I<sup>5</sup>. La liberación de Troponina T es bifásica, el primer pico aparece en el 50% de los pacientes a las 4 horas, máxima a las 12-24 horas y se corresponde con la liberación del complejo terciario por daño de las miofibrillas<sup>33</sup>.

En nuestro estudio, en el grupo de casos sospechosos, con 27 casos con resultado positivo para la tinción TnT; el 46,6% (14) del total presentaron en promedio, una tinción al 50%, lo que nos indica la relación con la alteración de la estructura cardíaca; la disminución o ausencia de tinción refleja el daño celular de los miocardiocitos. El menor porcentaje de tinción con Troponina T, está en relación a la destrucción de las fibras miocárdicas, como lo sostienen los estudios antes descritos; las fibras musculares infartadas o isquémicas se visualizan como ausente o reducida con la tinción TnT; y al tratarse de casos que fallecieron, podemos concluir que se ha desarrollado un infarto de miocardio. Consideramos que la variabilidad en el porcentaje de la tinción con el marcador TnT, depende de las horas transcurridas entre el deceso y el inicio de los síntomas o isquemia y del tamaño del área infartada, aunque estos aspectos no se han profundizado en el estudio.

Para este mismo grupo de estudio, se clasificaron los casos según las características histológicas descritas por Robbins, detectadas en la tinción HE; la lesión cardíaca más frecuente corresponde a la data de dos grupos de horarios en igual proporción, que son de 4 a 12 horas y de 1 a 3 días, y entre ambas suman 16 casos (53,3%). De estos casos, cinco

presentaron simultáneamente, características de lesión cardíaca de más de 7 días junto con otra de menos data.

De nuestro estudio, se desprende que la data de la lesión miocárdica detectada con tinción HE, está en relación a los hallazgos de la tinción TnT, en el cual el 46,6% refleja la lesión miocárdica en las primeras 12 a 24 horas.

En el grupo de casos positivos con diagnóstico macroscópico de infarto de miocardio, la tinción con Troponina T reconoció la lesión miocárdica en el total de los casos (10), siendo el porcentaje de tinción al 75% el más frecuente. La proporción de células dañadas es menor, lo cual puede deberse a que, según Aguilera, el 90% de las muertes súbitas de origen cardíaco ocurren en la primera hora desde el inicio de los síntomas<sup>36</sup>. En la tinción con HE se encontró que la mitad de casos presentan una data de 4 a 12 horas y la otra mitad, de 12 a 24h, indicando que en 7 casos, se encontró además signos de infarto antiguo. Estos hallazgos nos llevan a señalar que los resultados de Tinción de Troponina T estarían en relación a la Tinción HE los cuales presentan casos de infarto de miocardio entre las primeras 24 horas; teniendo en cuenta que según Santaló y col, la meseta de troponina en sangre es entre a las 12 a 48 horas<sup>36</sup>. De acuerdo a los resultados, existiría relación entre los hallazgos de lesión cardíaca en la tinción de H/E con la tinción de Troponina T e incluso se desprende una relación en cuanto a la data de la lesión cardíaca.

Señalamos que para los casos de nuestro estudio, a diferencia de los estudios clínicos, se elimina la posibilidad de confundir, los resultados de la troponina T, puesto que la presencia de cTnT en plasma no es específica de la cardiopatía isquémica<sup>33</sup>; así mismo se excluye a las troponinas liberadas desde músculo esquelético, debido que se diseñó el estudio directamente con el tejido cardíaco.

En el 90% de los casos sospechosos el resultado inmunohistoquímico para Troponina T fue positivo (27 casos), la positividad de la tinción de H&E para infarto de miocardio, se determinó en 21 casos y la causa de muerte en la necropsia médico legal (hallazgos macroscópicos) fue de 5 (16,6%) de casos. El diagnóstico macroscópico de causa de muerte más frecuente, fue “edema cerebral y pulmonar” (53.3%).

En la prueba de hipótesis (tabla N° 13) para muestras relacionadas (Tinción Troponina T y Tinción H/E), se aprecia que la diferencia entre el límite inferior y superior es de 0.3616, con respecto a la media que es de 0.1616, significa que los datos se encuentran muy cercanos y concentrados alrededor de la misma. Asimismo cabe mencionar que la prueba de hipótesis

al 95% de intervalo de confianza se obtiene un P valor o significancia bilateral de 0.031, el cual es menor al parámetro de comparación de 0.05; lo que significa que se aprueba la hipótesis de investigación (Hi): El valor diagnóstico del marcador Troponina T es mejor que la tinción Hematoxilina Eosina para el diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio, en la Morgue Central de Lima, Febrero 2013; y se rechaza la hipótesis nula (Ho). En el análisis de correlación con Chi cuadrado ( $P = 0.031$ ) se encuentra asociación entre los resultados de la tinción Troponina T y la tinción Hematoxilina eosina, para los casos sospechosos de infarto de miocardio; de forma similar, el índice Kappa<sup>37</sup>, que mide el grado de concordancia entre ambas tinciones; aunque con baja fuerza de concordancia (0.21), muestra un resultado positivo.

En el presente estudio, la tinción TnT proporciona mayor valor diagnóstico para la detección del infarto reciente de miocardio, en relación a la aplicación de la tinción Hematoxilina eosina y a los hallazgos del estudio macroscópico de la necropsia; aunque por estadística, se encuentra baja fuerza de concordancia.

Es probable que si se hubiese tomado mayor número de casos para estudio, la concordancia entre los estudios de tinción TnT y HE habría sido mayor; aun así, los resultados muestran la necesidad de aplicar el estudio inmunohistoquímico con troponina T, para apoyar el diagnóstico de necrosis miocárdica; más aún en casos en los que no presentan hallazgos macroscópicos ni microscópicos que explique la causa de muerte.

## VI. CONCLUSIONES

El marcador cardíaco Troponina T es útil para el diagnóstico de muerte súbita por infarto de miocardio, siendo su valor diagnóstico para infarto de miocardio mejor a la tinción Hematoxilina eosina.

La correlación con Chi cuadrado, en los casos sospechosos de infarto de miocardio, problema de investigación, encuentra asociación entre los resultados con tinción Troponina T y la técnica convencional Hematoxilina Eosina; de forma similar en el índice Kappa, aunque el resultado (0,21) es de baja fuerza de concordancia.

El diagnóstico de lesión miocárdica en muerte súbita por infarto reciente de miocardio en el grupo de casos sospechosos, con el marcador Troponina T, fue mayor (27 casos), a los detectados por Hematoxilina Eosina (21 casos).

El diagnóstico de muerte súbita por infarto reciente de miocardio en tejidos cardíacos con signos macroscópicos de infarto de miocardio (confirmados) con el marcador Troponina T y tinción Hematoxilina Eosina fue positivo en el 100% de casos.

De acuerdo a los resultados, existe relación entre los hallazgos de lesión cardíaca en el porcentaje de tinción con Troponina T y la tinción de H/E respecto a la data de la lesión cardíaca.

La muerte súbita cardíaca, con daño de miocardio se presenta con mayor frecuencia en varones y a menor edad respecto a las mujeres.

En los casos sospechosos de muerte súbita por infarto de miocardio, se evidenció peso del corazón > 300g en 24(80%) casos; la edad promedio de afectados fue de 43.43 años (desviación estándar de 13.33); la media del grosor del ventrículo derecho fue de 5.47mm y del ventrículo izquierdo, de 15.57mm.

El índice de masa corporal más frecuente en los casos de estudio, corresponde al sobrepeso, seguido de la obesidad; asimismo, el 86,6% de los casos estudiados presentan cardiomegalia.

En el grupo de casos sospechosos de infarto de miocardio, el grupo etáreo más afectado fue de 41 a 60 años, con 19 casos (63,3%) y; en el grupo de casos positivos con infarto de miocardio macroscópico, las edades entre 51 a 70 años son las más afectadas 6(60%).

## VII. RECOMENDACIONES

Se considera recomendar la técnica de inmunotinción con Troponina T, como un examen a realizarse en casos en que no se encuentren hallazgos macroscópicos de daño de miocardio.

El uso del marcador Troponina T ayuda a definir los diagnósticos de muerte en casos en que no hay sospecha de daño miocárdico ni otra causa que determine el deceso.

En los casos de estudio se ha encontrado fuerza de concordancia estadística baja por lo que se recomienda mayor población objetivo, en las futuras investigaciones.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Palomo Rando JL, Ramos Medina V. De la Cruz Mera E, López Calvo AM. Diagnóstico del origen y la causa de la muerte después de la autopsia médico-legal. Cuad Med Forense 2011;17(1):7-12
2. Who.int [Internet]. USA: OMS; 2000 [actualizado Mayo 2014; citado 23 ene 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>
3. Tomásková E, Vorel F. Some possibilities in the diagnosis of early acute ischaemic changes in the heart muscle in sudden death. SoudLek. 2010 Jul;55(3):32-5.
4. JieOuyang, Miguel Guzman, Fidelina Desoto-Lapaix, Matthew R. Pincus, Rosemary Wieczorek. Utility of desmin and a Masson's trichrome method to detect early acute myocardial infarction in autopsy tissues. Int J ClinExpPathol 2010;3(1):98-105.
5. Jasra SK, Badian C, Macri I, P. Ra. Recognition of Early Myocardial Infarction by Immunohistochemical Staining with Cardiac Troponin-I and Complement C9. J ForensicSci. 2012 14 de mayo. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02172.x.
6. RMMao, ZhengQQ, Li XL, XiongCY, ZhuBL. The application of biochemical indexes detecting in sudden cardiac death in forensic autopsy. FaYiXueZaZhi. 2009 Dec; 25 (6): 451-4.
7. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, De Gouveia RH, Sheppard M, Thiene G, Van Der Wal A. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. Association for European Cardiovascular Pathology. Pathologica. 2010 Oct;102(5):391-404.



8. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Pecando C, Wild P, Genth-Zotz S, Warholtz A, Giannitsis E, Möckel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Münzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *J Forensic Sci.* 2001 Mar; *Patología.* *2JAMA.* 2011 Dic 28, 306 (24): 2684-93.
9. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Bessho Y, Kamikodai Y, Tsuda K, Okazaki S, Maeda H. Postmortem cardiac troponin I and creatine kinase MB levels in the blood and pericardial fluid as markers of myocardial damage in medicolegal autopsy. *LegMed (Tokyo).* 2007 Sep;9(5):241-50. Epub 2007 Apr 24.
10. Blanco J. y colaboradores. Proteínas estructurales y mediadores de la inflamación: marcadores para el diagnóstico postmortem de la isquemia miocárdica (estudio inmunohistoquímico). *Cuadernos de Medicina Forense.* Enero 2004 (35):51-67
11. Thomsen H, celebrada H. La susceptibilidad de C5b-9 (m) a los cambios post-mortem. *Int J Med legal.* 1994; 106 (6): 291-3.
12. Doran JP, AJ, Howie, JN Townend, RS Bonser. La detección de infarto de miocardio mediante la tinción inmunohistoquímica de C9 en formol fija, embebidos en parafina. *J ClinPathol.* 1996 Jan; 49 (1):34-7.
13. *J Forensic Sci.* 2001 Mar; 46 (2):328-34. La inmunotinción por el complemento C9: una herramienta para el diagnóstico precoz del infarto de miocardio y la aplicación en la medicina forense. Piercecchi Martí-MD, Lepidi H, Leonetti G, O Vire, Cianfarani F, Pellissier JF.
14. Rzepecka-Woźniak. Inmunohistoquímica manejo diagnóstico de las primeras etapas de infarto de miocardio a los efectos de los exámenes post-mortem médico-legales. *Arch Med Sadowej Kryminol.* 2008 Jan-Mar; 58 (1):5-16.
15. Campobasso CP, Dell'Erba AS, Addante A, Zotti F, Marzullo A, Colonna MF. La muerte súbita cardíaca y los indicadores de isquemia miocárdica: un estudio comparativo de cuatro marcadores inmunohistoquímicos. *Am J Pathol Med Forense.* 2008 Jun; 29 (2):154-61.

16. Teijeira R, Bañón R, Hidalgo A, Pradini I. La autopsia médico-legal. *Med Clin (Barc)*. 2006;126 (20):787-92. Localizador web 118.160
17. Vargas Alvarado E. *Medicina Legal*. Editorial Lehmann. 3° ed. Costa Rica, 1983. Copyright 2008 3ª. Edición corregida y aumentada por Lehmann Editores.
18. Benito Morentin Campillo, M. Paz Suárez Mier, Beatriz Aguilera Tapia. Muerte súbita cardíaca en niños y jóvenes. *Revista Española de Medicina Legal*, Volume 35, Issue 2, Pages 59-69. 2009.
19. Catanese Ch.A. *Color Atlas of Forensic Medicine and Pathology*. CRC Press, Boca Ratón, FL, 2010.
20. Kumar V, Abbas A, Fausto, N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Ed. Elsevier Saunders. 7° ed. 2005. pp. 576.
21. Allen P. Burke, MD\*, y RenuVirmani, MD. Fisiopatología del infarto agudo de miocardio. *Med Clin N Am* 91 (2007) 553 – 572
22. Di Maio V.J.M. y Di Maio, D.J., *Forensic Pathology*, 2da. Ed. CRC Press, Boca Ratón, FL, 2001.
23. Cohle SD, Sampson B. The negative autopsy: sudden cardiac death or other? *Cardiovasc Pathol*, 2001: (10), 219–222.
24. Tsokos M, *Forensic Pathology Reviews Volumen 1*, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004.
25. Tsellarius IuG, Semenova LA, Nepomniashchikh LM. Morphological types of the changes in the myofibrils of cardiac muscle cells. *Arkh Patol*. 1980;42(12):3-13.
26. Falcón Vilaú Leonel, Fernández-Britto Rodríguez José E. Aterosclerosis y muerte súbita: aplicación de una metodología para su estudio integral. *Rev Cubana Invest Biomed* 1998;17(2):152-64.
27. Basso Cristina, Burke Margaret, Fornes Paul, Gallagher Patrick, Henriques Rosa. Sheppard Mary, Thiene, Gaetano. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* (2008) 452: 11-18.
28. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem*. 2009;55:1303-6.

29. Morentin B; Suárez M, Aguilera B. Muerte súbita por enfermedad ateromatosa coronaria en jóvenes. *Rev Esp Cardiol* Vol. 54, Núm. 10, Octubre 2001; 1167-1174
30. J. Castellá García et al. Aspectos medicolegales de la muerte súbita cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13(A):30-37
31. De Suárez Claudia, Avilán Rovira José Miguel. Pesos en corazones normales de Venezuela. *Gac Méd Caracas* [revista en la Internet]. 2004 Abr [citado 2015 Feb 02] ; 112(1):42-48. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0367-47622004000100007&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622004000100007&lng=es).
32. Santaló M, Guindo J, Ordóñez J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:703-20. - Vol. 56 Núm.07 DOI: 10.1157/13049653  
<http://www.revespcardiol.org/es/marcadores-biologicos-necrosis-miocardica/articulo/13049653/>
33. Croda M. Troponina: marcador bioquímico específico de daño al miocardio. *Monografías* (internet). (Citado el 02 de marzo del 2015). Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos12/troponi/troponi.shtml#ixzz3TuGQuPYq>
34. García-Castillo A y cols. Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Vol. 76 Supl. 3/Julio-Septiembre 2006:S3, 12-120
35. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la investigación*. 4º ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
36. Aguilera B, Suárez M. Muerte súbita cardíaca. *EJAutopsy* 2003, 1:21-34. Disponible en: <http://rea.uninet.edu/index.php/ejautopsy/article/view/4/4>
37. Cerda Jaime, Villarroel Luis. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1): 54-58
38. De Suárez C, Velásquez G., Avilán J, Puigbó J. Enfermedades del miocardio: Estudio en 1891 autopsias (1994-1999). *Gac Méd Caracas* 2001;109(4):497-507
39. Salvador-Usach M, Martínez-Gonzales S, Alvaro-Naranjo T y cols. Técnicas de desenmascaramiento antigénico en inmunohistoquímica. Estudio dirigido a anticuerpos con especiales dificultades de inmunodetección. *Rev. Española Patología.* 2001. Vol N° 3. 255-260.

40. Ibañez J, Sobrado R, Rivero M, Olite J, Idoate I, Berrozpe I, Arina E, et. al. Use of troponin-I, CPK-MB and myoglobin in the diagnosis of myocardial infarct and processes of muscular necrosis of non-cardiac origin. An Sist Sanit Navar. 2001 Jan-Apr;24(1):15-23

## IX. GLOSARIO

**Necropsia o Autopsia:** Es el conjunto de operaciones que tiene como meta fundamental evidenciar la causa de muerte. La autopsia tiene la finalidad principal establecer las alteraciones patológicas existentes en los órganos y tejido, deslindando a aquellos que constituyen hallazgos incidentales de las que tiene significación verdadera y así trata de determinar la causa de muerte. Sus finalidades pueden ser médico sanitarias, clínicas anatomopatológicas o para esclarecer problemas de interés legal. (25)

**Muerte natural:** Es el resultado final de un proceso morboso en el que no existe participación de ninguna fuerza exógena o extraña al organismo, fuera de las causas infecciosas.<sup>2</sup>

**Muerte violenta:** Aquella que es consecuencia de la intervención de un mecanismo exógeno o externo al sujeto, clásicamente dividida en muerte accidental, homicida o suicida.<sup>2</sup>

**Causa de la muerte:** Es el traumatismo, enfermedad o combinación de ambos responsable de la iniciación de la serie de trastornos fisiopatológicos, breves o prolongados, que terminan con la vida de una persona (silencio eléctrico cardíaco y cerebral). 1

## X. ANEXOS

**Tabla 1: FICHA DE RECONOCIMIENTO DE DATOS - SELECCIÓN DE MUESTRA DE ESTUDIO**

<b>CRITERIOS INCLUSIÓN</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Edad 18-70a		
Data menor de 24 horas		
<b>SOSPECHA MACROSCÓPICA DE INFARTO:</b>		
Antecedentes clínicos		
Enfermedad coronaria severa sin causa de muerte encontrado en la autopsia		
Estenosis coronaria por placas de ateromas que reduzcan la luz arterial $\geq 75\%$		
Cicatrización post infarto		
Cambios macroscópicos de color		
Cambios de consistencia		
Trombosis coronaria		
Cadáveres sin signos de infarto de miocardio y sin enfermedad coronaria, con diagnóstico inespecífico como edema cerebral y/o pulmonar.		
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>		
Cadáveres con causa de muerte violenta: lesiones por arma punta y/o filo, arma de fuego, hecho de tránsito.		
Cadáveres con antecedentes de ingesta de tóxicos.		
Cadáveres con lesiones miocárdicas macroscópicas de IMA.		



**TABLA 3: CAUSA DE MUERTE: DIAGNÓSTICO MACROSCÓPICO Y MICROSCÓPICO**

N° PN	Causa de Muerte			Diagnóstico Microscópico
	Básica	Intermedia	Final	

**TABLA 4: COMPARACIÓN SEGÚN TINCIÓN H/E – INMUNOHISTOQUÍMICA TNT**

N°	GRUPO	RESULTADO TINCIÓN H/E		RESULTADO INMUNOHISTOQUÍMICA				
		IMA	NO IMA	0%	25%	50%	75%	100%

**Grupo Casos sospechosos (problema):** 30 Casos con sospecha de daños isquémicos: Con presencia de enfermedad coronaria severa sin causa de muerte encontrado en la autopsia, miocardio con cambios macroscópicos de color, consistencia reblandecida; antecedentes clínicos, presencia de enfermedad coronaria severa sin causa de muerte encontrado en la autopsia, estenosis coronaria por placas de ateromas que reduzcan la luz arterial en 75 % o más, cicatrización posinfarto, trombosis coronaria.

**Grupo Casos positivos:** 10 Casos positivos de infarto de miocardio con signos de isquemia y ruptura cardíaca.

