



Dra. Rosa Elizabeth Carrera Palao
Médico Legista - Patólogo Forense
IML- GERCRIM - LATOQUIL-SAP

"ACTUALIZACION Y MEJORA DE LA CALIDAD DIAGNOSTICA EN PATOLOGIA FORENSE"

Fuente Instituto de Medicina Legal
DETAF
Archivo Central
Enero - Mayo 2003

Causas de muerte

Muerte violenta

	#	%
CONTUSAS	507	25.34
ASFIXIAS MECANICAS	135	6.75
ASFIXIAS TOXICAS	113	5.65
ARMAS DE FUEGO	106	5.30
ARMAS BLANCAS	35	1.75
QUEMADURAS	18	0.90
TOTAL	914	45.68

Muerte Natural

	#	%
ENF RESPIRATORIAS	220	10.99
PERINATALES	146	7.30
CARDIOVASCULARES	134	6.70
EDEMAS	125	6.25
DIGESTIVAS	90	4.50
IMPRECISABLES	71	3.55
SISTEMA NERVIOSO	67	3.35
SEPSIS	64	3.20
RESTOS OSEOS	47	2.35
OTRAS	42	2.10
NEOPLASIAS	35	1.75
CONGENITAS	22	1.10
SIN NECROPSIA	12	0.60
ESTADOS QUIRURGICOS	12	0.60
TOTAL	1087	54.32
	2001	100.00

Toxicología forense: Incidencia de muertes por tóxicos. Verano 2004, Lima

- ROSA ELIZABETH CARRERA, SHERMANY FRANCISCO ARONÉS, JAVIER FLORENTINO CHURANGO, SIXTO ANTONIO GONZÁLEZ, MARLENY DEL ROSARIO HUERTA, NOÉ VIZCARRA. Instituto de Medicina Legal - Ministerio Público e Instituto de Patología - UNMSM
- Objetivo: Establecer incidencia de intoxicaciones como causa de muerte básica de casos ingresados a la Morgue Central de Lima como muerte súbita con sospecha de violencia, I trimestre 2004.
- Materiales y Métodos: Se revisó 1140 necropsias de enero a marzo 2004 y análisis estadístico de causas de muerte con diagnósticos macroscópicos que revelaron efecto tóxico sin otros signos de violencia, ni patología existente, según edad y sexo.
- Las **decepciones con sospecha de toxicidad fueron**: hemorragia pancreática, hemorragia pulmonar, encefalopatías, asfixia tóxica, cáusticos, monóxido de carbono, cáusticos, edema pulmonar y cerebral.
- Resultados: Del total de casos estudiados, 24.9% (285) fueron sospechosos de toxicidad. Casos positivos 27.5% (78), negativos 56.7% (61), **no solicitados 15.9% (45)**
- Incidencia de tóxicos encontrados: **intoxicación alcohólica 52.6% (11)**, insecticidas **carbámicos 26.9% (2)**, cocaína 5.3% (4), **ácido cianhídrico 3.9% (3)**, monóxido de carbono 2.6% (2), estricnina 1.3% (1), tóxicos no identificados 7.7% (6).
- Predominó el sexo masculino con 20.4% (58). El femenino fue 7.0% (20), con intoxicación alcohólica 4/1 y con carbámicos no hubo diferencia. Predominaron en la cuarta década los carbámicos, seguida de la segunda, quinta y sexta décadas; la intoxicación alcohólica predominó en la tercera década, seguida de quinta, cuarta y sexta décadas; **entre los no solicitados predominó la primera década**. Los resultados negativos tuvieron diagnósticos de ahorcamiento 14% (24), infarto de miocardio 23% (37) y edemas cerebral y/o pulmonar 31% (51), asfixias y/o patología respiratoria 15% (27).
- Conclusiones: La primera causa de muerte por tóxicos correspondió a intoxicación alcohólica, seguida de insecticidas carbámicos. En la mayoría de casos, no hubo información referencial previa para la determinación de tóxicos. Palabras clave: Patología forense, intoxicaciones, venenos.

Evaluación de casos con sospecha de muerte por anafilaxia

- Todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico o efecto perjudicial al individuo o a la sociedad
- 10 a 20% de pacientes que ingresan a un hospital presentan reacciones adversas
- 0,24 a 0,9 % de muertes hospitalarias se deben a reacciones adversas
- 3 a 6 % de ingresos hospitalarios se deben a reacciones adversas
- 41% de pacientes tratados con fármacos presentan reacciones adversas

Reacciones adversas

- Efecto colateral
- Efecto secundario
- Reacción alérgica (inmunológica, antigénica)
- Reacción idiosincrásica
- Índice terapéutico (relación dosis tóxica y terapéutica)
- Reacciones adversas relacionadas con la dosis
- Reacciones adversas no relacionadas con dosis

Relacionadas con la dosis

- Modificaciones farmacocinéticas
 - Enfermedad hepática
 - Enfermedad renal
 - Enfermedad cardíaca
- Modificaciones farmacodinámicas
 - Estados fisiológicos o patológicos (edad)
 - Factores de coagulación disminuidos
 - Modificaciones de los electrolitos

No relacionadas con la dosis

Características de reacción inmunológica:

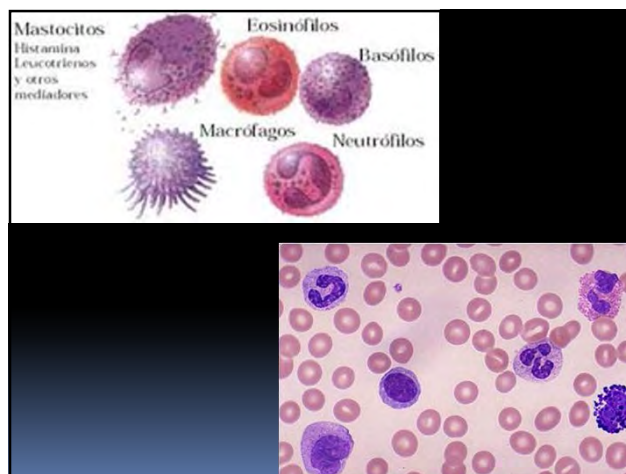
- Fiebre
- Erupción cutánea (maculopapular, urticaria, eritema multiforme, S. Stevens Johnson, eritema nodoso, vasculitis, púrpura, dermatitis esfoliativa, fotosensibilidad, necrólisis tóxica epidérmica o S. Lyell)
- Alteraciones sanguíneas (trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica o aplásica)
- Angioedema
- **Shock anafiláctico**
- Alteraciones respiratorias (rinitis, broncoespasmo o reacción asmática, neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante)
- Enfermedad del tejido conjuntivo (Síndrome lúpico)
- Enfermedad del suero

Ti pos de reacción alérgica

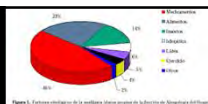
- **Tipo I Hipersensibilidad inmediata o anafilaxia**
- (El fármaco reacciona con anticuerpos Ig G fijados a células, mastocitos o basófilos, se liberan mediadores, histamina, 5-HT, cininas, PG, leucotrienos)
- **Tipo II Citotóxica:** Anticuerpos circulantes IgG, Ig M e IgA interactúan con el hapteno farmacológico unido a la membrana de una célula, hematíe, plaqueta o leucocito, se activa el complemento y produce lisis celular
- **Tipo III Por inmunocomplejos** (El anticuerpo IgG se combina con el hapteno en la circulación, el complejo se deposita en las paredes vasculares, se activa el complemento y daña el endotelio capilar)
- **Tipo IV Hipersensibilidad diferida** (El hapteno sensibiliza linfocitos que infiltran los tejidos, desencadena una reacción inflamatoria tisular, como la dermatitis de contacto)

Referenci a

- M. A. de Cos y J. Flórez. Reacciones adversas a los medicamentos. Farmacología humana
- http://www.hvil.sld.cu/bvs/archivos/601_09reacciones%20adversas.pdf



Etiología



- **Antibióticos** (penicilina, tetraciclinas, sulfonamidas).
- Antiinflamatorios no esteroideos (incluye la aspirina y analgésicos).
- Picadura de insectos (avispa o abeja).
- Anestésicos y miorelajantes.
- Alimentos (legumbres, huevos, pescado, mariscos, leche, frutas, carnes).
- Medios de contraste para radiografías.
- Mecanismos físicos (frío, esfuerzo, agua, etc.).
- **Ruptura de quiste hidatídico.**
- Productos sanguíneos (heparina y gammaglobulinas).
- Idiopática.

Propuesta de protocolo

- La reacción anafiláctica es una causa poco común de muerte súbita, cuyo diagnóstico y confirmación en muchas ocasiones reviste una gran complejidad clínica y forense, por lo que la incidencia exacta de la anafilaxia mortal es desconocida.
- Los análisis post mortem de IgE específica y de concentraciones séricas de triptasa realizados en estos últimos años en los casos de muerte súbita implican que la incidencia real de muerte por anafilaxia puede estar subestimada.
- Por ello, se hace necesario realizar un protocolo de actuación para esos casos de muerte súbita en los que se sospeche anafilaxia.
- En el presente artículo se hace una revisión de los diferentes estudios y hallazgos más característicos de esta patología y se propone un modelo de protocolo de actuación en los casos de sospecha de anafilaxia.
- © 2010 Asociación Nacional de Médicos Forenses. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Definición

- La anafilaxia es una reacción severa de hipersensibilidad generalizada o sistémica, causada por la liberación súbita y masiva de mediadores de mastocitos y células basófilas como respuesta a esa hipersensibilidad, que pone en peligro la vida.
- (el término anafilaxia significa exento de protección y fue acuñado por Portier y Richet en 1902)
- El cuadro es conocido desde la antigüedad; en los jeroglíficos del antiguo Egipto se describe la muerte del faraón Menes en 2640 a.C., por la picadura de una avispa

Mecanismos de producción

- 1. La anafilaxia por mecanismo inmunológico típico comprendería las reacciones alérgicas producidas por un mecanismo de hipersensibilidad tipo 1 mediado por IgE específica, con capacidad para unirse a los receptores que expresan en su membrana los mastocitos y basófilos.
- La reacción se desencadena cuando los alérgenos sensibilizantes se adhieren a la IgE unida a mastocitos y basófilos,

Mecanismo

- Ocurre la desgranulación celular y la liberación de mediadores.
- Este mecanismo produciría la anafilaxia causada por algunos antibióticos, proteínas extrañas, alimentos y venenos de himenópteros, entre otros.
- También se incluirían como causantes de anafilaxis por mecanismo inmunológico algunas reacciones producidas por mecanismos de hipersensibilidad tipo II o celular y de tipo III por inmunocomplejos circulantes, de la clasificación de Gell y Coombs.

Reacciones no inmunológicas

- 2. Llamadas reacciones anafilactoides, la liberación de mediadores vasoactivos causantes de la sintomatología se produce sin que intervenga mecanismo inmunológico, por lo que no se requeriría de sensibilización previa.
- De ese modo, algunos agentes son capaces de ser desgranuladores directos de los mastocitos.
- Un ejemplo clásico de este tipo de reacción es la producida por los opiáceos, expansores del plasma y medios de radiocontraste, entre otros

Fi si opatol ogía

- Los síntomas de anafilaxia se producen por la liberación de mediadores vasoactivos de mastocitos y basófilos.
- Los mastocitos son las principales células efectoras de la anafilaxia y contienen gránulos que son liberados al ser estimulado este.
- En esos gránulos se pueden encontrar almacenadas sustancias vasoactivas, como triptasa, histamina, serotonina, quimasa o carboxipeptidasa, o sintetizarse de novo, como prostaglandinas, factor activador plaquetario (PAF) y leucotrienos.
- Entre los mediadores inflamatorios liberados por mastocitos y basófilos más estudiados en reacciones anafilácticas se encuentran los siguientes:

Hi stami na

- Marcador inflamatorio que produce un aumento de la permeabilidad vascular, dilatación de capilares y vénulas y contracción de la musculatura lisa no vascular. Esto se traduce clínicamente en un cuadro de **urticaria, angioedema, hipotensión, broncospasmo y vasoconstricción coronaria**.
- La determinación de histamina se realiza en plasma mediante técnicas de radioinmunoanálisis y fluorescencia.
- La histamina plasmática tiene una vida media muy corta; alcanza un pico máximo en sangre a los 5-15 min tras la activación mastocitaria y se elimina en menos de 2 h.
- Se puede determinar su metabolito: N-tao-metil histamina, tanto en plasma como en orina mediante HPLC y CG-EM de ionización.

Tri ptasa

- Es una proteasa neutra que participa en el proceso de inflamación secundaria.
- Se encuentra casi exclusivamente en los mastocitos y tiene una vida media de 1,5 a 2,5 h, con un pico en torno a los 120 min.
- La determinación se realiza habitualmente en suero por el método de fluoroenzimoinmunoanálisis (FEIA).

Qui masa

- Es otra proteasa segregada por mastocitos. Se ha comprobado que tiene una buena correlación con las concentraciones de triptasa en anafilaxia.

Proteína catiónica eosinofílica

- Es un péptido citotóxico de unos 21 kDa, situado en el citoplasma de los eosinófilos, que induce la desgranulación mastocitaria.
- En las reacciones anafilácticas de origen alérgico (mediadas por IgE) puede ser de gran utilidad el estudio de la IgE total y específica.
- La determinación de IgE total se suele realizar en sangre total mediante enzimoimmunoanálisis y la de la IgE específica se realiza en suero o plasma mediante fluoroinmunoanálisis.

Etiología

- Desde el punto de vista teórico, cualquier agente capaz de activar los mastocitos o basófilos puede desencadenar anafilaxia.
- Entre las causas más frecuentes de anafilaxia se debe destacar las siguientes: la administración de **medicamentos**, la ingesta de **alimentos**, picaduras de **insectos**, exposición a **látex**, relacionadas con el **ejercicio**, inmunoterapia, colorantes, hormonas y la sensibilización a algunos parásitos del pescado y mariscos como Anisakis.
- Los fármacos constituyen el principal grupo de agentes causantes de anafilaxia en adultos.
- Los antibióticos pertenecientes al grupo de los betalactámicos son los fármacos que con mayor frecuencia producen un cuadro anafiláctico.

Otros agentes

- El incremento en el consumo de **analgésicos** ha tenido como consecuencia el aumento de efectos adversos producidos por estos, especialmente las pirazolonas como causantes de reacciones anafilácticas mediadas por IgE y cualquiera de ellos como desencadenante de reacciones anafilactoides, al inhibirse la ciclooxigenasa.
- Un caso particular es la muerte por reacciones adversas a **drogas de abuso**. En alguna de estas muertes, como las producidas por la administración de **opiáceos**, la reacción anafilactoide se produce por desgranulación directa de mastocitos y liberación de mediadores

Otros agentes

- Los alimentos constituyen la primera causa de anafilaxia en niños y la segunda en adultos. Entre ellos destaca el papel de las frutas, frutos secos y mariscos en adultos, y el de la leche, los huevos y legumbres en niños

Diagnóstico clínico

- El cuadro clínico de anafilaxia reúne una serie de características comunes: es de presentación súbita (de 5 a 30 min si el antígeno penetra por vía parenteral y hasta 2 h en caso de ingestión), tiene gran intensidad y produce una serie de síntomas debidos a los mediadores liberados.
- A la hora de valorar la reacción anafiláctica y su tratamiento, no se debe olvidar que la sintomatología puede desarrollarse de varias formas, entre las que destacaremos las formas bifásica y prolongada.

Anafilaxia bifásica

- La anafilaxia bifásica sería el retorno de los síntomas después de la resolución de los síntomas iniciales, en ausencia de reexposición al alérgeno en un plazo de 1-8 h.
- La duración de ambas fases podría ser de 1-72 h. Se calcula que hasta un 20% de las reacciones anafilácticas en adultos son bifásicas².
- En la anafilaxia prolongada los síntomas pueden ser continuos y tienen una duración superior a 24 h.
- Se ha descrito a pacientes con anafilaxia prolongada de 3-21 días de duración. Olvidar estas circunstancias puede tener consecuencias fatales para la vida del paciente.
- Aunque la mayoría de los **órganos y sistemas** pueden verse envueltos en esta reacción, los más frecuentemente implicados incluyen **la piel** y los sistemas **respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal**.

Signos

- Cutáneos** (90% de los casos).
- Urticaria y angioedema atribuidos a la acción de la histamina, flushing o eritema generalizado, prurito. El rubor y taquicardia están invariablemente presentes como signos clínicos característicos, aunque otros síntomas cutáneos (habones, prurito) pueden estar ausentes.

Signos respiratorios

- Respiratorios (40-60%). Incluyen obstrucción de vías respiratorias superiores por **angioedema** (de **epiglotis, laringe e hipofaringe**) que puede llegar a producir signos de asfixia mecánica con estridor y dificultad respiratoria, ronquera y disfagia.
- La obstrucción de vías respiratorias inferiores se manifiesta con una clínica de opresión torácica acompañadas de disnea, tos y sibilancias debidas a **broncospasmo e hipersecreción bronquial**.

Signos cardiovasculares

- Cardiovasculares (30-35%). Taquicardia, hipotensión, arritmias, colapso cardiovascular o parada cardíaca. En algunos pacientes se han observado alteraciones electrocardiográficas, con o sin infarto agudo de miocardio por vasospasmo coronario producido por los mediadores de la anafilaxia.
- En raras ocasiones, pueden presentar bradicardia en vez de taquicardia, acompañada de hipotensión profunda.

Gastrointestinales

- Gastrointestinales (25-30%). **Diarrea**, náuseas, vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal.
- Otros. Cefalea (5-8%); dolor retroesternal (4-6%); convulsión (1-2%).
- Dado que el diagnóstico de anafilaxia es eminentemente clínico, algunos autores, como Brown, han querido establecer una guía de diagnóstico para esta entidad basándose en los diferentes trabajos efectuados sobre el tema (tabla 1).

Dx postmortem

- El estudio de muerte por anafilaxia entraña grandes dificultades técnicas puesto que en muchas ocasiones en la autopsia obtendremos **hallazgos inespecíficos**. Es por ello que siempre se debe descartar otra causa de muerte realizando una **autopsia completa**.
- Al ser el diagnóstico de anafilaxia fundamentalmente clínico, resulta especialmente importante realizar una **historia clínica cuidadosa para identificar posibles causas**.

Información Historia clínica

- De esa forma, se deberá sistematizar el estudio recabando la máxima información sobre los siguientes aspectos: conocer los posibles antecedentes personales de **alergia y asma**, la existencia de reacciones sistémicas previas, así como la presencia de otras enfermedades que pudieran haber causado MS, como, por ejemplo, las de origen cardíaco.
- Conocer si recibía tratamiento farmacológico para descartar una posible intoxicación medicamentosa, y si ha habido contacto previo con el supuesto agente causal (si había recibido en el pasado el medicamento sospechoso, etc.).
- Información sobre posibles hábitos tóxicos. En el caso de pacientes consumidores de **drogas de abuso**, se debe incidir sobre el tipo de drogas utilizadas, vía de administración y patrón de consumo, así como tratamientos de deshabituación previos.

Datos de circunstancias de muerte

- Se deberán obtener todos los datos que nos puedan proporcionar **testigos** sobre las circunstancias de la muerte, como el **posible agente sospechoso** (picadura de insecto, ingesta de alimentos, administración de medicamentos, etc.), **tiempo transcurrido entre la exposición al agente y el inicio de los síntomas** y, de ser posible, determinar el tiempo entre el inicio del cuadro clínico y la muerte.
- En el caso de anafilaxia por posible administración de fármacos, tratar de conocer dosis y medicamento administrados, vía de administración, fecha y hora de la administración.
- Es importante recoger la sintomatología que presenta el paciente y, el tratamiento recibido antes de producirse la muerte, conocer la medicación administrada, así como la dosis y vía de administración para evitar errores de diagnóstico.

Inciden cia

- En un estudio realizado por Greenberger et al, sobre 25 casos documentados de muerte por anafilaxia, en la mayoría (**84%**) la reacción se desarrolló dentro de **los 30 min posteriores a la exposición** y un **52%** de las defunciones ocurrieron dentro de la hora.
- Los hallazgos anatomopatológicos de la autopsia eran indicativos de anafilaxia en 18 de los 23 casos. Al menos, algunos casos se acompañaron de concentraciones sumamente elevadas de triptasa sérica total.
- El 88% de los sujetos tenían una comorbilidad significativa, incluso cardiopatía isquémica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Autopsia: hallazgos macroscópicos y microscópicos

- Durante la autopsia, en ocasiones, los hallazgos macroscópicos y microscópicos son **inespecíficos**.
- Cambios morfológicos macroscópicos
- Los cambios se observan fundamentalmente en vías respiratorias: **edema oclusivo de epiglotis y laringe, secreción bronquial mucoides con oclusión de luces bronquiales por tapones de moco y enfisema pulmonar agudo**.
- También se aprecian cambios congestivos multiviscerales (congestión y edema cerebrales fundamentalmente), dilatación agónica terminal ventricular derecha en relación con el período de supervivencia.
- Los cambios morfológicos serán más marcados si antes del fallecimiento se produce un tiempo de agonía. Sin embargo, en casos de muerte súbita, tan sólo encontraremos cambios congestivos inespecíficos.

Pumphrey y Roberts

- Estudio realizado por Pumphrey y Roberts sobre muertes por **anafilaxia relacionadas con venenos, alimentos y fármacos**, se observó que el **75%** de los casos se relacionaban con **veneno**. En el **85%** de los casos relacionados con **fármacos**, se objetivaron cambios macroscópicos marcados de **congestión y edema pulmonar**, mientras que el **66%** de los casos por **alimentos** presentaron **edema de glotis y de vía respiratoria superior**; fue infrecuente el hallazgo de hemorragias alveolares, tapones mucoides y enfisema agudo.
- En general, los signos típicos de edema laríngeo, congestión, enfisema pulmonar y eosinofilia hepatoesplénica son infrecuentes.
- Debemos tener en cuenta que en presencia de historia clínica típica la ausencia de hallazgos macroscópicos post mortem no excluye el diagnóstico de anafilaxia.

Cambios morfológicos microscópicos

- En vías respiratorias superiores, se observa **edema de la submucosa**, con separación de las fibras de colágeno y los elementos glandulares y **congestión vascular** que puede acompañarse de **eosinofilia**. En vías respiratorias inferiores, se objetiva oclusión bronquial, enfisema agudo y los cambios de congestión y edema intraalveolares.
- En el corazón, se describen cambios ocasionales de **isquemia miocárdica aguda e incipiente**, de difícil valoración con técnica habitual tipo hematoxilina-eosina y especial tipo HBFT (hematoxylin-Basic-Fuchsin-Picric acid staining).

Signos en Bazo e Hígado

- En **bazo e hígado**, congestión e **hipereosinofilia** vascular sinusoidal, y en glándulas suprarrenales, disminución del contenido de grasa en cápsula suprarrenal. En resumen, los cambios histopatológicos más significativos, pero no patognomónicos, son **edema del tracto respiratorio** superior con infiltrado en lámina propia por **eosinófilos asociados**.

Anafilaxia por picadura o inyección

- En los casos de posible anafilaxia por picadura o inyección, el **estudio de la piel de la zona de inoculación (mediante lupa de aumento o con microscopio estereoscópico)** y el estudio histológico para apreciar la presencia de infiltrado inflamatorio o focos hemorrágicos dérmicos o hipodérmicos servirán para confirmar la inoculación del alérgeno.
- Para el estudio de los mastocitos, se puede emplear tinciones histoquímicas basadas en **la valoración de los gránulos metacromáticos** en su citoplasma **tenidos con azul de toluidina**. No se ha podido conseguir un estudio cuantitativo fiable de los mastocitos debido a su turnover elevado y su degradación post mortem.
- También se puede realizar estudios **inmunohistoquímicos** basados en la determinación de la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos de tipo triptasa (**proteasas neutras**) que son segregados por los mastocitos activados y son de carácter específico y sensibles, con lo que se reduce el riesgo de falsos positivos.

Norma legal relacionada

- En los casos de sospecha de muerte por anafilaxia el Instituto Nacional de Toxicología en la Orden JUS/1291/2010, de 13 de mayo de 2010, en su artículo 17, recomienda la obtención de las siguientes muestras:
 - Estudio anatomopatológico: pulmón, vías respiratorias superiores e inferiores y muestras para descartar muerte súbita: — Muerte súbita en adulto, joven y adolescente según hallazgos de la autopsia y antecedentes clínicos (encefalo, corazón, hígado, bazo, páncreas, riñón, suprarrenales). — Muerte súbita del lactante: bloque visceral toracoabdominal completo, encéfalo, psoas, diafragma, médula espinal, cuerpos vertebrales y unión costovertebral.
 - Documentación adjunta: circunstancias de la muerte, tiempo transcurrido entre exposición al alérgeno y la muerte, sintomatología y antecedentes.

Estudio biológico y químico-toxicológico

- Aunque la Orden JUS/1291/2010 al referirse a la muerte por anafilaxia tan sólo hace referencia al envío de las vísceras para estudio anatomopatológico, el **Instituto Nacional de Toxicología**, en una publicación anterior sobre la investigación del shock anafiláctico o reacción anafilactoide, propone las muestras siguientes para estudio biológico y químico-toxicológico. — **Análisis biológico: sangre con EDTA y suero para determinar triptasa, IgE total y específica. — Análisis químico-toxicológico: según normas generales de remisión de muestras.**
- Los marcadores biológicos de anafilaxia utilizados habitualmente en clínica tienen sus limitaciones en los estudios post mortem ya que los fenómenos autolíticos y la existencia de otras situaciones pueden modificar sus valores. A continuación, se valorarán las ventajas e inconvenientes del análisis post mortem de los marcadores más frecuentes.

Histamina

- Es un marcador con una vida media plasmática corta y se elimina en menos de 2 h.
- Además, se produce una liberación post mortem de histamina desde los basófilos, que incluso puede proseguir in vitro.
- Por ello, se hace necesario obtener rápidamente la muestra tras la muerte y congelarla a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su análisis.
- Los metabolitos en orina como la N-tao-metil histamina tienen una mayor vida media, pero tienen como desventaja que su eliminación es extremadamente variable de un sujeto a otro y están influidos por diferentes factores.
- Por todo ello, aunque en clínica es un marcador útil, dadas las dificultades que entraña la obtención de un resultado en muestras forenses, hoy en día se prefiere determinar otros marcadores más estables y duraderos como la **triptasa**.

Triptasa

- Tiene la ventaja de que puede determinarse en muestras extraídas de 1-6 h tras el comienzo de la sintomatología y tiene una vida media más larga que la histamina, siendo también más estable.
- Sin embargo, no es muy útil en la investigación de muertes inmediatas porque aparece en sangre 30 min después de iniciarse el shock (15 a 60 min tras el inicio de los síntomas según otros autores).
- Para su conservación se recomienda que la muestra se congele a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. El resultado no se ve afectado si el suero es sometido a varios ciclos congelación/descongelación o por las condiciones de almacenamiento (se ha realizado incubación del suero a temperatura ambiente y a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta 4 días sin modificarse el resultado).
- Tampoco parece verse alterado el resultado por el intervalo post mortem, aunque se obtienen diferentes valores si se toma sangre de origen central (cardíaca) o periférica; es preferible la toma de sangre periférica para minimizar los fenómenos post mortem.
- Tampoco se observan cambios en los resultados con la realización de maniobras de reanimación avanzada.

Estudios Postmortem de triptasa

- Algunos estudios post mortem han encontrado concentraciones de triptasa elevadas en muertes no relacionadas con anafilaxia: muertes por asfixia, **hipertermia, politraumatismos, mastocitosis sistémica y síndrome de muerte súbita del recién nacido (SIDS)**.
- Ante la diferencia de resultados en los estudios de triptasa en casos de SIDS, algunos autores se plantean si la liberación de mediadores de anafilaxia tiene un papel en la patogenia de algunos casos de SIDS.
- En los casos de muerte por reacciones anafilácticas no inmunológicas o anafilactoideas, como, por ejemplo, muerte por administración de opiáceos, también se verán aumentados los valores de triptasa.

Betatriptasa

- Por el contrario, se encuentran concentraciones normales de betatriptasa en los casos de **alergia alimentaria**. Todo ello va en contra de su especificidad post mortem, por lo que es necesario para valorar la triptasa post mortem considerar los eventos cercanos a la hora de la muerte.
- En clínica, se ha establecido 11,5 ng/ml como valores normales de triptasa.
- Se ha observado que las concentraciones post mortem son más elevadas posiblemente por difusión post mortem de los mastocitos de los tejidos lisados a los vasos sanguíneos.
- Por ello, Edston et al establecieron unos valores cut-off para anafilaxia posmortal en sangre periférica (sangre femoral) de 45 µg/l. Para esos autores, con estos valores se eliminaría la mayoría de falsos positivos.
- En general, la triptasa es un buen indicador de anafilaxia posmortal de origen alérgico y no alérgico (anafiloide), pero no debe ser el único.

Qui masa

- Al igual que la triptasa, es una proteína estable en suero y sus valores no se ven afectados por congelaciones/descongelaciones repetidas.
- Presenta el inconveniente de que sus valores pueden estar aumentados en infarto agudo de miocardio y en cirrosis hepática.
- Su ventaja es que se detecta en un número limitado de muertes de origen no anafiláctico, 2 de 104 controles en el estudio realizado por Nishio et al.
- Aunque aún no se está utilizando de forma sistemática, la quimasa puede ser un marcador adicional para el diagnóstico post mortem de anafilaxia, ya que tiene una buena correlación con los valores de triptasa en anafilaxia.

Ig E Total

- Povzun et al (1993) consideran que las concentraciones de IgE total en sangre son una herramienta útil para confirmar el diagnóstico de muerte por shock anafiláctico en la autopsia. La **IgE parece ser el marcador bioquímico más factible por su mayor vida media y por la probabilidad de determinarse en sangre total**. No obstante, el intervalo de valores de IgE total es de por sí muy variable en individuos sanos, que pueden estar elevados en afecciones no alérgicas, como enfermedades parasitarias.
- El resultado puede verse afectado por el intervalo post mortem.

Ig E específica

- La IgE específica es una prueba de gran utilidad cuando es positiva.
- El problema es que no existe comercializada para cada tipo de sustancia que puede producir anafilaxia.
- También se debe tener en cuenta que valores altos indican un estado de hipersensibilidad tipo 1 de la clasificación de Gell y Coombs, pero no son demostrativos de la causa de la muerte por sí mismos.
- Se realizará estudio de IgE total e IgE específica en los casos en que se sospeche de una reacción anafiláctica de origen alérgico, es decir, mediada por IgE; no es de interés cuando se sospecha de una reacción anafiloide.

Proteína catiónica eosinofílica

- Se han encontrado concentraciones elevadas de proteína catiónica eosinofílica junto con aumento de triptasa en crisis asmáticas fatales, así como en muertes causadas por heroína producidas por reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Discusión

- Aunque la anafilaxia es una causa poco común de MS, su incidencia real permanece desconocida, como se desprende de toda la literatura consultada. Lo que sí se ha comprobado es el aumento de incidencia de reacciones anafilácticas de origen alérgico y no alérgico producidas en los últimos años y que han requerido de tratamiento médico.
- Se calcula que en Estados Unidos más del 1,21% de la población tiene riesgo de sufrir una reacción anafiláctica. Todos los autores consultados coinciden en que el diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico y que los hallazgos de laboratorio sirven para confirmarlo.

Discusión

- Los análisis post mortem de IgE específica y de concentraciones séricas de triptasa realizados en estos últimos años en casos de IMS implican que la incidencia real por esta causa puede estar subestimada.
- En muchos casos, en la autopsia sólo se encuentran signos **macroscópicos y microscópicos inespecíficos** y que los marcadores biológicos de anafilaxia utilizados habitualmente en clínica pueden verse afectados por fenómenos autolíticos posmortales.
- Aunque el estudio de los valores de triptasa sérica puede no ser determinante por sí solo, algunos autores dicen que puede ser útil para confirmar la sospecha de anafilaxia en los casos de autopsia de causa indeterminada.
- Estos estudios pueden ayudar a identificar la anafilaxia en presencia de otros procesos que pueden tener solapamiento clínico como asma severa o infarto de miocardio.

Discusión

- En el estudio de anafilaxia, a tener en cuenta una serie de circunstancias:
 - El diagnóstico y la confirmación de muerte por anafilaxia en muchas ocasiones revisten una gran complejidad.
 - El diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico y los hallazgos de laboratorio sirven para confirmarlo. — Los marcadores biológicos de anafilaxia utilizados habitualmente en clínica pueden verse afectados por fenómenos posmortales.
 - Son frecuentes los hallazgos macroscópicos y microscópicos inespecíficos en la autopsia de muerte por anafilaxia.
 - Los resultados obtenidos en la muerte súbita por sospecha de anafilaxia deberán interpretarse en el contexto de la historia clínica y los hallazgos post mortem (laboratorio, hallazgos macroscópicos y microscópicos).

Protocolo propuesto

- 1. Antecedentes familiares de alergia **Sí No**
- 2. Antecedentes personales Enfermedades previas (asma bronquial, afección cardíaca, otras):
Antecedentes de alergia **Sí No**
- Alérgenos causantes Antecedentes de reacciones alérgicas sistémicas previas Tratamientos previos: **Sí No**
- En caso afirmativo, tipo de medicación recibida
Fecha, hora y dosis de administración Consumo de drogas: **Sí No**
- En caso afirmativo, tipo de droga consumida Fecha, hora y dosis última administración

Protocolo propuesto

- 3. Circunstancias de la muerte Desencadenantes **Sí No**
- Tipos de desencadenante (picadura, alimento, medicamento, droga, otros)
- En caso afirmativo fecha y hora última administración o exposición Fecha y hora de inicio de los síntomas Sintomatología acompañante Afectación piel y/o mucosas
- Compromiso respiratorio Disfunción orgánica (hipotensión, síncope, alteraciones gastrointestinales)
- Otras Tratamientos prescritos (RCP, adrenalina, antihistamínicos, otros) Hora de administración Dosis Fecha y hora de la muerte

Protocolo propuesto

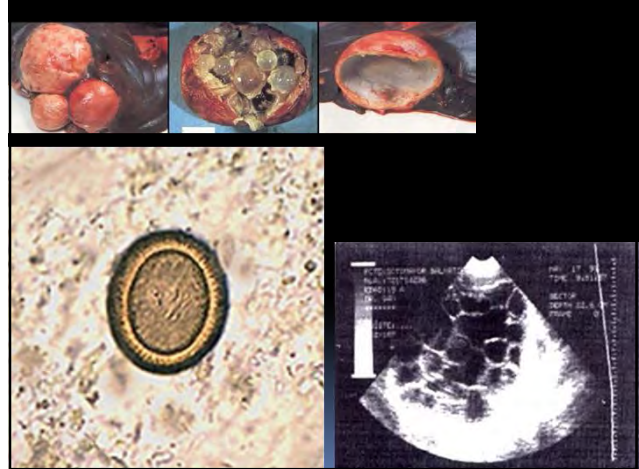
- 4. **Hallazgos de la autopsia** Fecha y hora de la autopsia Hallazgos macroscópicos
- 5. **Toma de muestras Fecha y hora** de la toma de muestras
- 5.1. Laboratorio, **histopatología** (muestras conservadas en formol comercial tamponado al 4%): **Pulmón Vías respiratorias superiores e inferiores**
 - Descartar muerte súbita (encéfalo, corazón, etc.)
 - Muestra de piel de la zona de inoculación (en caso de picadura o inoculación)
- 5.2. Laboratorio de análisis biológico y **toxicológico Sangre total con EDTA**, suero Toxicológico: estudio toxicológico general Biológico: **sangre: triptasa, IgE total, IgE específico**

Referencia

- http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90002496&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=285&ty=66&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=285v37n01a90002496pdf001.pdf

Efecto Tóxico

- ***Degeneración Basófila (mucoide):***
- Presente en células miocárdicas en estado tóxico. Aparece un material grumoso y basófilo en el centro del citoplasma. Se tiñe Azul con H-E (hematoxilina-eosina), PAS (+), y débilmente con azul Alcian. Metacromasia (-).

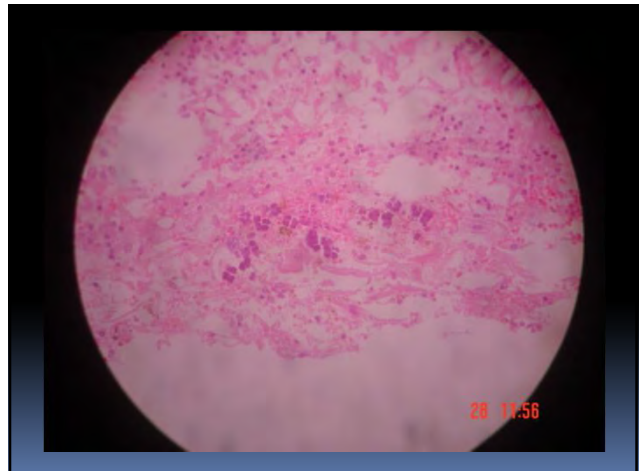
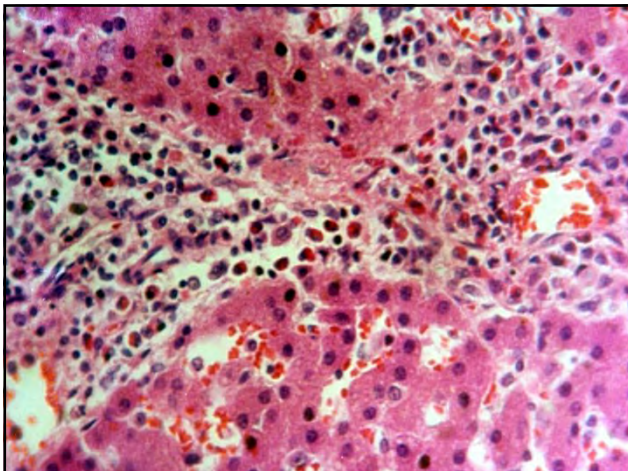
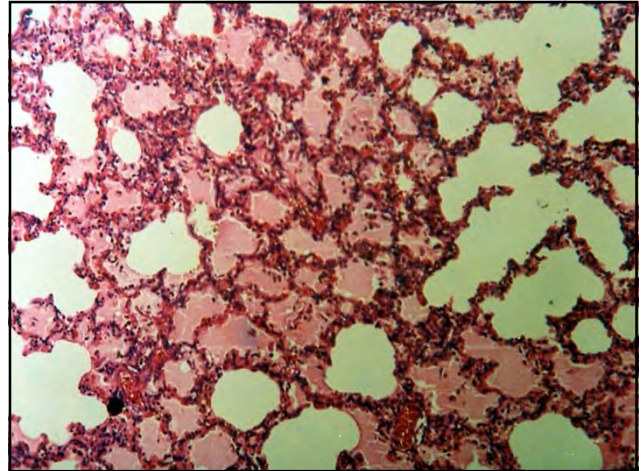
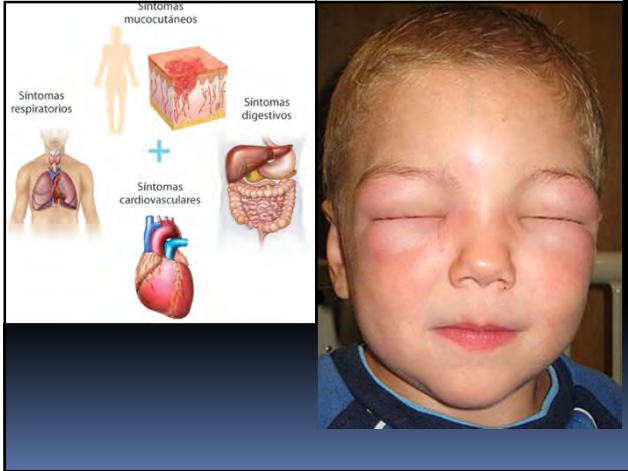


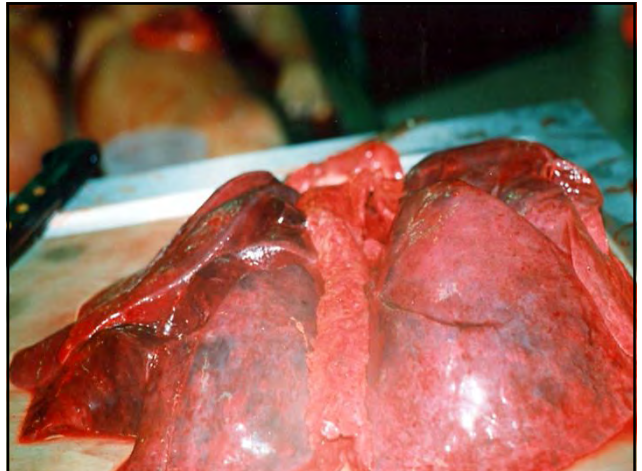
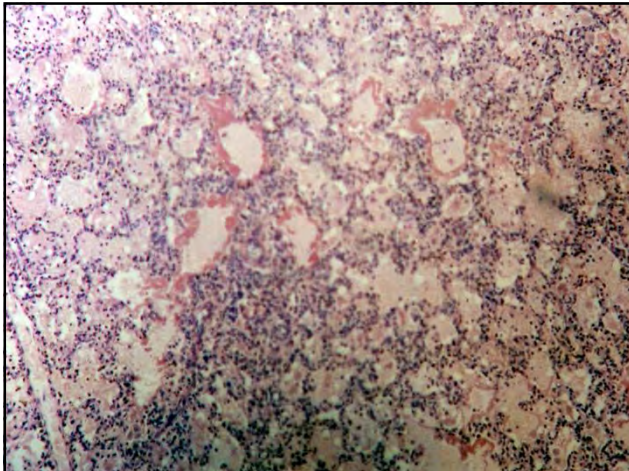
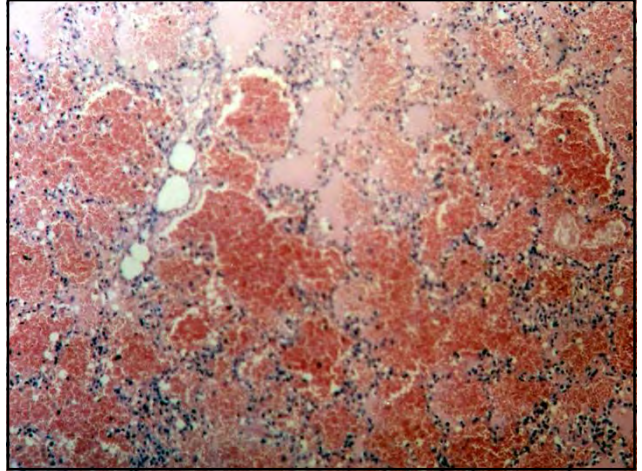
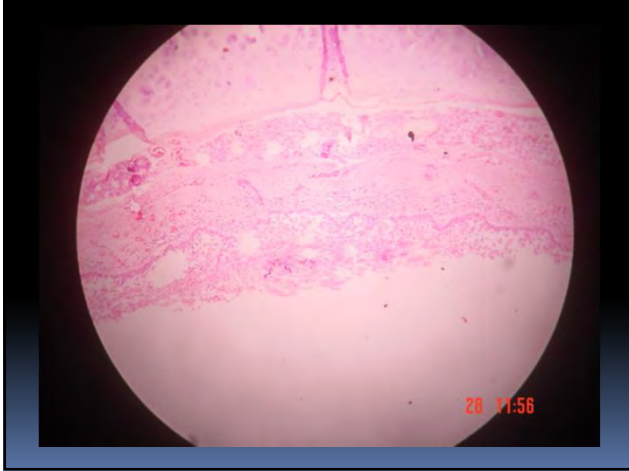
Mastocitosis cutánea

- Urticaria pigmentosa/Sistémica
- Los mastocitos derivan de precursores pluripotenciales CD34+ de la médula ósea y en sangre circulante se observan como células agranulares con aspecto monocítico.
- Los precursores circulantes expresan CD34+, receptor tirosinquinasa transmembranoso ligado a c-kit (CD117) y los receptores IgG (FcγRII), pero no tienen afinidad con los receptores IgG (Fcε-RI)

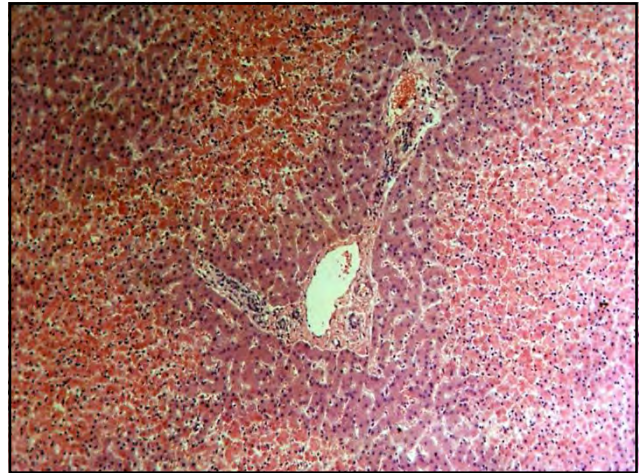
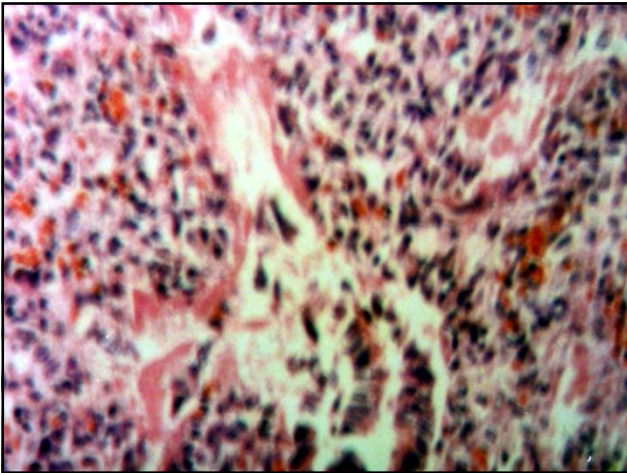
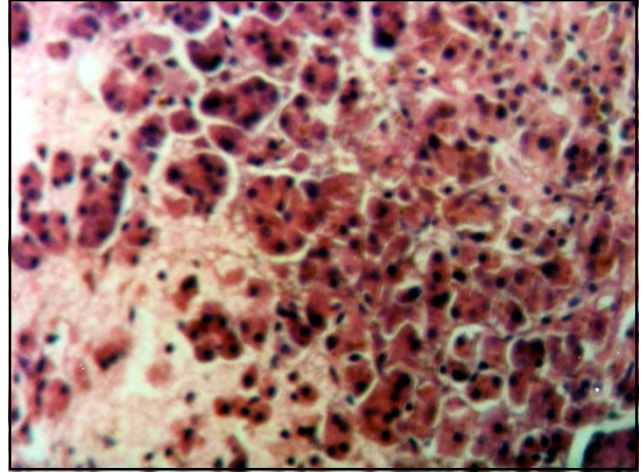
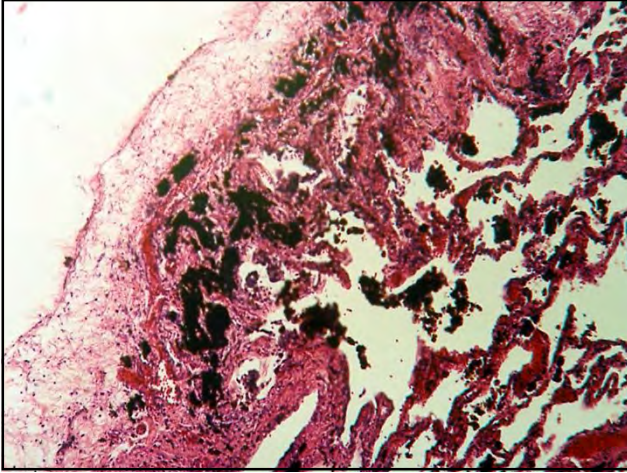
Laboratorio

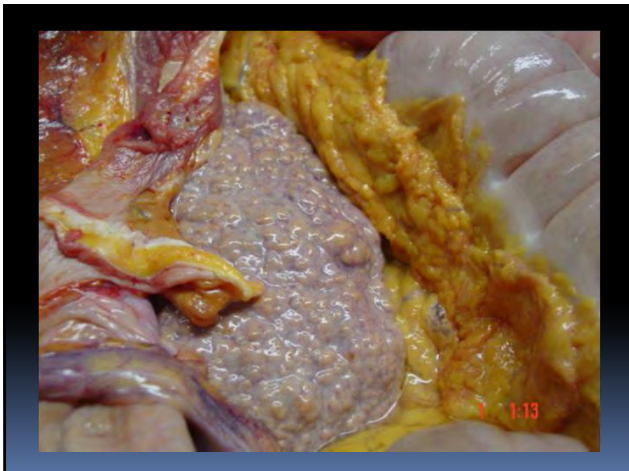
- Tinción H-E y azul de toluidina, piel, MO
- Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anti triptasa específica de mastocitos o contra c-kit (CD117), para ayudar a identificarlos
- Otro marcador de pared de mastocito es el CD68
- Los niveles plasmáticos de histamina están elevados,
- Pero la prueba más sensible es la de metabolitos urinarios de histamina: ácido acético 1-metil-4-imidazólico y N-metilhistamina
- Niveles séricos de triptasa y especialmente de a-protriptasa

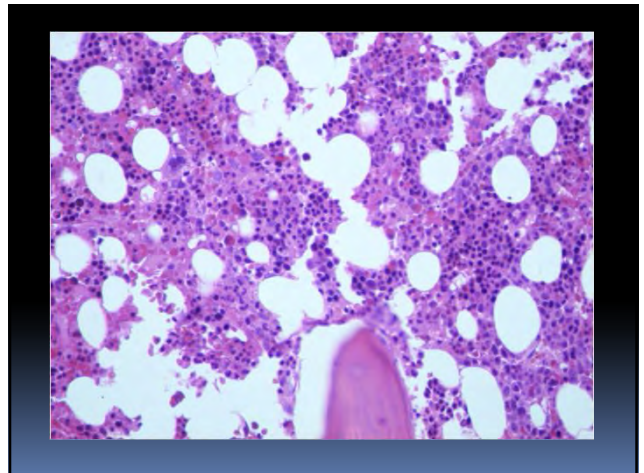




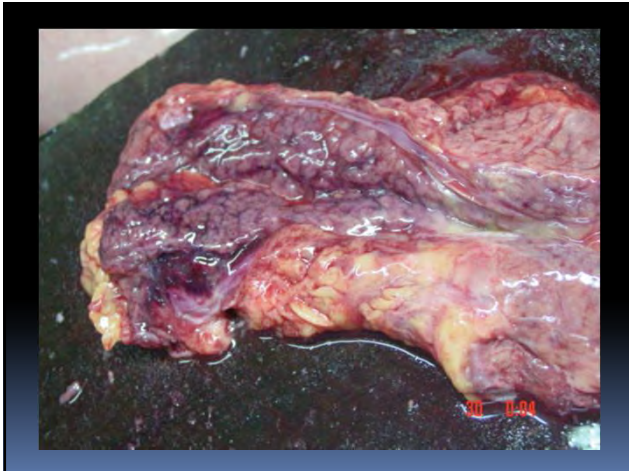


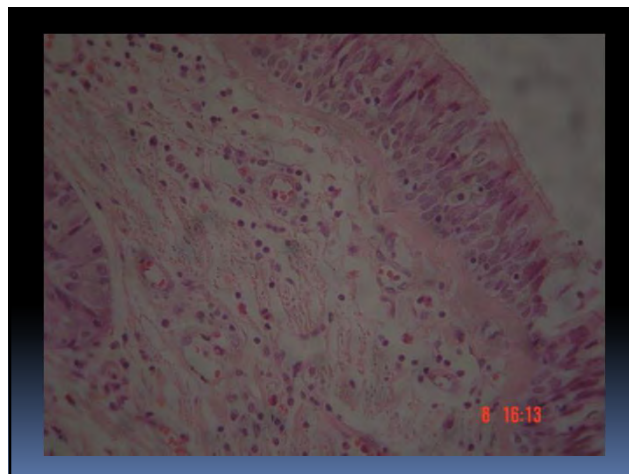
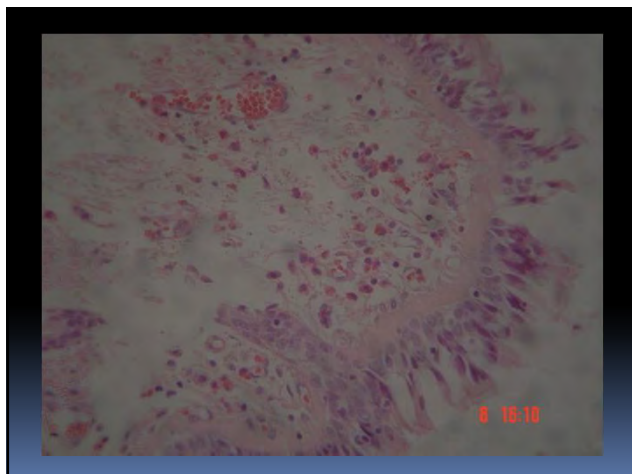












Protocolo de actuación en muerte súbita por anafilaxia

- Esperanza Navarro Escayola^{a,*} y Juan Carlos Canós Villena^b
- ^aLaboratorio del IML de Alicante, Alicante, España ^bServicio de Histopatología, Departamento de Barcelona, Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Barcelona, España

- La **anafilaxia** es una reacción inmunitaria generalizada del organismo, una de las más graves complicaciones potencialmente mortales, se produce en una variedad de situaciones clínicas y es inevitable en la práctica médica
- Con frecuencia, es el resultado de reacciones inmunológicas a los alimentos, medicamentos y picaduras de insectos, pero puede ser inducida por un agente capaz de producir una degranulación de repente, sistémica de **mastocitos** o **basófilos**.^[2]

- Aunque la distinción clara es difícil, la anafilaxia se distingue de la alergia por la extensión de la reacción inmunitaria, que habitualmente comprende uno o más sistemas orgánicos (p.ej. respiratorio, vascular, cardíaco, etc.). Cuando las manifestaciones de la anafilaxia ponen en riesgo inmediato la vida del paciente, se utiliza el término choque anafiláctico. El término anafilaxia fue acuñado por el Premio Nobel de Medicina Charles Robert Richet.
- El shock o choque anafiláctico se detecta particularmente cuando se utilizan medios de contraste en radiología, o se aplican algunos fármacos terapéuticos. Conviene definirlo como la falla circulatoria que se presenta abruptamente después de la penetración en el organismo, generalmente por vía parenteral, de un alérgeno al cual el sujeto está sensibilizado.

Etiología

- Los anestésicos y bloqueadores neuromusculares. Estos fármacos se utilizan extensamente en procedimientos quirúrgicos, y habitualmente se utilizan de forma simultánea, por lo que la mayor parte de las veces es difícil determinar el causante. La alfadona y el tiopental son los causantes principales entre los anestésicos generales y la lidocaína como anestésico local.
- Los venenos de insectos (himenópteros). Las avispas y abejas tienen igual potencial anafiláctico, pero la capacidad de las avispas para picar repetidas veces las hace más peligrosas.

- Alimentos. Destaca el papel de las frutas, frutos secos, mariscos, leche y legumbres. Cuanto más se consume un alimento más fácilmente puede convertirse en alérgico.
- Los fármacos antiinflamatorios del tipo del ácido acetilsalicílico (véase antiinflamatorios no esteroideos).

- Alimentos frutas, frutos secos, mariscos, leche y legumbres
- Fármacos antiinflamatorios de tipo ácido acetilsalicílico (AINES)
- Productos utilizados para contraste diagnóstico, especialmente derivados del yodo y VEV (urografías, angiografías, colangiografías)
- Antibióticos: de penicilina, cefalosporinas, sulfamidas y tetraciclinas

- La triptasa sérica elevada refleja la degranulación de mastocitos y podría ser útil en la confirmación de la anafilaxia. Los niveles de triptasa sérica total presentan un pico entre 60 y 90 minutos después del inicio de la reacción anafiláctica y pueden persistir hasta 5 horas después del inicio de los síntomas, sin embargo, los niveles de triptasa pueden ser normales en una reacción. Las determinaciones seriadas de triptasa podría mejorar la sensibilidad diagnóstica.

- <http://www.esacademic.com/dic.nsf/eswiki/78769/Anafilaxia#Historia>