



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA LEGAL

**“USO DEL LUGOL PARA DIAGNÓSTICO POST MORTEM DE INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR

DR. PABLO VALDEZ CONDE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA LEGAL

DIRECTORES DE TESIS

DR. JUAN SORIANO ROJAS

DRA. VIRGILIA SOTO ABRAHAM



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“USO DEL LUGOL PARA DIAGNÓSTICO POST MORTEM DE INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO”

Dr. Pablo Valdez Conde

Vo. Bo.

Dr. Víctor Hugo Soto Flores

Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina Legal

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

“USO DEL LUGOL PARA DIAGNÓSTICO POST MORTEM DE INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO”

Dr. Pablo Valdez Conde

Vo. Bo.

Dr. Juan Soriano Rojas

Director de Tesis

Médico Especialista en Anatomía Patológica

Adscrito al servicio de Patología del Hospital General de México

Vo. Bo.

Dra. Virgilia Soto Abraham

Directora de Tesis

Médico Especialista en Anatomía Patológica

Adscrito al servicio de Patología del Hospital General de México

Indice

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Material y Métodos	4
Resultados	6
Discusión.....	11
Conclusiones.....	12
Recomendaciones.....	13
Referencias bibliográficas	14

Resumen.

Objetivo: Comparar la reacción a la tinción con Lugol del tejido cardiaco de cadáveres de cualquier edad y sexo, con muerte de origen isquémico y no isquémico. **Material y Método:** Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal y ambispectivo. Se clasificaron las piezas en: un grupo problema (corazones con muerte relacionada con isquemia aguda del miocardio) y un grupo control (corazones con muerte no relacionada a isquemia cardiaca aguda). Se hizo la disección y tinción con Lugol de cada corazón, describiendo la reacción del tejido, tomando muestras para estudio histopatológico y complementando descripción con lo observado en éste. **Resultados:** El Lugol permitió diferenciar el tejido con isquemia aguda del no isquémico, se confirmó el diagnóstico mediante hallazgos microscópicos. **Conclusión:** Es necesario una muestra mayor para que se alcancen valores estadísticos significativos. **Palabras clave:** *Infarto agudo del miocardio, estudio post-mortem, tinción de Lugol.*

Introducción.

Dentro de las causas de muerte natural está descrita la muerte súbita, en esta es imprescindible demostrar la causa básica de la muerte para poder diferenciarla de un homicidio; como consecuencia frecuentemente son objeto de una autopsia médico-legal.¹ En la mayoría de los casos (60- 70 %), la muerte súbita (MS) sobreviene como consecuencia de un evento cardiovascular, el 50% son atribuibles a infarto agudo al miocardio (IAM). Desde 1999 se han estimado entre 33 mil y 53 mil casos anuales de muerte súbita de origen cardiaco, en la gran mayoría no fue posible confirmar el diagnóstico de IAM lo que ha acarreado consecuencias medico –legales en el ámbito civil y/o penal.²

El diagnóstico post mortem de patología cardiaca es macroscópico en gran medida, pero en el caso del IAM la identificación de cambios tempranos es difícil y solo inequívoca después de 24 a 48 horas de instalada la lesión isquémica.^{3,4} El uso de técnicas macro enzimáticas de tinción como el Cloruro de Trifeniltetrazolio (TTC) ha demostrado tener utilidad en el diagnóstico macroscópico con una sensibilidad de 77.4 % y especificidad del 92.6 %.^{3,5} Se dice que el método del TTC puede dar resultados satisfactorios en corazones con infartos no menores a 8 horas de evolución.⁵ En la práctica de la medicina legal el diagnóstico de muerte por IAM es por eliminación; muy utilizado tanto como causa principal, como condición coadyuvante de la muerte del sujeto, sin la posibilidad de demostrarlo de manera objetiva, lo que hace necesaria la búsqueda que nuevas técnicas macro enzimáticas que reduzcan costo en tiempo, recurso económico y complejidad del procedimiento y permitan la detección durante los primeros minutos u horas de evolución del IAM.

Existe evidencia que el corazón es un órgano que responde a una deficiencia de flujo sanguíneo aumentando su utilización energética.^{6,7} Durante la hipoxia el metabolismo cardíaco cambia de ser dependiente de ácidos grasos a carbohidratos para optimizar la obtención de energía.^{8,9} La oxidación de carbohidratos y ácidos grasos disminuye, mientras que la glucólisis para producir

ATP aumenta, la mayor parte de la glucosa para la glucólisis se origina del glucógeno intracelular.^{6,7,10-12}

En el examen microscópico óptico de cortes tisulares teñidos con técnicas habituales (hematoxilina-eosina), los cambios típicos de la necrosis por coagulación y edema intersticial, se pueden detectar durante las primeras 4-12 horas. Pueden existir fibras onduladas que pueden ser debidas a fuertes tracciones sistólicas, de las fibras adyacentes a las fibras muertas no contráctiles. En los márgenes se pueden ver un cambio isquémico adicional, llamado degeneración vacuolar o miocitolisis con espacios vacuolares grandes dentro de las células. En el músculo necrótico se presenta inflamación aguda más prominentes a los 2 ó 3 días. Más adelante los macrófagos eliminan a los miocitos necróticos al cabo de 5 a 10 días, la zona dañada es sustituida progresivamente por tejido de granulación altamente vascularizada entre las 2 ó 4 semanas. Al cabo de 8 semanas se observa cicatriz de tejido fibroso denso.^{13,14}

La reacción del glucógeno con el Lugol (iodina) consiste en la introducción de éste entre las hélices del glucógeno formando un complejo iodina-glucógeno reversible que da como resultado una coloración café-azulada.^{15,16} La tinción de iodina puede ser empleada como indicador de glucógeno tisular y es más rápido y rentable que otros marcadores enzimáticos.¹⁷

Lo anterior permite suponer que una prueba dirigida a buscar el glucógeno intracelular del miocardio no hipóxico / isquémico nos permitirá distinguir con facilidad las áreas de miocardio sometidas a cambios metabólicos secundarios al déficit en aporte de oxígeno. La tinción de Lugol aplicada a tejido cardiaco en fresco permitiría diferenciar el miocardio que sufrió isquemia agudo ante mortem del miocardio que no padeció isquemia aguda.

El objetivo del estudio fue comparar la reacción a la tinción con Lugol de los corazones de los cadáveres con causa de muerte de origen isquémico y no isquémico.

Material y métodos.

Se trató de un estudio observacional, comparativo, transversal y ambispectivo, realizado en corazones de cadáveres de cualquier edad y sexo, a los que se les realizó necropsia en el Hospital General de México entre el 1° de Marzo y el 31 de Junio del 2012, con cualquier antecedente patológico (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica crónica, enfermedad metabólica, enfermedad neoplásica, autoinmune, infecciosa o muerte súbita).

Se dividieron las piezas en un grupo problema formado por los corazones de cadáveres con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, choque hipovolémico, cardiogénico, neurogénico y séptico y un grupo control compuesto por los corazones de cadáveres con causa de muerte no relacionada a isquemia cardiaca aguda. No se incluyeron los corazones provenientes de cadáveres con causa de muerte traumática, muerte de origen neoplásico con metástasis a corazón y pericardio, relacionadas con intoxicaciones y en los que había pasado más de ocho horas entre el momento de la muerte y la necropsia.

Se analizó la información contenida en el expediente clínico de todo cadáver que ingresó al área de patología post mortem de la unidad referida, haciendo énfasis en la causa de muerte, los antecedentes personales patológicos y la hora de defunción reportada por el médico tratante. Durante la necropsia se obtuvo el corazón del cadáver estudiado mediante la técnica de disección habitual. Las piezas se examinaron mediante cortes transversales que iban desde un centímetro por debajo del origen aparente de las válvulas auriculo-ventriculares hasta el ápex obteniendo rodajas de un centímetro de espesor. Los cortes obtenidos se sumergieron en un recipiente plástico transparente que contenía solución de Lugol al 10% (que permaneció envasada en frasco ámbar hasta el momento de la aplicación, esto debido a su cualidad de ser fotosensible) durante 5 minutos, cumplido este lapso se extrajeron de la solución para ser observadas y descritas de forma escrita puntualizando la positividad o negatividad de la prueba. En los casos positivos se describió la localización de la lesión. De cada pieza se tomaron muestras representativas para estudio histopatológico, cada una de 2

milímetros de espesor; de los corazones negativos se incluyeron las cuatro cavidades y el septum interventricular, de las piezas positivas las muestras incluían áreas no teñidas y tejido teñido adyacente. Todas las muestras se tiñeron con hematoxilina-eosina para ser estudiadas en microscopio de luz. Se hizo descripción escrita de la morfología microscópica de cada muestra, buscando intencionadamente cambios característicos de isquemia-infarto. Los datos se tabularon en hoja de cálculo de Microsoft Excel 2010 y se analizaron por el método de Chi cuadrada.

Resultados.

Se estudiaron un total de 15 piezas, de las cuales 7 (47%) provenían de cadáveres de sexo masculino y 8 (53%) del sexo femenino; la edad promedio fue de 54 años con una derivación estándar de 16.8, una máxima de 86 años y mínima de 23 años. La tabla I muestra la todas las causas de muerte registradas en los expedientes clínicos, y como fueron clasificadas según su relación con un proceso isquémico. No hubo casos de muerte súbita.

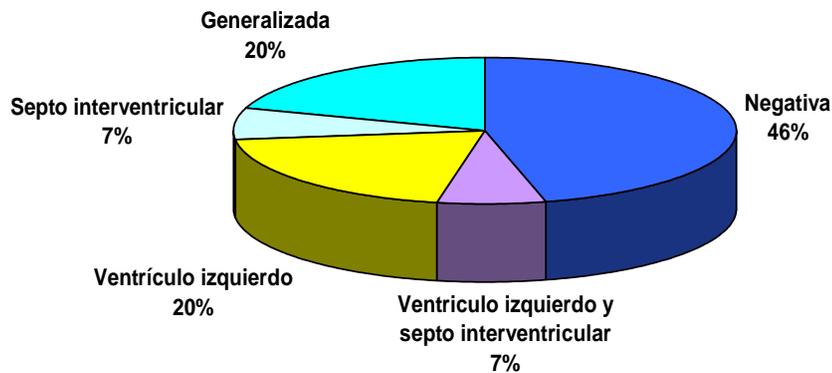
Tabla I. Causa de muerte y clasificación diagnóstica

Causa de Muerte	Isquémico	No isquémico
Choque hipovolémico, hemoperitoneo, hepatocarcinoma	1	
Choque séptico, anemia aplásica	1	
Choque séptico, Infección de tejidos blandos, quiste pilonidal	1	
Choque séptico, neumonía, perforación intestinal	1	
Choque séptico, peritonitis biliar, colecistitis alitiasica	1	
Choque séptico, peritonitis, apendicitis	1	
Desequilibrio hidroelectrolítico, adenocarcinoma de vesícula biliar		1
Desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia hepática, ampuloma		1
Desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus		1
Desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial		2
Desequilibrio hidroelectrolítico, nefrosis colémica, insuficiencia hepática		1
Hemorragia de tubo digestivo, cirrosis hepática, hepatitis autoinmune		1
Insuficiencia respiratoria, hemorragia cerebelosa, anemia aplásica		1
Insuficiencia respiratoria, neumonía, diabetes mellitus		1
Total general	6	9

Después del estudio macroscópico, las piezas fueron agrupadas según la reacción del tejido a la tinción de Lugol, se encontró que cuando el resultado fue positivo la

localización más frecuente fue el septo interventricular y ventrículo izquierdo en la porción subepicárdica, fig. 1.

Fig. 1 Localización de las áreas con tinción con Lugol



N= 15

Fuente.- Servicio de Anatomía Patológica Hospital General de México -marzo - junio 2012.

Durante la observación a microscopía de luz se encontraron características morfológicas (tabla II) que permitieron confirmar o descartar o reorganizar los corazones en 4 grupos según la correspondencia entre los hallazgos macroscópicos y microscópicos (tabla III).

Del grupo isquémico 5 (71.4%) corazones provenían de cadáveres masculinos y 2 (28.6%) de femeninos, con edad promedio de 55 años con desviación estándar de 20, máxima de 86 años y mínima de 23 años; en el grupo no isquémico 2 (25%) eran masculinos y 6 (75%) femeninos, con edad promedio de 52 años con desviación estándar de 13.9, máxima de 71 años y mínima de 37 años.

Tabla II. Hallazgos microscópicos del corazón tenido con Lugol.

Hallazgos	No.
Bandas de contracción subendocárdica, cardiopatía isquémica crónica, hipertrofia miocárdica	1
Edema intersticial y Cardiopatía isquémica crónica	1
Necrosis isquémica, infarto miocárdico en remodelación, hemorragia intramural, cardiopatía isquémica	1
Negativa, hipertrofia miocárdica	1
Negativa, hipertrofia miocárdica, cardiopatía isquémica crónica	1
Negativa; cardiopatía isquémica crónica, pericarditis	1
Negativa; hipertrofia miocárdica	1
Negativa; morfología normal	4
Positiva; edema intersticial	1
Positiva; edema intersticial, hipertrofia miocárdica	1
Positiva; edema intersticial, miocardiocitos ondulados de predominio subendocárdica	1
Positiva, edema intersticial, cardiopatía isquémica crónica	1

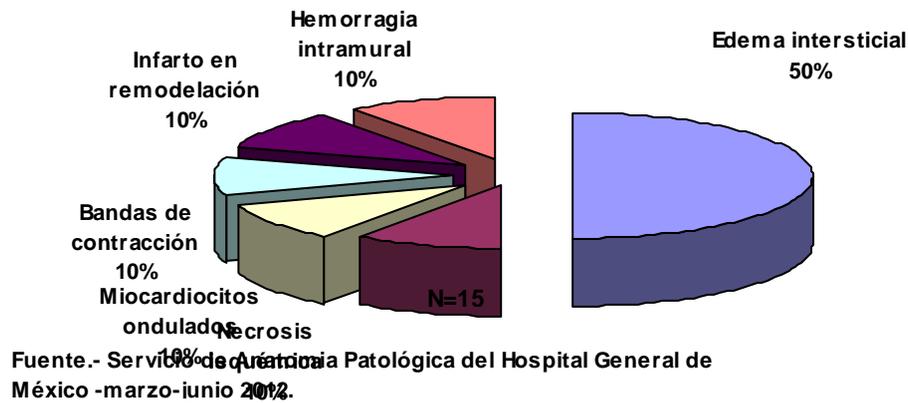
Fuente.- Servicio de Anatomía patológica del Hospital General de México – marzo-junio 2012.

Reacción al Lugol	Morfología Microscópica		Total
	Isquemia aguda	No isquemia aguda	
Positiva	6	2	8
Negativa	1	6	7
Total	7	8	15

Fuente.- Servicio de Anatomía patológica del Hospital General de México – marzo-junio 2012.

El cambio histológico más frecuente en las piezas que sufrieron isquemia fue el edema intersticial, fig. 2. Mientras que en los corazones que no se demostró isquemia aguda se encontraron hipertrofia miocárdica con cardiopatía isquémica crónica (50%) o morfología normal (50%).

Fig. 2 Cambios histológicos por isquemia aguda



En cuanto a los antecedentes patológicos, tanto en casos como controles, se documentaron: diabetes mellitus e hipertensión arterial, solo el grupo de los isquémicos tenía diagnóstico de infartos previos y en ambos hubo cadáveres sin patología previa conocida, tabla IV.

Patología	Isquémico	No isquémico
Dermatomiositis		1
Diabetes mellitus		2
Hipertensión arterial sistémica		1
Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus	1	1
Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, choque séptico	1	
Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, infarto del miocardio de 4 semanas de evolución	1	
Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, infarto del miocardio de 5 meses de evolución	1	
Ninguno	3	3

Fuente.- Servicio de Anatomía patológica del Hospital General de México – marzo-junio 2012.

La media del intervalo agónico de las piezas estudiadas fue en el grupo isquémico de 13 ± 5 horas, una máxima de 24 horas y una mínima de 8 horas; para los corazones control, fue de 11.2 ± 6.2 horas, una máxima de 24 horas y una mínima de 2 horas.

Mediante el método de análisis estadístico Chi^2 con corrección de Yates, se obtuvo un valor de 3.36, con $P=0.066$, sin diferencia estadística significativa.

Discusión.

En la literatura vigente en medicina legal y anatomía patológica, se encuentra descrito el uso de técnicas macro enzimáticas de tinción como el Cloruro de Trifeniltetrazolio (TTC) en el miocardio deficiente en deshidrogenasa láctica, para realizar diagnóstico macroscópico de infarto agudo del miocardio; esta técnica requiere de sumersión completa de la pieza (o cortes representativos) dentro del colorante, incubación a 37°C durante 60 minutos y mantener pH de 8.0, se dice que el método del TTC puede dar resultados satisfactorios en corazones con infartos no menores a 8 horas de evolución.^{5,18} Existen trabajos científicos que desde hace más de 50 años han aprovechado la reacción entre el glucógeno y el yodo como prueba colorimétrica para el estudio de vegetales y animales, comprobando que tiene utilidad cualitativa y cuantitativa dependiendo de las condiciones de temperatura ambiental, concentración tisular de glucógeno y concentración de yodo en la solución de tinción.¹⁹ En el presente trabajo se empleó al Lugol como indicador de glucógeno tisular, siguiendo el principio de que el tejido sometido a hipoxia consume el glucógeno intracelular, con la consecuente incapacidad de reacción Lugol - glucógeno y la identificación del tejido no reactivo. La técnica de procedimiento confirmó ser más rápida y rentable que la descrita para el TTC, toda vez que no se requirió de material adicional al habitualmente utilizado durante una disección, no necesitó de preparaciones especiales o tiempo adicional de procesamiento e interpretación.^{5,17} Por último, sin olvidar que el número de ejemplares incluidos en la muestra es limitado, se confirmó que existe correspondencia de los hallazgos macroscópicos con los microscópicos, haciendo de este método una herramienta prometedora.

Conclusiones.

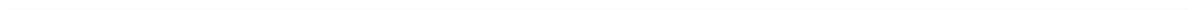
Los rangos de edad de los individuos cuyos órganos fueron estudiados resultaron similares entre ambos grupos. Se catalogaron como isquémicos a más corazones de individuos del sexo masculino que del femenino, situación que se invirtió en la categoría de no isquémicos, en ambas circunstancias la relación fue de 3:1. El Lugol aplicado durante el estudio *post mortem* del corazón permitió diferenciar el tejido que estuvo expuesto a isquemia aguda *ante mortem* del que no lo estuvo. Las regiones anatómicas más frecuentemente afectadas fueron: el ventrículo izquierdo seguido por el septum interventricular.

El estudio histopatológico confirmó la presencia de cambios tisulares por isquemia aguda y encontró al edema intersticial como el fenómeno mas frecuente durante un proceso hipóxico. Los intervalos agónicos presentados por los casos no permitieron evaluar si esta técnica puede identificar al miocardio infartado en etapas más tempranas que la técnica del Cloruro de Trifeniltetrazolio.

Si bien los resultados del estudio son alentadores, no fueron estadísticamente significativos y será necesario estudiar una muestra mayor para que se confirme la utilidad de la tinción.

Recomendaciones.

Lo más apropiado para este estudio es que se realice durante un periodo de tiempo amplio (años), que permita reunir la mayor cantidad de casos y controles posibles, incluir cadáveres con intervalos agónicos menores a seis horas y piezas de individuos con muerte súbita.



Referencias Bibliográficas

1. Ciri3n M, Herrera P. Cardiopatía isquémica como causa de muerte súbita en los años del 2002-2004 en el hospital universitario "Abel Santamaria cuadrado". Hospital universitario "Abel Santamaria Cuadrado"[en línea]. Cuba. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Septiembre 2009 [ref de 12 de noviembre 2011]. Disponible en Web: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/424.pdf>
2. Asensio E: Conceptos actuales sobre la muerte súbita. *Gaceta Médica de México*. V. 141 N. 2. México Mar/Abr 2005. 89-98.
3. Adegboyega P, Adesokan A.; Haque K, Boor P.: Sensitivity and specificity of triphenyltetrazolium chloride in the gross diagnosis of acute myocardial infarcts. *College of American Pathologists*, Northfield, IL, ETATS-UNIS, 1997, vol. 121, nº10. 1063-1068.
4. Berlot G, Vergolini A, Calderan C, Bussani R, Torelli L, Lucangelo U. Acute myocardial infarction in non-cardiac critically ill patients: a clinical-pathological study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010 December; 74(4):164-71.
5. Navarrete M: **Demostración post mortem del infarto de miocardio reciente**. Universidad de Sevilla. España, Sevilla 1976. 51-58
6. Guyton AC, Hall JE. Músculo Cardíaco: El corazón como bomba. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. México. Editorial Interamericana, Mc Graw Hill, Novena Edición 1997. 115-128.
7. Miruta T, Tanno M: Mitochondria and GSK-3beta in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2010 Jun; 24(3):255-63.
8. Rossano J W., (et. al.). Glycemic profile in infants who have undergone the arterial switch operation: Hyperglycemia is not associated with adverse events. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 2008; 135:739-745.
9. Stanley W, Recchia F, Lopaschuk G: Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiology Rev* 85: 1093–1129, 2005.

10. Testelli M, Garfias-Arvizu: ATP y metabolismo cardiaco. Acerca del tratamiento metabólico del infarto agudo del miocardio. *Revista de Sanidad Militar*. México; 53(4) Jul.-Ago.: 259-267.
11. Carbó R, Guarner V. Cambios en el metabolismo cardiaco y su aprovechamiento en la terapéutica. *Archivos de Cardiología México*, Vol. 73 Número 3/Julio-Septiembre 2003. 218-227.
12. Grana D, Beigelman R, Ferreira R, Milei J: Modelos de Isquemia-Reperusión experimental. Hallazgos electrocardiográficos y morfológicos. *Revista Argentina de Cardiología*. Vol 62. Num 2. Marzo-Abril 1994. 141-149.
13. Rubin E, Gostein F: *Patología estructural; fundamentos clinicopatológicos en Medicina*; 4ª. ed., Mc Graw-Hill, España, 2005.
14. Kumar V, et. Al; Robbins y Cotran *Patología estructural y funcional*; 7ª. ed., Elsevier, España, 2005.
15. Harisha S: *An Introduction to Practical Biotechnology*. Laxmi Publication Nueva Delhi 2006. 44-47
16. Campbell M, Farrell S: *Biochemistry*; 6a. ed., Thompson Brooks/Cole. Canada 2009. 471
17. Dreiling C E, Brown D E, Casale L, Kelly L: Muscle glycogen: Comparison of iodine binding and enzyme digestion assays and application to meat samples. *Meat Science* Volume 20, Issue 3, 1987, Pages 167-177.
18. Hoerter J: Changes in the sensitivity to hypoxia and glucose deprivation in the isolated perfused rabbit heart during perinatal development. *PfleugersArchives*. Mayo 1976. Num 6; 363(1):1-6.
19. Morris D L: Colorimetric determination of glycogen, disadvantage of de iodine method. *The Journal of Biological Chemistry*, United States of America, Julio 1946. 199-203