

La «autopsia blanca»

Pilar Molina Aguilar¹, Concepción Dasí Martínez², Marina S. Gisbert Grifo³

¹ Servicio de Patología. Instituto de Medicina Legal de Valencia.

² Sección de Histopatología. Instituto de Toxicología de Barcelona.

³ U.D. de Medicina Legal. Departament de M.P. i S.P., Brom., Tox. i Medicina Legal. Facultat de Medicina i Odontologia. Universitat de Valencia E.G.
molina_pil@gva.es

RESUMEN

En Patología Forense, frecuentemente nos encontramos con autopsias de muertes súbitas en las que se observan lesiones inespecíficas (edema pulmonar y/o cerebral) como únicos hallazgos macroscópicos y en ocasiones también microscópicos. La información clínica suele ser escasa, la muerte normalmente ocurre sin testigos y el lugar del levantamiento aporta pocos datos orientativos. Nos encontramos, en principio, ante la llamada incorrectamente «autopsia blanca». En estos casos, es imprescindible descartar la participación de tóxicos o trastornos electrolíticos, así como estar familiarizados con todas aquellas patologías que puedan cursar con una muerte súbita. La casuística en este tipo de muertes es reducida debido a su escasa frecuencia y a la dificultad de inscribir correctamente la causa de muerte en los registros de mortalidad. Este artículo trata de revisar aquellas patologías extracardíacas que, con mayor frecuencia, nos podemos encontrar en este tipo de autopsias: muerte súbita e inesperada del epiléptico, trauma cerebral mínimo, asma bronquial, hipertensión pulmonar, microembolismo, diabetes mellitus tipo I y cetoacidosis alcohólica. En muchos de estos casos, los estudios químico-toxicológicos e histológicos *postmortem* pueden establecer la causa de muerte, si los datos clínicos y los obtenidos en el momento del levantamiento son compatibles con la misma.

Palabras Clave: Autopsia blanca, patología forense, muerte súbita

The negative autopsy

SUMMARY

Sudden death autopsy is a frequent event in forensic pathology. In a percentage of these cases, unspecific pathology (pulmonary and/or cerebral edema) is the only feature observed in *postmortem* examination. Deaths are usually witnessed. Clinical data, scene information and circumstances of death are insufficient. The aim of this paper is to review the most frequent extracardiac diseases that could result in a negative autopsy: SUDEP (sudden unexplained death in epilepsy), bronchial asthma, minimal traumatic brain injury, pulmonary hypertension, microembolism (fat, amniotic fluid and air embolism), type I diabetes mellitus (dead in bed syndrome) and alcoholic ketoacidosis. Laboratory tests and careful histological examination may establish the cause of death in cases where clinical and scene data are compatible.

Key words: Negative autopsy, forensic pathology, sudden death

En Patología Forense, frecuentemente nos encontramos con autopsias de muertes súbitas o cuyas circunstancias se desconocen, en las que sólo se observan lesiones inespecíficas (congestión visceral generalizada, edema pulmonar y/o cerebral) como únicos hallazgos macroscópicos y en ocasiones también microscópicos. En general, la información clínica suele ser escasa, la muerte normalmente ocurre sin testigos y el lugar del levantamiento aporta pocos datos orientativos. Nos encontramos, en principio, ante la llamada incorrectamente «autopsia blanca». En estos casos, es imprescindible descartar la participación de tóxicos o trastornos electrolíticos mediante el estudio toxicológico y bioquímico de muestras de sangre, orina y humor vítreo, así como estar familiarizados con todas aquellas patologías que puedan cursar con una muerte súbita, incluso como síntoma inicial.

La casuística en este tipo de muertes es reducida debido a su escasa frecuencia y a la dificultad de inscribir correctamente la causa de muerte en los certificados médicos de defunción y en el boletín estadístico de defunción, y por tanto en los registros de mortalidad (1).

Este artículo trata de revisar aquellas patologías que, con mayor frecuencia, nos podemos encontrar en este tipo de autopsias, exceptuando las de origen cardíaco, detalladas en otro artículo de esta misma monografía. En muchos de estos casos, los estudios químico-toxicológicos e histológicos *postmortem* pueden establecer la causa de muerte, si los datos clínicos y los obtenidos en el momento del levantamiento son compatibles con la misma.

MUERTE SÚBITA E INESPERADA EN EPILEPSIA

La muerte súbita e inesperada del epiléptico (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) fue definida en 1997 por el grupo de expertos como «*muerte súbita, inesperada, con o sin testigos, no traumática y no por ahogamiento, en un paciente epiléptico, con o sin evidencia de que haya sufrido una crisis epiléptica al morir, en el que se haya descartado un estado convulsivo como causa de muerte y en el que la autopsia no*

proporcione evidencia alguna de una causa anatómica o tóxica de la muerte» (2,3).

De la anterior definición y de posteriores trabajos (4-6), derivan una serie de criterios necesarios para el diagnóstico **definitivo** de SUDEP:

1. La víctima debe tener un diagnóstico previo de epilepsia

2. La muerte debe ocurrir inesperadamente en un paciente con buen estado de salud y de forma súbita (si hay testigos)

3. Puede o no haber evidencia de una crisis epiléptica al morir (lengua, labios o mucosa yugal mordidos) pero nunca de un *status* epiléptico.

4. En la autopsia debe descartarse cualquier causa de muerte accidental (traumatismo, sumersión, intoxicación y aspiración) o natural (pe. patología cardiorrespiratoria importante).

Si se cumplen todos los criterios clínicos pero no se realiza autopsia, debe incluirse dentro de la categoría de **probable** SUDEP y si existe una alta sospecha clínica pero faltan evidencias y el estudio necrópsico, en **posible** SUDEP.

Su incidencia se estima en un 8-17% de las muertes en epilépticos y su frecuencia aumenta en epilepsias refractarias al tratamiento. Es más frecuente en hombres (7:4) en la tercera y cuarta décadas de la vida, con un pico máximo a los 28-35 años. Las circunstancias de la muerte suelen ser desconocidas, puesto que en la mayoría de los casos ocurre sin testigos o durante la noche. Dentro de los factores de riesgo se citan (7-11): crisis tónico-clónicas generalizadas, déficit neurológico, alcoholismo, politerapia, escaso control médico, frecuentes ajustes de dosis de antiepilépticos, tratamiento concomitante con antipsicóticos, epilepsias de comienzo precoz y de más de 10 años de evolución y crisis sin testigos.

Todos los estudios epidemiológicos apoyan la crisis epiléptica como factor causal de la muerte, que produciría un fracaso cardiorrespiratorio ictal o postictal inducido por los cambios fisiológicos demostrados durante las crisis (12). El edema pulmonar neurógeno (13), la apnea central (14,15) y la arritmia cardíaca (16-18), inducidos por una descarga α -adrenérgica de origen central, constituyen los tres mecanismos fisiopatogénicos más estrechamente relacionados con la SUDEP (fig. 1).

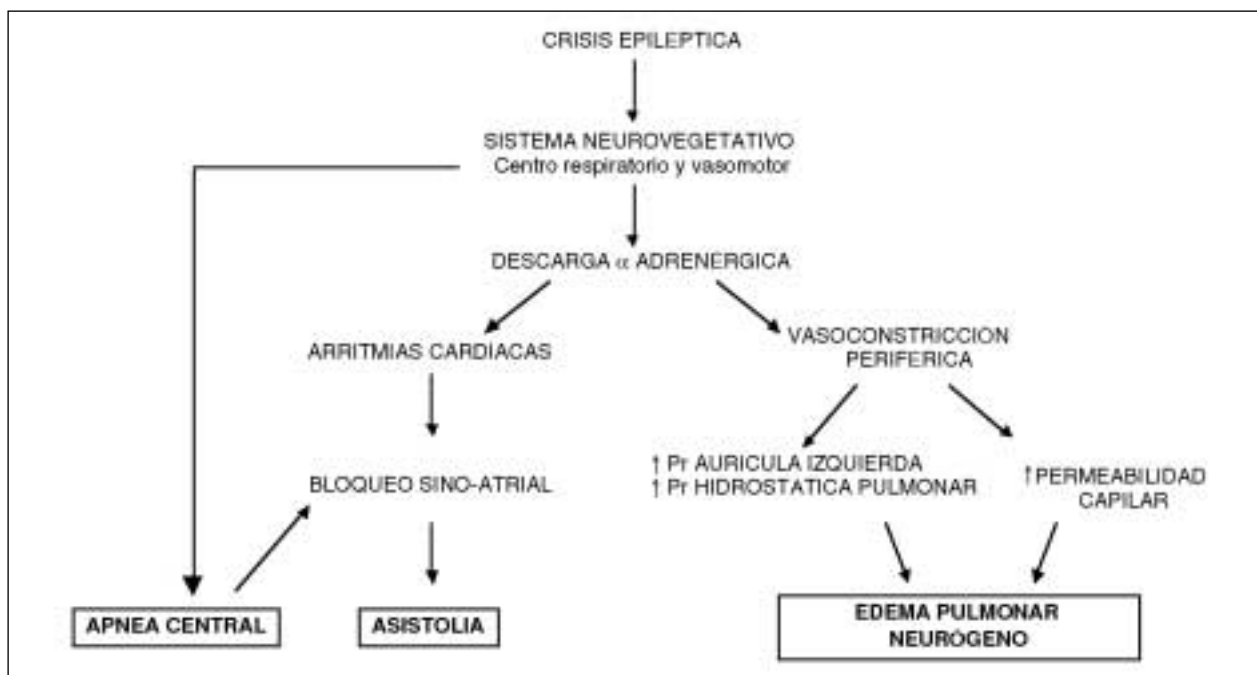


Fig. 1: mecanismos fisiopatológicos postulados en la SUDEP.

Los hallazgos autópsicos en este tipo de muerte son inespecíficos e incluyen:

1. *Cerebrales*: en la mayoría de los casos existe patología crónica (10,19-21): esclerosis mesial, malformaciones vasculares, enfermedades degenerativas, infartos o contusiones antiguas y patología aguda, como se ha demostrado en un trabajo reciente (22), mediante inmunopresión de *HSP-70* y *c-Jun* en el hipocampo de los casos de SUDEP. La presencia de lesión neuronal aguda y su distribución sugieren una muerte no instantánea y posterior a una crisis epiléptica.

2. *Pulmonares*: se observa edema en grado moderado o severo en un 60-80% de los casos. El peso de los pulmones suele estar aumentado en un 110-190% del normal e histológicamente se demuestra un edema alveolar denso y hemorrágico (23). En algunos casos, el edema puede ser lo suficientemente severo como para establecerse como causa de muerte (aumento del peso en un 200-375% del normal) (24).

3. *Cardíacos*: se han descrito signos de isquemia crónica subendocárdica en ausencia de arterioesclerosis coronaria, que según postulan los autores de dicho trabajo, serían causados

por vasoespasmos coronarios de origen central asociados a las crisis y podrían justificar un origen arritmico cardíaco de la SUDEP (25). Sin embargo, en otro estudio similar no se encuentran diferencias entre los casos de SUDEP y los casos control, incluido el estudio del sistema de conducción cardíaco (26). Puesto que en ambos trabajos, el número de casos es reducido (7 y 10 respectivamente), por el momento no parecen existir datos concluyentes respecto a la patología cardíaca asociada a SUDEP (27,28).

4. *Hepáticos*: en la mayoría de SUDEP se observan signos de fallo cardíaco derecho (aumento del peso de la víscera y congestión crónica) (9,20).

5. *Toxicológicos*: en un alto porcentaje de casos se detectan niveles subterapéuticos de los fármacos antiepilépticos (19,29,30).

Es importante realizar un estudio autópsico exhaustivo en estos casos, para establecer el diagnóstico de SUDEP e inscribirlo como tal en los registros de mortalidad. Esta información es necesaria para los estudios multicéntricos destinados a identificar su incidencia (31), posibles factores de riesgo o mecanismos fisiopatológicos implicados. En este momento, los datos epide-

miológicos indican que disminuir médicamente la frecuencia de las crisis y cambiar la postura, estimulando la respiración durante la crisis pueden evitar la SUDEP. Estas recomendaciones se basan en estudios comparativos con colectivos de epilépticos con una alta supervisión o con crisis en presencia de testigos (19,31,32). Los resultados de un trabajo español, aunque de muestra reducida, son muy similares (33).

Por último, si en cualquier autopsia es imprescindible la información clínica, en estos casos, lo es aún más, puesto que existe un síndrome arritmico que puede debutar con muerte súbita y que clínicamente simula un cuadro epiléptico: el *síndrome de QT largo*. Existe un número no desdeñable de casos descritos en la literatura médica que fueron diagnosticados de epilepsia cuando estudios cardiacos posteriores o retrospectivos demostraron que realmente se trataban de *síndromes de QT largo* (3). La llamada autopsia molecular permitirá en un futuro descartar este síndrome de forma rutinaria (34). Por el momento, deberíamos completar el protocolo de autopsia de SUDEP con la revisión de posibles ECG realizados en vida y congelar tejido miocárdico, hepático o esplénico para posibilitar futuros estudios moleculares (35).

LESIÓN TRAUMÁTICA CEREBRAL MÍNIMA

Black y Graham (21) describen en una reciente revisión de causas de muerte súbita por patología intracraneal la existencia de casos de muertes súbitas cuyas circunstancias sugieren un origen traumático y en los que sólo encuentran lesiones traumáticas mínimas *en tórax y abdomen, o sólo a nivel craneal*, que no justifican la causa de muerte.

Aunque uno esperaría encontrar la causa de la muerte en el estudio macroscópico y/o microscópico cerebral, tan sólo se encuentran lesiones externas demostrativas de un traumatismo, como focos de hemorragia subdural con mínima contusión cerebral superficial, sin existir afectación intraparenquimatosa contusiva o hemorrágica.

En algunos casos, la rapidez del proceso letal impide identificar lesiones a nivel histológico, pudiendo ser consecuencia de una severa dis-

función neuroquímica o autonómica de origen central, similar a la demostrada en las roturas de aneurismas saculares intracraneales. En estos casos podemos encontrar hemorragias subendocárdicas en sábana en ventrículo izquierdo de localización subvalvular aórtica predominante, indicando un posible fallo cardíaco arritmico próximo a la muerte, o una ingesta elevada de alcohol que agrava el potencial lesivo del traumatismo (36).

En otros casos, el examen macroscópico cerebral post-fijación puede revelar un infiltrado hemorrágico petequial difuso que tiende a localizarse en la sustancia blanca de las porciones anteriores de los lóbulos frontal y temporal y en las estructuras periventriculares de la base cerebral. Esta lesión (*daño vascular difuso*) es considerada como una forma de daño cerebral difuso post-traumático (37) y parece observarse sólo cuando la muerte es muy inmediata al trauma craneal.

El *daño axonal difuso* no suele cursar con muertes inmediatas al traumatismo, aunque sería posible identificarlo en algunos cadáveres en los que se desconocen las circunstancias de la muerte. En este sentido, la identificación inmunohistoquímica de la proteína precursora del β -amiloide (β -APP) permite diagnosticar la lesión axonal aguda más precozmente (2-3h) que las técnicas de tinción convencionales (12-18h). Según las situaciones, el diagnóstico diferencial deberá incluir la hipoxia cerebral global, la encefalitis vírica y el embolismo graso (38).

ASMA BRONQUIAL

El asma, junto con las hemorragias intracraneales y la epilepsia, constituyen las causas más frecuentes de muerte súbita extracardíaca en la población menor de 36 años (1). Normalmente la muerte sobreviene en un *status asmático* con o sin tratamiento hospitalario, pero también, aunque más raramente, puede ocurrir de forma súbita, tras una crisis asmática (con un intervalo de 3-12h), durante o inmediatamente después de la crisis o por la noche durmiendo, en cuyo caso, es encontrado muerto en la cama al día siguiente (39).

La patología asmática es fácilmente identificable en autopsias de muertes acontecidas durante un *status* asmático o inmediatamente posterior al mismo. Pero estos hallazgos macroscópicos típicos, hiperinsuflación pulmonar y tapones de moco intrabronquiales, pueden pasar mas desapercibidos en autopsias donde se desconocen los antecedentes personales e inmediatos a la muerte o ser de menor intensidad en los casos de muerte súbita asociada o no a una crisis asmática. En estos casos, la histología pulmonar es claramente demostrativa de un proceso asmático, aunque no distinguible como causa inmediata de muerte.

Existen estudios recientes dirigidos a diferenciar histológicamente un ataque agudo del asma crónico:

- *Infiltrado inflamatorio submucoso*: predominio de neutrófilos sobre eosinófilos (40,41), menor número de mastocitos íntegros pero mayor número de mastocitos degranulados (42) y mayor número de basófilos (cuantificados mediante técnicas inmunohistoquímicas: 2D7) (43) en muertes súbitas (menos de 1 h desde el comienzo de los síntomas).

- *Secreción mucosa*: mediante la medición de áreas, se observa mayor obstrucción bronquial por moco y mayor área de glándulas mucosas en los casos de muerte súbita en un ataque agudo (42).

- También se ha estudiado la *expresión de lactoferrina* (41), mediador de la inflamación en vías aéreas, y la cuantificación de fibras elásticas en submucosa (44). Todos estos estudios concluyen en el papel esencial de la correlación clínico-patológica para interpretar los resultados.

La causa de la muerte súbita en asmáticos permanece como interrogante, aunque se han implicado mecanismos de tipo asfíctico, arritmico y metabólico (hipopotasemia) relacionados con el tratamiento con β -agonistas. En este sentido, existen trabajos contradictorios:

- Los trabajos que implican la cardiotoxicidad e hipopotasemia producida por los fármacos β -agonistas en la causa de muerte, se apoyan en su conocida acción de prolongación del intervalo QT (45) y los niveles *postmortem* elevados de estos fármacos, posiblemente producidos por su autoadministración creciente durante las crisis (46).

- Por el contrario, los autores de los trabajos que abogan por un mecanismo asfíctico, donde la hipoxia y acidosis producirían una arritmia maligna, se basan en estudios retrospectivos clínicos (47) o autópsicos (48). En estas series, se demuestra como factor determinante la severidad del asma (que explicaría las dosis aumentadas de β -agonistas), la subestimación de gravedad de la crisis y las infecciones víricas concomitantes.

- Una explicación adicional que integra ambas, sería la propuesta por Burggraaf y cols (49): los fármacos β -agonistas administrados en estados hipóxicos producirían una depresión cardiorrespiratoria por reflejo vagal mediado por la disminución del retorno venoso producido por vasodilatación periférica y *shunt* pulmonar. Explican con ello, el predominio de muertes súbitas en asmáticos no hospitalizados, automedicados y sin oxigenoterapia concomitante.

Ante una autopsia de **muerte súbita** en un asmático, y por tanto no asociada a un *status* asmático, debe considerarse un mecanismo mixto de tipo asfíctico-arrítmico como causa de muerte, en ausencia de otros hallazgos patológicos.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar primaria afecta típicamente a mujeres jóvenes (20-40 años). En su forma familiar se ha identificado el *locus* cromosómico 2q31-q32. Puede debutar con muerte súbita como primer síntoma (50-54) en aproximadamente un 5% (55) de los casos, citándose como factores precipitantes el estrés y el embarazo (3^{er} trimestre y puerperio precoz) (56).

El mecanismo de muerte parece ser multifactorial incluyendo el efecto arritmogénico de la hipertrofia ventricular derecha y la bradicardia inducida por la hipoxia (55). Se ha descrito también la compresión del tronco principal de la arteria coronaria izquierda por la dilatación de la arteria pulmonar como causa de isquemia miocárdica (57).

Los datos de autopsia pueden revelar una hipertrofia ventricular derecha, dilatación del cono pulmonar, placas de ateroma en arterias

pulmonares y signos sistémicos de fallo cardiaco derecho.

Si nos encontramos con una hipertensión pulmonar primaria como causa de muerte súbita, debemos tener presentes las posibles implicaciones familiares y notificarlo pertinentemente. La hipertensión pulmonar secundaria también puede cursar con muerte súbita, pero en estos casos la autopsia normalmente revelará la patología causante de la misma.

MICROEMBOLISMO

Embolismo graso

El síndrome de embolismo graso no ofrece problemas a la hora de diagnosticarlo tanto clínica como histológicamente (H&E). El problema puede surgir si:

- El paciente muere en la fase hiperaguda del mismo, por un fallo cardíaco derecho agudo de tipo obstructivo, sin dar tiempo a que se observen los signos típicos sistémicos de la lesión vascular en la autopsia (rash petequeal cutáneo y severo infiltrado petequeal cerebral).

- El embolismo se desarrolla en el seno de patologías, pe. drepanocitosis (58,59), diagnósticos clínicos, pe. shock traumático, politraumatismos de partes blandas sin fracturas (60,61) o intervenciones quirúrgicas no asociadas frecuentemente con el mismo, pe. artrodesis de columna vertebral (comunicación personal del autor, XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica).

- En caso de no observarse embolismo sistémico, según la magnitud del mismo a nivel pulmonar y la patología previa del paciente, se puede establecer éste como causa de muerte inmediata o como concausa.

Bajo nuestra experiencia, creemos necesaria la realización de técnicas histoquímicas específicas (oil red u osmio) para establecer, mediante un *score* fiable, la cantidad de grasa embolizada, ya que la valoración morfológica puede ser errónea (60,62). Siempre es necesaria la correlación clinicopatológica y descartar el origen yatrogénico por maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Embolismo de líquido amniótico

El embolismo de líquido amniótico tiene una incidencia muy baja (1/8.000-80.000 embarazos) pero una mortalidad elevada (61-86%) (63). Aunque es más frecuente en el periodo periparto, se han descrito casos en el segundo trimestre (64).

En la autopsia, es primordial el estudio pormenorizado del útero, incluyendo cérvix (65), placenta y membranas. El diagnóstico definitivo se establece al demostrar la presencia de componentes del líquido amniótico en arterias y capilares pulmonares. Aunque generalmente es fácil detectar estos componentes principales (escamas epiteliales, grasa del vernix caseoso, mucinas del meconio), puede ser útil la utilización de luz polarizada (lanugo fetal) (56) y la realización de técnicas histoquímicas (detección de grasa) e inmunohistoquímicas, como queratinas de alto peso molecular (56), TKH-2 (mucina derivada de meconio y líquido amniótico) (66), beta-hCG y hPL (67) o antígenos fetales (68).

La presencia de embolismo pulmonar de líquido amniótico se ha demostrado en pacientes durante el período postparto sin clínica evidente (56). Este hecho, junto con la demostración experimental de la inocuidad de la administración intravenosa de líquido amniótico en animales y humanos (69), indican la falta de criterios diagnósticos específicos de este síndrome y la necesidad de una presentación clínica compatible (70).

Las últimas investigaciones sugieren como mecanismo fisiopatológico, una respuesta inmune materna frente a los antígenos fetales, de tipo anafiláctico (71), anafilactoide (69) o mediada por el complemento (72). Este dato aporta posibles criterios diagnósticos adicionales para poder establecer el embolismo de líquido amniótico como causa de muerte:

- Fineschi y cols (1998) (73), mediante técnicas inmunohistoquímicas (triptasa) y morfométricas, demuestran un aumento de mastocitos pulmonares en los seis casos estudiados de muerte por embolismo de líquido amniótico.

- Nishio y cols (2002) (74) identifica niveles séricos elevados de triptasa *postmortem* en un

caso con diagnóstico histológico de embolismo de líquido amniótico.

- Rainio y col (2003) (75) presentan un caso de muerte súbita por embolismo de líquido amniótico tras un accidente de tráfico, y demuestran la activación de mastocitos en el pulmón mediante inmunotinción de mastocitos degranulados con triptasa.

Embolismo aéreo

La autopsia en caso de un embolismo aéreo es típicamente negativa. Aunque no se sospeche clínicamente, debe descartarse en autopsias de muertes súbitas intraoperatorias o en pacientes portadores de catéteres venosos. La realización de técnicas radiológicas previas (Rx, TAC, RNM) es imprescindible en este tipo de autopsias (62,76,77). La demostración de aire en cavidades cardíacas derechas debe hacerse mediante disección bajo agua y en arterias meníngeas mediante un examen cerebral externo in situ y posterior disección cerebral bajo agua (78,79). El volumen de aire en el sistema venoso necesario para causar la muerte se estima en 100-250 ml, sin embargo, cantidades mucho más pequeñas pueden causar la muerte en el embolismo arterial (79). Mediante técnicas especiales es posible aspirar el gas embolizado y analizar sus componentes (78). Las maniobras de reanimación cardiopulmonar o un intervalo *postmortem* elevado interfieren e imposibilitan el diagnóstico de embolismo aéreo.

Aunque la documentación de los hallazgos histológicos es escasa, la mayoría de los autores coinciden en interpretar como un signo de vitalidad la presencia de espacios aéreos rodeados de leucocitos y plaquetas. Este fenómeno es explicado y demostrado experimentalmente por Ritz-Timme y cols (1998) (80) por la interacción de fenómenos fisicoquímicos entre ambos componentes (células y aire) mientras existe circulación sanguínea.

Puesto que el foramen oval persistente tiene una prevalencia de aproximadamente el 30% de la población (81), ante cualquier tipo de embolismo es importante constatar si existe y descartar una embolia paradójica.

DIABETES MELLITUS TIPO I

En 1991, Tattersall y Gill (82) publican, a raíz de un estudio sobre 50 casos de muerte súbita e inexplicada en diabéticos tipo I menores de 50 años, una serie de 22 casos en los que la autopsia no revela ninguna causa de muerte y que reúnen unas características comunes: edad comprendida entre 12 y 43 años, la muerte tiene lugar durante la noche, siendo encontrados al día siguiente en la cama en una apariencia normal y como único antecedente previo: episodios de hipoglucemia nocturnos en los 6 meses anteriores en más de la mitad de los casos.

Este fenómeno se empezó a conocer como «*dead in bed syndrome*» (83) publicándose casos similares por otros autores (84-87). Actualmente se calcula una incidencia aproximada del 6% del total de las muertes en diabéticos menores de 40 años (88).

La hipoglucemia nocturna se ha establecido como factor precipitante, basándose en estudios clínicos, puesto que la autopsia no aporta datos específicos. El diagnóstico de hipoglucemia es difícil de confirmar por los posibles fenómenos de glucólisis y glucogenólisis *postmortem* (87), aunque recientes estudios en humor vítreo y líquido sinovial combinando más parámetros (lactato, fructosamina, hemoglobina glicosilada) están demostrando que se puede predecir con mayor exactitud el nivel de glucosa *antemortem* (89-91).

Se ha asociado la neuropatía diabética autónoma (92-94) como factor de riesgo, que contribuiría a la aparición de arritmias ventriculares letales en estados hipoglucémicos. Sin embargo, los trabajos de Heller y cols (95-98) apoyan la existencia de una alteración de la repolarización miocárdica independiente de la neuropatía y directamente relacionada con la hipoglucemia: han demostrado que la hipoglucemia inducida por la administración exógena de insulina produce una forma adquirida del *síndrome QT largo*, posiblemente a través de la acción simpaticoadrenérgica que regula, vía AMPc, los canales de potasio, calcio y cloro. Estos hallazgos permiten una posible vía terapéutica con fármacos β -bloqueantes, identificando a aquellos pacientes con alto riesgo de alargamiento del intervalo QT en estados hipoglucémicos (97).

No obstante, debemos ser muy cautos en el diagnóstico de éste síndrome, y disponer de datos bioquímicos postmortem fiables, puesto que como demuestran Edge y cols (1999) (87), en una serie de 116 muertes en diabéticos menores de 20 años, de los nueve casos de posible «*dead in bed syndrome*», se demostró como causa de muerte una cetoacidosis diabética en tres, una miocarditis focal en uno y un coma hipoglucémico en dos.

CETOACIDOSIS ALCOHOLICA

La muerte súbita en el alcoholismo crónico, se describió por primera vez en 1926 por LeCount y Singer (99), asociada a una severa esteatosis hepática (único hallazgo en las autopsias de los 11 casos). Hoy, resulta interesante leer la perspectiva histórica de este artículo de Chejfec (2001) (100), donde se exponen los avances descritos desde entonces.

En los últimos años se han seguido describiendo casos similares (101-104):

- Hallazgos macroscópicos inespecíficos en la autopsia (edema pulmonar y cerebral, cardiomegalia con dilatación de cavidades, gastritis erosiva y esteatosis hepática)

- Análisis microbiológicos y toxicológicos negativos o únicamente niveles bajos de alcoholemia *postmortem*.

En estos casos se ha demostrado niveles altos de β -hidroxibutarato en sangre, orina y humor vítreo, pudiendo establecerse una cetoacidosis alcohólica como causa de muerte si clínicamente es compatible. En la mayoría, la investigación retrospectiva demostró periodos de abstinencia previos al fallecimiento por diferentes causas.

Se han implicado también fenómenos arrítmicos (105), pero parecen estar más relacionados con la abstinencia tras un consumo irregular pero abusivo del mismo (106-108).

CONCLUSIONES

La autopsia sigue siendo un elemento válido e imprescindible en la investigación clínica. Aunque en las muertes súbitas generalmente se pro-

duce un fenómeno arrítmico letal no identificable a nivel histopatológico, el estudio autopsico exhaustivo con técnicas radiológicas, químico-toxicológicas y anatomopatológicas, junto con una información clínica completa, constituye un elemento fundamental en la investigación de este tipo de muertes.

En este sentido, es necesaria una estrecha colaboración entre clínicos, patólogos y médicos forenses que favorecería la posible identificación de factores de riesgo, patologías asociadas o la demostración de resultados compatibles con las hipótesis clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morentín B, Suárez-Mier MP, Audicana C, Aguilera B, Garamendia PM, Elexped X. Incidencia y causas de muerte súbita en menores de 36 años. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 281-5.
2. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 11): S68.
3. Garaizar C. Muerte súbita, inesperada e inexplicable, en epilepsia. *Rev Neurol* 2000; 31: 436-41.
4. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000; 41: 549-53.
5. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 211-13.
6. Sperling MR. Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsy Currents* 2001; 1: 21-3.
7. Nashef L, Fish DR, Sander JW, Shorvon SD. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 462-4.
8. Lhatoo SD, Langan Y, Sander JWAS. Sudden unexpected death in epilepsy. *Postgrad Med J* 1999; 75: 706-9.
9. Langan Y. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): risk factors and case control studies. *Seizure* 2000; 9: 179-83.
10. Antoniuk SA, Oliva LV, Bruck I, Malucelli M, Yabumoto S, Castellano JL. Sudden unexpected, unexplained death in epilepsy autopsied patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 40-5.

11. Opeskin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003; 12: 456-64.
12. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disorders* 2001; 3: 103-16.
13. Johnston SC, Horn JK, Valente J, Simon RP: The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol* 1995; 37: 531-7.
14. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JWAS, Shorvon SD, Fish DR: Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 297-300.
15. So EL, Sam MC, Lagerlund TL: Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from near-SUDEP incident. *Epilepsia* 2000; 41: 1494-7.
16. Massetani R, Strata G, Galli R: Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia* 1997; 38: 363-9.
17. Nei M, Ho RT, Sperling MR: EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 542-8.
18. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, von Oertzen J, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003; 44: 179-86.
19. Kloster R, Engelskjon T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 439-44.
20. Earnest MP, Thomas GE, Eden RA. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical and postmortem features. *Epilepsia* 1992; 33: 310-6.
21. Black M, Graham DI. Sudden unexplained death in adults caused by intracranial pathology. *J Clin Pathol* 2002; 55: 44-50.
22. Thom M, Seetah S, Sisodiya S, Koepp M, Scavilli F. Sudden and unexpected death in epilepsy (SUDEP): evidence of acute neuronal injury using HSP-70 and c-Jun immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29: 132-43.
23. Terrence CF, Rao GR, Perper JA: Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. *Ann Neurol* 1981; 9: 458-64.
24. Schnabel R, May TH, Rambeck B. Post-mortem determination of anticonvulsant concentrations and lung oedema in the sudden, unexpected death of epileptics [letter]. *Seizure* 1997; 6: 327-28.
25. Natelson BH, Suarez RV, Terrence CF, Turizo R. Patients With Epilepsy Who Die Suddenly Have Cardiac Disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 857-60.
26. Opeskin K, Thomas A, Berkovic SF. Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Res* 2000; 40: 17-24.
27. Langan Y, Sander JWAS. Patients with epilepsy who die suddenly do not always have cardiac disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 249.
28. Langan Y, Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *ACNR* 2003; 2: 6-8.
29. Vickery BG. Mortality in a consecutive cohort of 248 adolescents who underwent diagnostic evaluation for epilepsy surgery. *Epilepsia* 1997; 38: S67-9.
30. George GR, Davis GG. Comparison of anti-epileptic drug levels in different cases of sudden death. *J Forensic Sci* 1998; 43: 598-603.
31. Langan Y, Nashef L, Sander JWAS. Certification of deaths attributable to epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 751-2.
32. Nashef L. From mystery to prevention: sudden unexpected death in epilepsy, time to move on. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 427.
33. Morentin B, Alcaraz R. Muerte súbita inesperada en epilepsia en niños y jóvenes. *Rev Neurol* 2002; 34: 462-5.
34. Ackerman MJ, Tester DJ, Driscoll DJ. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; 22: 105-11.
35. Cohle SD, A Barbara. The negative autopsy: Sudden cardiac death or other? *Cardiovascular Pathology* 2001; 10: 219-22.
36. Milanovic AV, DiMaio VJ. Death due to concussion and alcohol. *Am J Forensic Med Pathol* 1999; 20: 6-9.
37. Graham DI, Gennarelli TA, Mcintosh TK. Trauma. En: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfields neuropathology*. 7.^a ed. London: Edward Arnold; 2002. p. 823-82.
38. Geddes JF, Whitwell HL, Graham DI. Traumatic axonal injury: practical issues for diagnosis in medicolegal cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26: 105-16.
39. Champ CS, Byard RW. Sudden death in asthma in childhood. *Forensic Sci Int* 1994; 66: 117-27.
40. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and rela-

- vely more neutrophils in the airway submucosa?. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713-9.
41. Tsokos M, Paulsen F. Expression of pulmonary lactoferrin in sudden-onset and slow-onset asthma with fatal outcome. *Virchows Arch* 2002; 441: 494-9.
 42. Carroll NG, Mutavdzic S, James AL. Increased mast cells and neutrophils in submucosal mucous glands and mucus plugging in patients with asthma. *Thorax* 2002; 57: 677-82.
 43. Kepley CL, McFeeley PJ, Oliver JM, Lipscomb MF. Immunohistochemical detection of human basophils in postmortem cases of fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1053-8.
 44. Carroll NG, Perry S, Karkhanis A, Harji S, Butt J, James AL et al. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 244-8.
 45. Coskun S, Yuksel H, Tikiz H, Danahaliloglu S. Standard dose of inhaled albuterol significantly increases QT dispersion compared to low dose of albuterol plus ipratropium bromide therapy in moderate to severe acute asthma attacks in children. *Pediatr Int* 2001; 43: 631-6.
 46. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB et al; Victorian Asthma Mortality Study Group. Are asthma medications and management related to deaths from asthma?. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 12-8.
 47. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1): 1804-9.
 48. Champ CS, Byard RW. Sudden death in asthma in childhood. *Forensic Sci Int* 1994; 66: 117-27.
 49. Burggraaf J, Westendorp RG, Veen JC, Schoemaker RC, Sterk PJ, Cohen AF et al. Cardiovascular side effects of inhaled salbutamol in hypoxic asthmatic patients. *Thorax* 2001; 56: 567-9.
 50. Brown DL, Wetli CV, Davis JH. Sudden unexpected death from primary pulmonary hypertension. *J Forensic Sci* 1981; 26: 381-6.
 51. Ackermann DM, Edwards WD. Sudden death as the initial manifestation of primary pulmonary hypertension. Report of four cases. *Am J Forensic Med Pathol* 1987; 8: 97-102.
 52. Bolster MA, Hogan J, Bredin CP. Pulmonary vascular occlusive disease presenting as sudden death. *Med Sci Law* 1990; 30: 26-8.
 53. Robalino BD, Moodie DS. Primary pulmonary hypertension, then and now: 28 years of experience. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 411-7.
 54. Farnie DE, Storrow A, Whitley H. Syncope in a 2-year-old: ED presentation of primary pulmonary hypertension. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 337-42.
 55. Sudden cardiac death. En: Virmani R, Atkinson JB, Burke A, Farb A, editors. *Cardiovascular Pathology*. 2.^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 340-85.
 56. Graham MA, Hutchins GM. Forensic pathology. Pulmonary disease. *Clin Lab Med* 1998; 18: 241-62.
 57. Patrat JF, Jondeau G, Dubourg O, Lacombe P, Rigaud M, Bourdarias JP, Gandjbakhch I. Left main coronary artery compression during primary pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 842-3.
 58. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest* 2000; 117: 1386-92.
 59. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855-65.
 60. Hiss J, Kahana T, Kugel C. Beaten to death: why do they die? *J Trauma* 1996; 40: 27-30.
 61. Mudd KL, Hunt A, Matherly RC, Goldsmith LJ, Campbell FR, Nichols GR, Rink RD. Analysis of pulmonary fat embolism in blunt force fatalities. *J Trauma* 2000; 48: 711-15.
 62. Knight B. Complications of injury. En: Knight B, editor. *Forensic Pathology*. 2.^a ed. London: ARNOLD; 1996. p. 333-45.
 63. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1158-67.
 64. Kent KJ, Cooper BC, Thomas KW, Zlatnik FJ. Presumed antepartum amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 493-5.
 65. Cheung AN, Luk SC. The importance of extensive sampling and examination of cervix in suspected cases of amniotic fluid embolism. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 101-5.
 66. Kobayashi H, Ooi H, Hayakawa H, Arai T, Matsuda Y, Gotoh K, Tarao T et al. Histological diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc alpha 2-6GalNAc epitope. *Hum Pathol* 1997; 28: 428-33.
 67. Lunetta P, Penttila A. Immunohistochemical identification of syncytiotrophoblastic cells and megakaryocytes in pulmonary vessels in a fatal case of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med* 1996; 108: 210-4.

68. Ishiyama I, Mukaida M, Komuro E, Keil W. Analysis of a case of generalized amniotic fluid embolism by demonstrating the fetal isoantigen (A blood type) in maternal tissues of B blood type, using immunoperoxidase staining. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 239-41.
69. Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 360-8.
70. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4 Pt 1): 1158-67.
71. Benson MD. Nonfatal amniotic fluid embolism. Three possible cases and a new clinical definition. *Arch Fam Med* 1993; 2: 989-94.
72. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Oi H, Greenberger PA, Terao T. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 510-4.
73. Fineschi V, Gambassi R, Gherardi M, Turillazzi E. The diagnosis of amniotic fluid embolism: an immunohistochemical study for the quantification of pulmonary mast cell tryptase. *Int J Legal Med* 1998; 111: 238-43.
74. Nishio H, Matsui K, Miyazaki T, Tamura A, Iwata M, Suzuki K. A fatal case of amniotic fluid embolism with elevation of serum mast cell tryptase. *Forensic Sci Int* 2002; 126: 53-6.
75. Rainio J, Penttilä A. Amniotic fluid embolism as cause of death in a car accident—a case report. *Forensic Sci Int* 2003; 137: 231-4.
76. Oliver J, Lyons TJ, Harle R. The role of computed tomography in the diagnosis of arterial gas embolism in fatal diving accidents in Tasmania. *Australas Radiol* 1999; 43: 37-40.
77. Thali MJ, Schweitzer W, Yen K, Vock P, Ozdoba C, Spielvogel E et al. New horizons in forensic radiology: the 60-second digital autopsy—full-body examination of a gunshot victim by multislice computed tomography. *Am J Forensic Med Pathol* 2003; 24: 22-7.
78. Bajanowski T, West A, Brinkmann B. Proof of fatal air embolism. *Int J Legal Med* 1998; 111: 208-11.
79. Start RD, Cross SS. Acp. Best practice no 155. Pathological investigation of deaths following surgery, anaesthesia, and medical procedures. *J Clin Pathol* 1999; 52: 640-52.
80. Ritz-Timme S, Eckelt N, Schmidtke E, Thomsen H. Genesis and diagnostic value of leukocyte and platelet accumulations around «air bubbles» in blood after venous air embolism. *Int J Legal Med* 1998; 111: 22-6.
81. Silver MM, Silver MD. Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. En: Silver MD, Gottlieb AI, Schoen FJ, editors. *Cardiovascular Pathology*. New York: Churchill Livingstone; 2001. p. 1-29.
82. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8: 49-58.
83. Campbell I. Dead in bed syndrome: a new manifestation of nocturnal hypoglycaemia?. *Diabet Med* 199; 8: 3-4.
84. Borch-Johnson K, Helweg-Larsen K. Sudden death and human insulin: is there a link? *Diabet Med* 1993; 10: 255-9.
85. Thordarson H, Sovik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabet Med* 1995; 12: 782-7.
86. Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected death. *Diabet Med* 1995; 12: 607-11.
87. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81: 318-23.
88. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 2: B40-2.
89. Osuna E, Garcia-Villora A, Perez-Carceles M, Conejero J, Maria Abenza J, Martinez P et al. Glucose and lactate in vitreous humor compared with the determination of fructosamine for the postmortem diagnosis of diabetes mellitus. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; 22: 244-9.
90. Madea B, Kreuser C, Banaschak S. Postmortem biochemical examination of synovial fluid—a preliminary study. *Forensic Sci Int* 2001; 118: 29-35.
91. Winecker RE, Hammett-Stabler CA, Chapman JF, Roper-Miller JD. HbA1c as a postmortem tool to identify glycemic control. *J Forensic Sci* 2002; 47: 1373-9.
92. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The «dead in bed» syndrome revisited. *Diabet Med* 1999; 16: 626-31.
93. McNally PG, Lawrence IG, Panerai RB, Weston PJ, Thurston H. Sudden death in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 151-8.
94. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally PG, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 141-8.

95. Harris ND, Heller SR. Sudden death in young patients with Type 1 diabetes: a consequence of disease, treatment or both?. *Diabet Med* 1999; 16: 623-5.
96. Heller SR. Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl* 2002; (129): 27-32.
97. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lindholm A, Heller SR. Comparative effect of human soluble insulin and insulin aspart upon hypoglycaemia-induced alterations in cardiac repolarization. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 246-51.
98. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1469-74.
99. LeCount ER, Singer HA. Fat replacement of the glycogen in the liver as a cause of death. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 15-20.
100. Chejfec G. Fat replacement of the glycogen in the liver as a cause of death: seventy-five years later. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 21-4.
101. Iten PX, Meier M. Beta-hydroxybutyric acid-an indicator for an alcoholic ketoacidosis as cause of death in deceased alcohol abusers. *J Forensic Sci* 2000; 45: 624-32.
102. Kadis P, Balazic J, Ferlan-Marolt V. Alcoholic ketoacidosis: a cause of sudden death of chronic alcoholics. *Forensic Sci Int* 1999;103: S53-9.
103. Brinkmann B, Fechner G, Karger B, DuChesne A. Ketoacidosis and lactic acidosis—frequent causes of death in chronic alcoholics? *Int J Legal Med* 1998; 111: 115-9.
104. Pounder DJ, Stevenson RJ, Taylor KK. Alcoholic ketoacidosis at autopsy. *J Forensic Sci* 1998; 43: 812-6.
105. Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341(8858): 1423-8.
106. Stratton SJ, Rogers C, Brickett K, Gruzinski G. Factors associated with sudden death of individuals requiring restraint for excited delirium. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 187-91.
107. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 328-32.
108. McKee M, Britton A. The positive relationship between alcohol and heart disease in eastern Europe: potential physiological mechanisms. *J R Soc Med* 1998; 91: 402-7.

Fe de errores

Los nombres correctos de los autores del artículo titulado «Aspectos morfológicos del hiperparatiroidismo en pacientes con insuficiencia renal crónica. La importancia de la correlación clínico-patológica», publicado en las páginas 383 a 388 del número 4 del año 2003, volumen 36 de la Revista Española de Patología, son Ana María Puras Gil y Carlos Solozábal, como aparece correctamente reflejado en los índices de esta publicación.