



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de la determinación postmortem de la Adrenomedulina y otros parámetros bioquímicos en Líquido pericárdico y suero. Su aplicación al diagnóstico de la causa de la muerte

D. Daniel Martínez Jiménez
2020

Llegó el momento de la verdad. Tras varios años de esfuerzo y sacrificio, esta maravillosa etapa de la investigación llega a su defensa. Todo ello no hubiera sido posible sin la paciencia y la amabilidad que siempre ha dispuesto mi director de tesis Dr. D. Aurelio Luna Maldonado. Por este motivo, quisiera agradecerle haber estado siempre ahí a mi lado y en cualquier momento, tendiéndome siempre su mano ante cualquier adversidad para ayudarme a seguir en este duro camino. No olvidaré su frase cuando comencé con este proyecto junto a la residencia: “Daniel, Análisis Clínicos es una especialidad muy bonita, pero ten cuidado pues tienes distintos caminos que tomar: caer en la rutina o abrir mundo hacia la investigación y la ciencia”. Gracias al Dr. Aurelio, decidí tomar el segundo camino y, a pesar del esfuerzo que eso significa, siempre me ayudaste para ser el mejor de mí mismo.

Quisiera agradecer el apoyo incondicional y el amor transmitido desde que llegué a este mundo a mis padres (José Luis Martínez Torres y Matilde Jiménez Carrillo de Albornoz) y a mis hermanos (José Luis, Joaquín y María Martínez Jiménez). Todos ellos han sido un ejemplo en mi vida de lucha y superación, demostrándome que con esfuerzo, trabajo y constancia todo se puede conseguir. Me puedo considerar una persona afortunada por formar parte de esta gran familia. De ella he recibido las mejores armas para afrontar los problemas que en la vida podrían surgir. Son y serán siempre un pilar fundamental en mi vida. Por eso, gracias y enhorabuena, pues este éxito también es vuestro.

También me gustaría dar las gracias a todo el personal del servicio de Análisis Clínicos del laboratorio del Hospital Universitario de Álava, en especial a Dra. D^a Ana Quinteiro García, D^a Carmen Zugaza Salazar, Dra. D^a Arantza Mendizabal Abad, D. José Luis Mirabel Gil y a mi tutora D^a Ainara Agirrebaltzategi Revilla, quienes me brindaron la oportunidad de realizar la tesis doctoral y quienes me apoyaron en las situaciones más duras de esta experiencia. Me han enseñado que el trabajo con esfuerzo, siempre tiene su recompensa.

Agradecer la labor y la paciencia a todo el personal técnico del laboratorio, en especial a la D^a Ana Andrade Ruiz por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

1	<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1	Tanatoquimia	2
1.2	Marcadores cardíacos:	3
1.2.1	Troponina I	5
1.2.2	Péptido natriurético cerebral (BNP)	7
1.3	Cortisol	9
1.4	Adrenomedulina	10
1.5	Reactantes de Fase Aguda	12
1.5.1	Complemento C3 y C4	12
1.5.2	Proteína C reactiva (PCR)	14
1.6	Otros elementos analíticos	15
1.6.1	Fósforo	15
1.6.2	Glucosa	15
1.6.3	Urea	16
1.6.4	ICT: Sodio, Cloro y Potasio	17
2	<u>HIPÓTESIS</u>	20
3	<u>OBJETIVOS</u>	22
4	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	24
4.1	BNP	27
4.2	Complemento C3 y C4	29
4.3	Cortisol	32
4.4	Fósforo	34
4.5	Glucosa	36
4.6	ICT: Sodio, Potasio y Cloro	38
4.7	Proteína C Reactiva (PCR)	40
4.8	Troponina I	41
4.9	Urea	45
4.10	Adrenomedulina	46

5	<u>RESULTADOS</u>	49
5.1	Análisis estadístico	50
5.1.1	Sexo	52
5.1.2	Edad	52
5.1.3	Data de la muerte	56
5.1.4	Marcadores cardíacos: Troponina I en sangre periférica (s.p.)	57
5.1.5	Marcadores cardíacos: Troponina I en líquido pericárdico (l.p.)	59
5.1.6	Marcadores cardíacos: BNP en sangre periférica	62
5.1.7	Marcadores cardíacos: BNP en líquido pericárdico	64
5.1.8	Reactantes de fase aguda. Complemento C3 en s.p.	67
5.1.9	Reactantes de fase aguda. Complemento C3 en l.p.	69
5.1.10	Reactantes de fase aguda. Complemento C4 en s.p.	71
5.1.11	Reactantes de fase aguda. Complemento C4 en l.p.	74
5.1.12	Cortisol en sangre periférica	76
5.1.13	Cortisol en líquido pericárdico	78
5.1.14	Adrenomedulina en sangre periférica	81
5.1.15	Adrenomedulina en líquido pericárdico	83
5.1.16	Iones: sodio en sangre periférica	86
5.1.17	Iones: sodio en líquido pericárdico	88
5.1.18	Iones: cloro en sangre periférica	91
5.1.19	Iones: cloro en líquido pericárdico	93
5.1.20	Iones: fósforo en sangre periférica	95
5.1.21	Iones: fósforo en líquido pericárdico	98
5.1.22	Proteína C Reactiva en sangre periférica	100
5.1.23	Proteína C Reactiva en líquido pericárdico	102
5.1.24	Urea en sangre periférica	105
5.1.25	Urea en líquido pericárdico	107
5.1.26	Glucosa en sangre periférica	110
5.1.27	Glucosa en líquido pericárdico	112
5.2	Estudio de las asociaciones estadísticas entre las variables estudiadas	115
5.2.1	Variables con asociación estadística con la DATA DE LA MUERTE	116
5.2.2	Variables con asociación estadística con la EDAD	118
5.2.3	Variables con asociación estadística la TROPONINA I	118

5.2.4	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EL BNP	118
5.2.5	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EL COMPLEMENTO C3	119
5.2.6	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EL COMPLEMENTO C4	120
5.2.7	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EL CORTISOL	121
5.2.8	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA LA ADRENOMEDULINA	122
5.2.9	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EL SODIO	123
5.2.10	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EL FÓSFORO	124
5.2.11	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EL CLORO	125
5.2.12	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA LA PCR	126
5.2.13	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA LA GLUCOSA	127
5.2.14	VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA LA UREA	127
5.3	ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DIFERENTES CAUSAS DE MUERTE	129
5.3.1	ESTUDIO VARIABLE EDAD	130
5.3.2	ESTUDIO VARIABLE DATA DE LA MUERTE	132
5.3.3	ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS POR TRAUMATISMO E IAM	132
5.3.4	ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS POR TRAUMATISMO Y ASFIXIA-VIOLENTAS	134
5.3.5	ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS POR IAM Y ASFIXIAS-VIOLENTAS	136
5.3.6	ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS POR IAM Y OTRAS CAUSAS	138
5.4	ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE ADRENOMEDULINA Y EDEMA AGUDO DE PULMÓN	140
5.5	ANÁLISIS DISCRIMINANTE ENTRE GRUPOS POR ETIOLOGÍA DE MUERTE	144
6	<u>DISCUSIÓN</u>	149
6.1	Troponina I	152
6.2	BNP	154
6.3	Complemento C3	155
6.4	Complemento C4	157
6.5	Proteína C Reactiva (PCR)	158
6.6	Adrenomedulina	159
6.7	Cortisol	162
6.8	ANÁLISIS DISCRIMINANTE ENTRE GRUPOS POR ETIOLOGÍA DE MUERTE	163
7	<u>CONCLUSIONES</u>	165
8	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	168

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Tanatoquimia

En 1952, el Evans acuña el término tanatoquimia que es el estudio de los parámetros bioquímico de los diversos fluidos corporales del cadáver (LCR, líquido pericárdico, suero-plasma o humor vítreo entre otros) con la finalidad de diagnosticar la causa de la muerte y las circunstancias que le rodean.

Uno de los principales problemas de la tanatoquimia es la ausencia de una base de datos de los diferentes elementos bioquímicos para la interpretación de los mismos, pues así se puede diferenciar la normalidad de lo patológico(1).

Se considera que para que un test tenga capacidad diagnóstica debe reunir las cualidades de un control de calidad en la que albergue las “3E”:

- Eficiente.
- Económico.
- Efectivo.

Además de estas tres cualidades se le debe de añadir el conocimiento del comportamiento de dicho parámetro y que, por supuesto, sea fiable.

Por ello, para conseguir solucionar este problema cada vez más se realizan estudios con la finalidad de obtener una base de datos que nos oriente en las diferentes causas de muerte y así disponer de pruebas que nos ayude a establecer la etiología del fallecimiento y sus circunstancias (data de la muerte, tiempo de sobrevivencia, etc...).

Existen diferentes factores que pueden influir en las alteraciones celulares como los factores extrínsecos (la temperatura ambiente, el aislamiento del cadáver, etc.) y los factores intrínsecos como la grasa corporal o las dimensiones del individuo(2). Estos pueden llevar a cabo un cambio en la cinética de descomposición corporal(3):

- Aceleración: la obesidad, sepsis o infección y la presencia de contusiones con solución de continuidad.
- Retrasar: la congelación o la temperatura ambiente baja.

Por todo esto, debemos de estudiar aquellos parámetros analíticos que permanezcan estables en los diferentes fluidos biológicos (3) (en nuestro caso, hemos usado como muestra la sangre periférica obtenida de la vena femoral).

Como comentaron Luna y Villanueva en 1980, el análisis bioquímico es de gran utilidad en la práctica de la autopsia sobre todo en las siguientes circunstancias(2):

- En los procesos metabólicos donde no haya huella morfológica en la mayoría de las ocasiones, aunque el examen histoquímico y anatomopatológico sea necesario. Por ejemplo, en los casos que la expresión de los resultados histoquímicos o anatomopatológicos sean demasiado largos, como sucede en el sufrimiento del SNC(4) o en los infartos de miocardio agudos (5).
- En los procesos iatrogénicos alérgicos.
- En las muertes violentas sin alteraciones morfológicas.
- En las intoxicaciones.

Tras el fallecimiento de la persona hay variaciones en determinados marcadores bioquímicos pudiendo aumentar o disminuir sus niveles dependiendo del estímulo biológico (6). Dichos parámetros son herramientas complementarias para la labor del forense, por ello debe tener una elevada sensibilidad. En nuestro estudio nos hemos centrado en una serie de elementos:

- Los marcadores cardíacos (la troponina y el BNP).
- El cortisol
- La adrenomodulina
- Proteínas reactantes de fase aguda (PCR y C3-C4).
- Otros elementos: Glucosa, Urea, Fósforo, Sodio y Potasio.

1.2 Marcadores Cardíacos

El infarto de miocardio (IAM) es la causa más común de muerte súbita. Su diagnóstico se basa en la clínica (dolor en el pecho irradiado a brazo izquierdo que aumenta con el esfuerzo, incluso se llega a tener dicho dolor en reposo indicando un mal pronóstico) y en los parámetros analíticos que evalúan dicho daño que sufre este órgano (7). Por lo tanto, podemos concluir que los usos de dichos marcadores cardíacos son como pruebas de Valor Predictivo Positivo en el sujeto vivo(8).

Las muestras a obtener en el cadáver para este tipo de estudio suelen ser o líquido pericárdico o suero de la vena femoral. La mejor localización anatómica para evaluar dicho daño es, sin duda, el líquido pericárdico pues debido a su proximidad al miocardio tendremos la elevación de marcadores de daño miocárdico de la manera más precoz posible con respecto al suero (9). En el caso de la vena femoral es elegida a veces por su facilidad para acceder a dicha localización y obtener la muestra con respecto a otras localizaciones, como las cavidades izquierdas o la vena yugular entre otras, a las que se recurre en caso de no poder acceder a la vena femoral (5).

En la autopsia hay veces que el infarto es muy reciente y nos dificulta establecer la etiología de la muerte por la ausencia de lesiones estructurales. Hay que tener en cuenta que los casos de defunciones que han sufrido un traumatismo cardíaco tienen alteraciones morfológicas similares a cuando se sufre un IAM (10). Estos hallazgos morfológicos hacen destacar la importancia de los marcadores bioquímicos (2).

Para que dichos marcadores reflejen de la manera más precisa posible el daño de del corazón, debe de cumplir una serie de características (11):

- 1) Tener una asociación directa entre el daño sufrido y los niveles de dichos parámetros.
- 2) No interferir dicha relación con otro tipo de patologías que nos dificultarían el diagnóstico.
- 3) Que los niveles de estos elementos analíticos sean los más altos y los más precoces en relación temporal en el miocardio.
- 4) Persistencia de los valores en suero, el tiempo suficiente para establecer el diagnóstico (que no se queden ni poco tiempo, ni mucho tiempo).
- 5) Como buen elemento analítico del laboratorio: que su medición sea rápida, fácil de aplicar y eficiente en términos monetarios (12).

La cinética de estos marcadores es característica tanto en suero como en líquido pericárdico. Y es que los valores se incrementan conforme va aumentando el intervalo postmortem (PMI), sobre todo cuando se excede dicho intervalo de las 48 horas (13). El problema de esto es que la mayoría de los elementos que se analizan en la tanatoquímica se deben de analizar lo antes posible debido a las alteraciones que sufre el organismo. Por eso son pocos los bioelementos que se pueden analizar cuando pasa tanto tiempo.

Las controversias que han podido surgir para la aplicación de dichos marcadores han sido diversas. Una de ellas fue que si al realizar las maniobras de reanimación cardiopulmonar se elevarían falsamente los niveles de dichos marcadores. Pues bien, según los últimos estudios se ha demostrado que no guarda ninguna asociación significativa el aplicar dichas maniobras de resucitación y la elevación de los marcadores cardíacos (14).

1.2.1 Troponina I

En una autopsia en la que haya sospecha de daño miocárdico se estudian los siguientes parámetros (15):

- Troponinas.
- CK-MB.
- Mioglobina.

De todas ellas, las más sensibles sin duda son las troponinas. Es más, en la clínica se emplea la medición de la Troponina I más que la CK pues es capaz de detectar el más mínimo daño cardíaco(16). Por ello se estudian las troponinas (en especial la cTnI) en pacientes con enfermedades crónicas o en miopatías ante una sospecha de daño cardíaco, ya que la CK-MB se genera también en otros órganos y estará elevada por otras diversas causas (haya o no lesión en el corazón)(17).

¿Y qué son las troponinas?

Son proteínas reguladoras de la contracción del músculo estriado del corazón presentes en los complejos de miofibrillas mediante la interacción de la actina-miosina(18). Estas tienen 3 subunidades:

- Troponina T (cTnT).
- Troponina I (cTn I).
- Troponina C (cTn C).

Tanto la cTnT como la cTnI son cardiospecíficas y tienen una gran sensibilidad para reflejar daño miocárdico. Pueden detectarse hasta 3-4 horas después de un infarto, tienen un pico a las 16-18 horas y se mantienen sus niveles altos hasta dos semanas después del infarto(19). En resumen, podríamos decir que tienen una elevada

sensibilidad-especificidad, son de bajo peso molecular, tienen una larga vida media, y tardan mucho en descomponerse.

Debido a ello, tanto las sociedades americanas como europeas de cardiología, han establecido a las troponinas (sobre todo cTnT y cTn I) como primera elección para el diagnóstico de un infarto agudo de miocardio (IAM)(20). Además, sus niveles no sólo nos diagnostican un IAM, sino que también nos sirve para saber la gravedad del infarto y así establecer un pronóstico en la medicina clínica(21).

El cuerpo al fallecer sufre una serie de alteraciones (alteración de la microbiota, autólisis, cambios en las vías metabólicas...) que modifican los niveles de dichos parámetros en función del tipo de fluido y la localización de éste (independientemente de la causa de la muerte)(22). De ahí a que no tenga los mismos rangos de valores las troponinas en la medicina legal que en la medicina clínica. Además, tienen una característica fundamental, y es que sus niveles de postmortem no se ven influenciados ni por las maniobras de resucitación cardiopulmonar (RCP), ni por la edad, ni por el sexo (23,24).

Si hay que destacar un fluido que refleje el daño cardíaco ese es sin duda el líquido pericárdico (sensibilidad del 89.1% y especificidad del 95.2%)(25):

- 1) Debido a su situación anatómica (se encuentra entre el miocardio y el pericardio, cubierto por una capa serosa que evita la contaminación y los fenómenos cadavéricos que se fundamentan en la autólisis).
- 2) Al tener menos complicaciones a la hora de extracción de la muestra (25) y a la segregación por parte del miocardio de sustancias que van directamente al líquido pericárdico, pudiendo complementar más aún el diagnóstico(26). Tal es la diferencia con respecto al suero que los niveles de dichos biomarcadores cardíacos son 100 veces mayores que en el suero(27).
- 3) Su producción es un proceso vital, es decir, recoge información de la respuesta fisiopatológica del músculo miocárdico ante las diferentes noxas (28).

Los niveles de cTn I (a nivel pericárdico como en suero) y de cTnT (en suero) son más elevados en las muertes de causa cardíaca, especialmente por IAM (29). Por eso tienen un gran valor en el diagnóstico de las muertes de causa cardíaca pero aun así no debe de emplearse por sí sola para dar dicho diagnóstico (siempre como herramienta complementaria).

Hay diferentes estudios que han establecido diferentes puntos de corte para saber cuándo nos están indicando una causa cardíaca. Aissaoui et al estudiaron los niveles de la cTn I en sangre cardíaca (70.66 ng/ml), sangre periférica (11 ng/ml) y líquido pericárdico (108 ng/ml)(25). González-Herrera et al, en cambio, estudiaron los niveles de la cTn T en sangre femoral (250 ng/ml) y en líquido pericárdico (3200 ng/ml)(23). Estos valores dependen principalmente del PMI y método que se empleó para analizarlos.

En conclusión, podemos destacar que en el ámbito forense su diagnóstico depende básicamente de la autopsia y el examen histológico, pero hay veces que esto no es suficiente. Por eso, al ser un analito tan específico como sensible, destaca como biomarcador isquémico por lesión cardíaca (diferentes publicaciones han demostrado que tanto a nivel pericárdico como en el suero se elevan dichas troponinas en caso de que la causa haya sido un IAM).

1.2.2 BNP

El BNP es una pequeña molécula que forma parte del sistema vasodilatador, pudiendo actuar a nivel cardíaco, renal, sistema nervioso central o a nivel vascular.

El producto inicial del gen, el preproBNP (con 134 aminoácidos), se sintetiza ante un estímulo (sobrecarga de volumen o de presión). Posteriormente, experimenta un clivaje y glicosilación en el retículo endoplasmático del miocardiocito para formar proBNP (con 108 aminoácidos) (30). Este es fragmentado por proteasas, formando el NT-ProBNP (76 aminoácidos, vida media de 60-120 min) y el BNP (32 aminoácidos vida media de 15-20 min), que es la hormona biológicamente activa. Ambos son liberados a la circulación y tienen igual valor diagnóstico, ya que la liberación es equimolar (30).

La síntesis del proBNP en condiciones normales se realiza ante un aumento de la postcarga (sobrecarga de volumen o de la presión) en las aurículas, pero en condiciones patológicas se produce un sobre exceso haciendo que la principal fuente de síntesis sea a nivel ventricular (31).

Entre las funciones que realiza el BNP destaca la regulación de la tensión arterial, del filtrado renal y del sistema circulatorio por su acción vasodilatadora como hemos comentado anteriormente (32). Dichos efectos se encuentran disminuidos en la IC debido a la disminución de la perfusión renal y la estimulación del sistema nervioso simpático que genera una vasoconstricción sistémica (Almenar Bonet 2008).

Por ello es la herramienta de más confianza en la clínica para el diagnóstico de un fallo cardíaco ya sea como indicador de pronóstico-severidad o incluso para a la hora de saber si se debe de intensificar el tratamiento de la ICC (33). Tal es su importancia que, aunque los demás marcadores estén elevados, si el BNP está bajo tendremos un bajo riesgo de muerte por eventos cardiovasculares (34).

En la tanatoquímica los niveles de BNP varían en función del grado de lesión y de la causa de la muerte (16). La importancia de dicho parámetro cardíaco postmortem es la asociación significativa que guarda en fallecidos con insuficiencia cardíaca congestiva crónica (sobre todo en casos de sobrecarga ventricular). En estos casos serían elevados ya que el grosor del miocardio aumenta y además se genera una afectación pulmonar que agrava aún más estos niveles. Tal es así, que ante una hipertrofia cardíaca u edema pulmonar, el grado de afectación cardíaca nos lo va a demostrar los niveles de BNP que nos encontremos (35). Cabe destacar la estabilidad que tiene el BNP (aproximadamente de 8 horas) tras la defunción, manteniéndose estable en dicho periodo (36). Debido a esto, es considerado como un biomarcador que nos indica la función terminal del corazón (Chen JH. et al, 2012). Hay estudios realizados en animales (conejos) en los que se demuestra una elevación del BNP en muertes de sumersión, permitiendo en función de sus niveles en sangre periférica y a nivel atrial permite diferenciar si la muerte es en agua salada o dulce (36).

Un elemento que cada vez ha ido adquiriendo más importancia es el BNP inactivo, conocido como NT-proBNP (37). Se ha estudiado que puede llegar a ser mejor marcador para la detección y evaluación de la insuficiencia cardíaca crónica llegando a tener unos niveles más elevados que el propio BNP y mayor estabilidad en el proceso de la congelación de las muestras (38). Además, es un parámetro que no guarda ninguna asociación significativa con ningún otro marcador cardíaco y como buen péptido natriurético, es decir, como el BNP, sus niveles aumentan con la edad y es más abundante en el sexo femenino con respecto al masculino (38,39).

Por lo tanto, nos encontramos con dos marcadores cardíacos que nos orientan hacia diferentes patologías. Por un lado, están las troponinas que, como hemos comentado, es el más específico pero su utilidad es para diagnósticos de muertes cardíacas con implicaciones isquémicas. Y, por otra parte, tenemos el BNP que nos aporta más información en caso de una insuficiencia cardíaca congestiva (37). La combinación de

ambos marcadores nos permite realizar una gran estrategia a la hora de establecer la etiología del daño cardíaco (37). Dicho algoritmo consiste que cuando haya una elevación de las cTnI, solicitamos el BNP que si se encuentra elevado nos orienta hacia una muerte causada por una ICC.

1.3 Cortisol

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal es fundamental en el sistema neuroendocrino pues realiza las respuestas ante las situaciones de estrés (por eso este sistema lo tienen muchos seres vivos, pues fundamental en la evolución de la especie para la supervivencia) o el ciclo sueño vigilia. Mediante esta vía somos capaces de regular varios sistemas de nuestro organismo como el sistema inmune, el sistema digestivo o trastornos psiquiátricos (40).

Este eje funciona de la siguiente manera: el hipotálamo sintetiza vasopresina (hormona antidiurética) y la CRH (hormona liberadora de corticotropina), mediante el sistema portal, llegan a la hipófisis donde estimulan la síntesis de ACTH (corticotropina)(40). Esta molécula a nivel suprarrenal estimula la síntesis de corticosteroides que a su vez hacen una inhibición de este eje para realizar una síntesis equilibrada (retroalimentación negativa) al interactuar con los receptores que hay en el hipocampo (principal centro regulador de dicho eje) (40).

Los glucocorticoides son hormonas que participan en la regulación de la gluconeogénesis y glucogenólisis. Además, participan en el sistema inmune mediante la supresión de éste para darle prioridad a otros sistemas ante el estrés o miedo. El que más destaca de ellos es el cortisol (32).

La secreción del cortisol es circadiana. Puede circular por nuestro organismo de manera libre o unido a su transportador específico (transcortina). Este último mecanismo de transporte es el más frecuente (95%) y explica que ante cualquier aumento de cortisol se produce una saturación de su transportador y se excrete por vía urinaria de la forma libre (por ello la forma más sensible de detectar un exceso de producción de cortisol es mediante la determinación en orina de 24h)(32).

En la práctica forense puede ayudar para evaluar la respuesta de las glándulas suprarrenales durante el sufrimiento agónico. Los niveles normales son los mismos que

en la clínica pues es una hormona que no se ve afectada por los fenómenos de autólisis (8-27 microgramos/dl).

Es de los pocos parámetros que no sufren cambios significativos entre la concentración de cortisol a nivel femoral con respecto al suero cardíaco(41). En cuanto al procedimiento de conservación de las muestras mediante refrigeración destaca una notable estabilidad en las primeras 24 horas. Y con respecto a los niveles postmortem que nos podemos encontrar, hay que tener en cuenta que dicha hormona se eleva ante el estrés, por ello sus niveles estarán elevados ante muertes con elevado sufrimiento agónico(42).

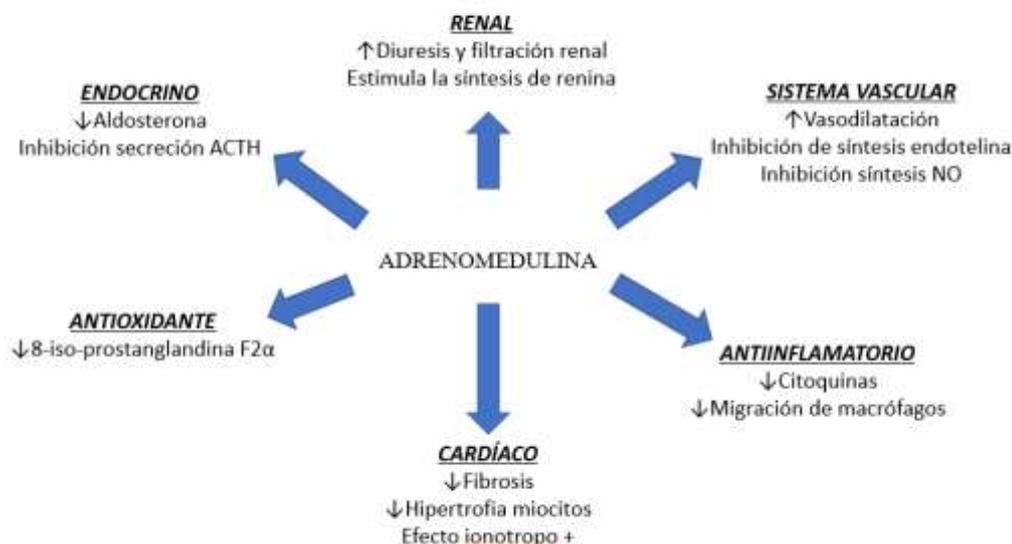
1.4 Adrenomedulina

La adrenomedulina es un vasodilatador que se descubrió por primera vez en el año 1993 por Kitamura y cols., al analizar un feocromocitoma observando que tenía niveles elevados de esta molécula(43). Su nombre deriva de que se pensaba que era producido exclusivamente por las glándulas suprarrenales.

El gen que codifica a la adrenomedulina se encuentra en el cromosoma 11, y a través de la descripción de dicho gen se segrega su precursor que es la preproadrenomedulina (185 aminoácidos). Esta sufre una degradación posterior para transformarse en proadrenomedulina(44). La proadrenomedulina tiene una función vasodilatadora debido a sus dos productos de degradación que son la adrenomedulina y su parte N-terminal (PAMP). Ambos pueden actuar en diferentes sistemas u órganos, pero sobre todo su acción es a nivel cardiovascular y pulmonar principalmente(44).

A nivel cardíaco, la adrenomedulina es un potente vasodilatador capaz de generar un aumento de flujo sanguíneo en diferentes órganos (pulmones, corazón, riñones y glándulas adrenales). Esto tiene como consecuencia una hipertensión arterial al aumentar el volumen sanguíneo acompañado de un aumento del gasto cardíaco. Para que estas acciones no tengan consecuencias negativas, la adrenomedulina tiene un efecto antifibrótico, antihipertrófico y efectos inotropos positivos en la insuficiencia cardíaca(45,46). Destacar el esquema siguiente (figura 1) donde se resume las acciones que tiene la adrenomedulina en los diferentes órganos-sistemas.

Efectos de la Adrenomedulina



Esquema de las acciones producidas por la adrenomedulina a nivel sistémico(47).

En un paciente con insuficiencia cardíaca dicho efecto cardioprotector que desencadena la adrenomedulina se pierde y como consecuencia de ello se genera un agravamiento de la insuficiencia cardíaca e hipertrofia de los ventrículos a largo plazo, en especial el ventrículo izquierdo(39,48). Es por ello que la adrenomedulina sea considerado como un marcador de riesgo cardiometabólico(49).

Por lo tanto, en la insuficiencia cardíaca el nivel de adrenomedulina nos indica la severidad de dicha enfermedad, correlacionándonos sus niveles con la presión arterial pulmonar e inversamente con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo(50).

Como aplicación terapéutica de la adrenomedulina, se está comenzando a emplearla en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a sus efectos beneficiosos a nivel hemodinámico, hormonal y renal junto a la prevención del remodelado cardíaco(45,51,52). También se ha estudiado la posible utilidad de la administración de adrenomedulina intravenosa de manera coadyuvante en las intervenciones coronarias(53).

En el riñón la adrenomedulina tiene un efecto diurético y natriurético al generar una vasodilatación en la arteriola aferente, aumentando el filtrado glomerular y también disminuyendo de la reabsorción tubular de sodio a nivel distal. Otras de las funciones en este órgano que tiene la adrenomedulina es la inhibición de la proliferación mesangial(54).

El edema pulmonar es un síntoma muy común en muchas defunciones y puede ocurrir en varios tipos de muertes, como muertes por intoxicación, ahogamientos, convulsiones, enfermedades cardíacas con insuficiencia cardíaca congestiva y mecanismos neurogénicos(55). Por ello han surgido diferentes hipótesis sobre la etiología del edema pulmonar (lesión a nivel cardíaco, hemodinámico, alveolar y neurogénico)(56). Al igual que sucede a nivel cardíaco, la adrenomedulina nos refleja el grado de insuficiencia respiratoria e incluso la duración del edema pulmonar.

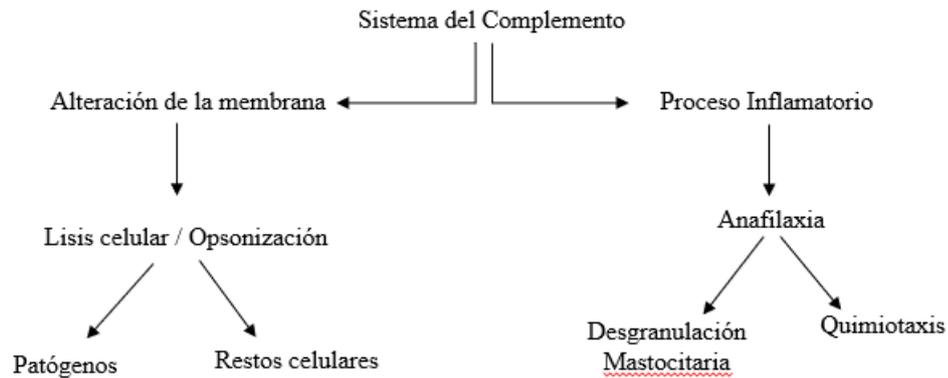
1.5 Reactantes de Fase Aguda

1.5.1 Complemento C3 y C4

En 1989 Buchner descubrió que el suero podría complementar la respuesta inmune y 5 años más tarde, Pfeiffer demostró que el suero de animales atacados de vibrión colérico, desarrollaba un elemento termolábil con poder bacteriolítico, que Erlich denominó complemento(32).

El sistema del complemento forma parte del sistema inmunitario innato y consiste en un sistema funcional de unas 60 proteínas sintetizadas por el hígado (salvo C1q que lo sintetiza las células epiteliales) que interaccionan entre sí generando una cascada enzimática con la finalidad de ayudar a la respuesta humoral (que como bien sabemos es inespecífica y no tiene memoria)(57).

Se designan mediante la letra C seguida con una enumeración, que no guarda relación con la posición en la cascada (desde C1 hasta C9) junto a las letras “i” en caso de que esté inactiva. Dicha lisis proteica genera dos moléculas, una de mayor tamaño designada con la letra “b” y otra de menor tamaño designada con la letra “a” (hay una excepción a esta nomenclatura, que sería el C2 donde la “a” es el fragmento grande y la “b” el fragmento pequeño)(58).



(M. K. Liszewski et al., 2014)

Esquema de las funciones del complemento en el sistema inmune(59).

Al activarse dicho sistema se lleva a cabo diferentes funciones:

- La lisis celular.
- El proceso de opsonización, que consiste en la señalización de aquello considerado patológico para que sea fagocitado.
- Mediadores de la respuesta inflamatoria para evitar reacciones de anafilaxia.
- Amplificar la respuesta humoral.

Todo esto se realiza mediante tres vías de activación(60):

- 1) Vía clásica: mediante los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo se produce la activación del sistema inmune adaptativo.
- 2) Vía alternativa: mediante la adhesión directa a los polisacáridos de los patógenos se genera la activación del sistema inmune inespecífico o natural.
- 3) Vía de las lecitinas: es una variante de la vía clásica, pero que no es necesario disponer del anticuerpo para activar el complemento.

Estas comparten la fase final que consiste en la activación de C3-C4 para comenzar la cascada del complemento y así eliminar el patógeno. Por lo tanto, nos vamos a encontrar niveles elevados de dichos elementos en caso de tener procesos inflamatorios agudos (infartos, infecciones, neumonías...).

En el laboratorio los elementos más estudiados son:

- Complemento C3: es la proteína más abundante del sistema del complemento. Se emplea para evaluar la vía alternativa y el final de la cascada del complemento.
- Complemento C4: se solicita para evaluar la vía clásica y la vía de las lecitinas.

Sus valores de referencia son los siguientes(32):

Complemento C3: 70-160 mg/dL

Complemento C4: 20- 40 mg/dL

La finalidad de estos análisis es saber si hay ciertas deficiencias que están causando infecciones de repetición o en el caso contrario, que nos encontremos con una elevación de dichos marcadores como ocurre en los angioedemas u otros procesos inflamatorios (sobre todo enfermedades autoinmunes como por ejemplo las glomerulonefritis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o las vasculitis).

Un dato importante a tener en cuenta es que el que estén alterados los niveles de estos elementos del complemento no me indican una patología concreta, pero sí me está indicando la implicación del sistema inmune en dicha alteración.

1.5.2 Proteína C reactiva (PCR)

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína sintetizada por el hígado que forma parte de los reactantes de la fase aguda de la inflamación. Su síntesis comienza mediante la segregación de IL-6 al poco tiempo de sufrir una lesión (suele ser una inflamación o una infección)(61).

En el ámbito clínico se suele solicitar para ayudar al diagnóstico de alguna patología de origen infecciosa o autoinmune. El problema de la PCR es que (como buen reactante de fase aguda) es muy inespecífico pues ante cualquier inflamación o infección se elevará dicho parámetro. Pero, aun así, es de bastante utilidad tanto como herramienta diagnóstica (como hemos comentado anteriormente) como control del tratamiento para enfermedades infecciosas y autoinmunes, y últimamente se está aplicando como predictor de riesgo cardiovascular en función de sus valores(62):

- Bajo: cuando tengamos valores por debajo de 1 mg/dl.
- Intermedio: si su valor se encuentra entre 1-3 mg/dl.
- Elevado: en caso de que sea superior a 3 mg/l.

En la tanatoquimia es un indicador de una reacción inflamatoria aguda antes del fallecimiento. En el caso de traumatismo nos indica una reacción vital, sus valores aumentan en la cetoacidosis (alcohólica o diabética) y también en la sepsis, pudiéndose emplear como detección pre-autopsia para el diagnóstico de patologías de difícil diagnóstico(63). Además, la PCR es un marcador que tiene un periodo de estabilidad postmortem amplio, pudiendo realizar su estudio hasta 18 días después de la muerte, pasado dicho tiempo se verán alterados sus resultados(64,65).

Se ha documentado que la PCR es un indicador que se eleva en los casos de insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo ante pacientes que tengan un comienzo temprano con dicha patología(66). Es decir, se podría concluir que es un índice de actividad inflamatoria y, gracias a ello, de necrosis miocárdica(63).

Esta cualidad ha permitido estudiar la posible asociación que guarda la PCR con una enfermedad cardíaca en la que se dice que dicha relación es indirecta, pues los niveles de la PCR se incrementan al principio del infarto pudiendo persistir elevados más de 4 semanas(67).

1.6 Otros elementos analíticos

1.6.1 Fósforo

La mayor parte del fósforo del organismo (80% a 85%) se encuentra presente en los huesos como hidroxapatito. El resto del fosfato se encuentra presente como fósforo inorgánico y ésteres de fosfato. El calcio y el fósforo en suero muestran generalmente una relación recíproca. En la clínica, la concentración de fósforo en suero aumenta en casos de hipervitaminosis D, hipoparatiroidismo e insuficiencia renal y se reduce en casos de raquitismo (deficiencia de vitamina D), hiperparatiroidismo y síndrome de Fanconi(32).

1.6.2 Glucosa

Las determinaciones de glucosa normalmente se utilizan como ayuda en el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes. Las concentraciones elevadas de glucosa en sangre (hiperglucemia) pueden presentarse también en las neoplasias pancreáticas,

hipertiroidismo e hiperfunción corticoadrenal, así como en otras. Las concentraciones bajas de glucosa (hipoglucemia) pueden ser el resultado de un exceso de tratamiento con insulina o de diversas enfermedades hepáticas.

A nivel forense la aplicación de dicho elemento analítico es con la finalidad de diagnosticar las complicaciones de la diabetes como etiología de la muerte, en especial la cetoacidosis diabética (donde también se estudian los cuerpos cetónicos) y el coma(68).

La biocinética de la glucosa postmortem es decreciente conforme aumenta la data de la muerte y por lo tanto la persistencia de la glucemia tras la muerte nos indica una hiperglucemia previa. Hay que tener en cuenta las circunstancias del cadáver, pues en los pacientes diabéticos la glicólisis es más lenta que en un individuo normal y por lo tanto sus niveles serán más elevados y perdurarán así durante más tiempo(68).

1.6.3 Urea

El amonio es el producto de desecho de la proteólisis y, a nivel del hígado, se combina con otras moléculas formando un producto de desecho que es la urea. Posteriormente, pasa al sistema circulatorio para ser depurado a nivel renal y excretado a través de la orina(69).

Por lo tanto, ante patologías renales y hepáticas podremos encontrarnos con niveles alterados de la urea. Dichos niveles se pueden encontrar aumentados en sangre periférica en caso de que haya una disminución del filtrado glomerular o un aumento en la secreción por parte de los hepatocitos y viceversa(70).

En la clínica se emplea básicamente para la evaluación de la función renal en combinación de la creatinina. También se puede emplear para el análisis metabólico general, sobre todo para evaluar la función hepática(32).

En el ámbito de la medicina legal-forense hay que tener en cuenta que según la etiología de la muerte los niveles de urea pueden variar, siendo más elevados en casos de insuficiencia renal crónica. Por detrás de esta etiología nos encontramos otras causas como el infarto agudo de miocardio, hipotermia, intoxicaciones por metanfetaminas o el sangrado gastrointestinal(71). En el caso contrario nos encontramos los casos que presentarían unos niveles bajos como ahogamiento, muertes traumáticas y asfixia(68).

1.6.4 ICT: Sodio, Cloro y Potasio

Los electrolitos son los elementos analíticos más estudiados postmortem pero sus niveles son vulnerables a diferentes circunstancias como la hemólisis, la data de la muerte, patologías previas o tratamientos que tenía el fallecido.

Es necesario guardar un equilibrio entre los diferentes electrolitos y el agua para mantener una estabilidad tanto en volumen como en concentración. Debido a esto, a nivel extracelular tendremos niveles más elevados de sodio, cloro y bicarbonato. En cambio, a nivel intracelular habrá un predominio de potasio y fósforo(68).

Cuando se produce una alteración en dicho equilibrio se desencadena la deshidratación, que en función del espacio y electrolito alterado puede ser(68):

- Isotónica: Se produce una pérdida extracelular de sodio y agua. Es lo que sucede en el fallo renal, vómitos-diarreas, pancreatitis, peritonitis y grandes quemados.
- Hipotónico: Hay una depleción salina seguida de un déficit de agua a nivel extracelular que puede causar una muerte súbita. Este tipo de deshidratación se acompaña de sintomatología neurológico-psiquiátrica.
- Hipertónica: En este caso nos encontramos ante una pérdida de agua tanto a nivel extra como intracelular. Entre las posibles etiologías donde se produce dicha pérdida de agua tan brusca nos podemos encontrar sudoración profusa, falta de suministro de agua o pérdida excesiva de ésta, ya sea por causas renales, pulmonares o gastrointestinales.

El *sodio* es el principal catión del líquido extracelular; desempeña una función esencial en la distribución normal del agua y en el mantenimiento de la presión osmótica en espacios de líquido extracelular. El uso excesivo de diuréticos, vómitos prolongados, una disminución en el consumo de sodio en la dieta y la acidosis metabólica pueden reducir las concentraciones de sodio. Por el contrario, se pueden encontrar concentraciones elevadas de sodio provocadas por el síndrome de Cushing, una deshidratación grave o una ingestión de grandes cantidades de sal acompañada de una toma insuficiente de agua(72).

En el ámbito de la medicina legal-forense nos encontramos con un decrecimiento a nivel extracelular (al contrario de lo que sucede con el potasio). Se ha comprobado que

los niveles se correlacionan entre los diferentes tipos de líquidos biológicos (salvo en caso de meningitis donde hay discrepancias entre el líquido cefalorraquídeo y los niveles en sangre periférica)(1).

En el estudio realizado por Luna y Kernbach-Wighton, se demostró que niveles por debajo de 155 mmol/L nos orientan hacia una posible hiper o hiponatremia antes de la muerte y que los niveles de sodio en líquido pericárdico mantienen una buena correlación con el intervalo postmortem (teniendo en cuenta un rango de varianza)(68).

El *cloro* es el principal anión extracelular. La mayor parte del cloruro ingerido se absorbe y el exceso se excreta junto con otros iones en la orina. Se observan concentraciones bajas de cloruro en casos de vómitos prolongados acompañados de pérdida de ácido clorhídrico (HCl), en algunos casos de alcalosis metabólica en los que se produce una elevada acumulación de aniones orgánicos, en estados críticos de la enfermedad de Addison y en trastornos renales que tienen como consecuencia una pérdida de sal. Se observan concentraciones elevadas de cloruro en acidosis metabólicas asociadas a diarreas prolongadas con pérdida de bicarbonato sódico (NaHCO₃) y en el caso de tubulopatía renal en el que se produce una excreción reducida del ion de hidrógeno (H⁺), responsable a su vez de una disminución en la reabsorción del ion bicarbonato (HCO₃⁻). Las concentraciones elevadas de cloruro en suero también están relacionadas con ciertos casos de hiperparatiroidismo(72).

En el estudio forense, los cambios que sufren los niveles de cloro son similares a lo que le sucede al sodio, es decir, tras la muerte se produce un descenso de sus niveles en plasma. Aun así, no se ha demostrado una asociación entre las posibles etiologías de la muerte y los niveles de cloro(68).

El *potasio* es el principal catión intracelular. La concentración de potasio en los eritrocitos es aproximadamente 23 veces superior a la concentración en el plasma(72).

A nivel clínico, una concentración baja de potasio extracelular se caracteriza por debilidad en los músculos, irritabilidad, parálisis, taquicardia y paro cardíaco con el tiempo. Dicha carencia se puede producir debido a una ingestión insuficiente de potasio en la dieta, una redistribución del potasio extracelular y un aumento en la pérdida de líquidos orgánicos ricos en potasio. Las concentraciones desmesuradamente elevadas de potasio extracelular provocan confusión mental, debilidad general, entumecimiento, parálisis flácida en las extremidades, disminución del ritmo cardíaco y, con el tiempo,

insuficiencia del sistema vascular periférico y paro cardíaco. Las causas de este aumento en la concentración de potasio pueden estar relacionadas con una terapia intravenosa inadecuada, deshidratación, shock, cetoacidosis diabética y quemaduras graves(72).

A nivel forense tiene una gran importancia no sólo en casos de golpe de calor, sino también en otras patologías (sobre todo las de origen cardíaco como en el infarto agudo de miocardio causado por arritmias). Sus niveles nos los podemos encontrar disminuidos en casos de pérdidas renales, intestinales o tratamiento insulínico. En cambio, tendremos hiperpotasemia en casos de fallo renal tanto agudo como crónico, fibrilación auricular o flutter que desemboca en asistolia(73).

Hay que tener en cuenta que tras la muerte los niveles de potasio se incrementan por la citolisis, por lo que su resultado se debe de interpretar junto a otros elementos analíticos(65).

2. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

De los elementos analíticos empleados en la tanatoquímica, los marcadores inflamatorios (como por ejemplo las proteínas del complemento, de la que no hemos hallado ninguna referencia bibliográfica sobre su comportamiento postmortem en relación con la causa de la muerte) reflejarán la respuesta inflamatoria generada por los estímulos que provoquen el proceso agónico. Hay que tener en cuenta las características inespecíficas que se desencadena en dicha respuesta, pero se verá influenciada por la intensidad de la agonía en función de la causa de muerte y a la duración del proceso agónico.

La combinación de dichos marcadores inflamatorios junto a otros elementos analíticos aportará una mayor precisión en el estudio, sobre todo, al realizar el estudio de líquidos biológicos de dos compartimentos diferentes. En nuestro caso vamos a estudiar la posible correlación estadística de los elementos analíticos entre el líquido pericárdico (siendo más específico del daño cardíaco) y la sangre periférica obtenida de la vena femoral (donde obtendremos información sistémica).

Una de las patologías a estudiar es el edema agudo de pulmón que se produce al tener una insuficiencia cardíaca de cavidades izquierdas, generando una congestión pulmonar. Estableciendo tres tipos de grados de gravedad de dicho edema agudo de pulmón (leve, moderado y severo), queremos saber si tiene alguna asociación estadísticamente significativa con la adrenomedulina.

Con la solución a dichas hipótesis, esperamos poder contribuir a la mejora de la comprensión de los fenómenos postmortem y corroborar las diferentes conclusiones encontradas en la literatura analizada.

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS

1º El objetivo general de la investigación ha sido la evaluación postmortem, en líquido pericárdico y en sangre periférica, de los marcadores inflamatorios que se generan en el proceso de agonía junto a otros elementos analíticos con la finalidad de establecer la capacidad diagnóstica de ambos entre los grupos causa de muerte.

2º Determinar si hay diferencias estadísticamente significativas de los elementos analizados entre las diferentes causas de muerte y en caso de que las haya, cuál es el tipo de muerte que obtiene unos valores más elevados y porqué.

3º Evaluar la capacidad diagnóstica en la etiología de la muerte mediante la combinación de las proteínas del complemento (C3 y C4) junto a marcadores específicos de daño miocárdico como la Troponina I.

4º Estudio de la adrenomedulina como marcador de sufrimiento respiratorio, teniendo que ver en este caso con la gravedad y duración de la insuficiencia respiratoria.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Las muestras analizadas han sido sangre periférica y líquido pericárdico. Un problema de la muestra de sangre periférica es la hemólisis que aumenta proporcionalmente al tiempo de la muerte, por ello es importante intentar obtener las muestras de sangre periférica de la forma más precoz posible. Tras la obtención de ellas, se recomienda centrifugarlas a 3000rpm durante 15-20 minutos para la obtención del suero y si no se fueran a procesar inmediatamente, congelarlas.

Los equipos usados para la medición analítica de los diferentes parámetros tanto bioquímicos como inmunológicos han sido los *Architect c-i 4100 ARCHITECT®* de la casa *ABBOTT®*. Estos equipos tienen unos controles diarios y mensuales que son revisados por el adjunto responsable.

La mayoría de estos ensayos usa la *tecnología CMIA* con protocolos de ensayos flexibles, denominados *Chemiflex* que consiste en lo siguiente:

1º Se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-elemento analítico. Dicho analito presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpo anti-analito.

2º Después del lavado, se añade el conjugado de anticuerpo anti-analito marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción.

3º Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado

4º La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de analito presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del Architect iSystem.

Otros reactivos

- 1) *Pretrigger solution ARCHITECT®*: solución preactivadora que contiene 1,32% (p./v.) de peróxido de hidrógeno.
- 2) *Trigger Solution ARCHITECT®*: solución activadora que contiene hidróxido de sodio 0,35 N.

- 3) *Wash Buffer ARCHITECT®*: tampón de lavado que contiene solución salina con tampón fosfato. Conservantes: agentes antimicrobianos

Calibración

El ensayo utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PLC, Y ponderado) para generar la curva de calibración:

Se analizan los calibradores A, B, C, D, E y F por duplicado. Los calibradores se deben cargar con prioridad. Se debe analizar una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración para evaluar la calibración del ensayo. Nos aseguramos de que los valores de los controles se encuentren dentro de los intervalos de valores aceptables especificados en las instrucciones de uso de los controles correspondientes.

Una vez que la calibración del ensayo haya sido aceptada y almacenada, no hace falta volver a calibrar cada vez que se analicen muestras, excepto cuando se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo o los controles no se encuentren dentro del intervalo especificado.

En la mayoría de nuestros casos los valores han superado ampliamente los valores de calibración. Para evitar artefactos derivados de estos se ha procedido a la dilución de las muestras hasta que los valores obtenidos estuvieran dentro de los rangos de la curva de calibración. Se procedió después a multiplicar los valores obtenidos por el factor de dilución correspondiente

Control de calidad

El requisito de control de calidad es el análisis de una muestra única de cada uno de los controles de diferente concentración cada 24 horas, cada día de su uso. Si los procedimientos de control de calidad así lo requieren, se pueden utilizar los controles más frecuentemente para verificar los resultados del análisis.

Los parámetros que usan este tipo de técnica son el BNP y el Cortisol.

4.1 BNP

El ensayo *Alere NT-proBNP for ARCHITECT®* es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa in vitro del extremo N-terminal del propéptido natriurético tipo B en suero y plasma humanos en el analizador *ARCHITECT iSystem®* con capacidad para protocolos de urgencia. El ensayo está indicado como ayuda en el diagnóstico de individuos que se sospecha padecen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y en la detección de formas leves de disfunción cardíaca. El análisis también ayuda en la evaluación de la gravedad de la insuficiencia cardíaca en pacientes diagnosticados con ICC. El ensayo está además indicado para estratificar el riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) e ICC, y se puede utilizar también para la monitorización del tratamiento en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

El ensayo es un inmunoanálisis de dos pasos para la determinación cuantitativa del extremo N-terminal del propéptido natriurético tipo B en suero y plasma humanos que utiliza la tecnología CMIA con protocolos de ensayos flexibles, denominados *Chemiflex ARCHITECT®*:

1. Se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anti-NT-proBNP biotinilado. El NT-proBNP presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anti-NT-proBNP biotinilado.
2. Después del lavado, se añade el conjugado de anti-NT-proBNP marcado con acridinio para crear la mezcla de reacción.
3. Después de otro ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora a la mezcla de reacción.
4. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad del extremo N-terminal del propéptido natriurético tipo B presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico de *ARCHITECT iSystem®*.

REACTIVOS

- *Alere NT-proBNP for ARCHITECT 2R10®*.
- *Pretrigger Solution ARCHITECT®*: solución preactivadora que contiene 1,32% (p./v.) de peróxido de hidrógeno.
- *Trigger Solution ARCHITECT®*: solución activadora que contiene hidróxido de sodio 0,35 N.
- *Wash Buffer ARCHITECT®*: tampón de lavado que contiene solución salina con tampón fosfato. Conservantes: agentes antimicrobianos.

CALIBRACIÓN

- 1) Cada mañana se analizan los calibradores A a F por duplicado.

Se debe analizar una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración para evaluar la calibración del ensayo. Dichos valores de los controles del ensayo deben de encontrarse dentro de los intervalos de valores del intervalo de confianza establecido:

- Intervalo de valores de la calibración: 0,0 pg/ml - 41 000,0 pg/ml.

• Una vez que la calibración del ensayo *Alere NT-proBNP for ARCHITECT®* haya sido aceptada y almacenada, no es necesario calibrar de nuevo cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:

- Se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
- Los resultados del control de calidad diario se encuentren fuera de los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos.
- Si los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos no están disponibles, la frecuencia de calibración no debe superar los 30 días.

4.2 C3 Y C4

Todas las proteínas del complemento son reactantes de fase aguda cuyos niveles se incrementan ante cualquier proceso inflamatorio o enfermedades autoinmunes. Por ello, las determinaciones de los niveles del complemento son importantes desde el punto de vista clínico(57) ya que el complemento colabora en la etiopatogenia de la enfermedad al reconocer un anticuerpo o inmunocomplejo como extraño (74).

Las concentraciones elevadas de C3 se asocian a reacciones de la fase aguda como por ejemplo enfermedad reumática, hepatitis vírica, infarto de miocardio, cáncer, diabetes, embarazo, sarcoidosis, amiloidosis, tiroiditis, enfermedad inflamatoria intestinal, fiebre tifoidea y neumonía neumocócica. La magnitud del aumento de C3 rara vez es superior al doble y puede ocultar disminuciones en las concentraciones debido al consumo simultáneo(40).

Las disminuciones de concentración de C3 se producen en individuos con deficiencia congénita (donde no disponemos de complemento C3) o enfermedades inmunológicas (donde se consume más complemento del que se sintetiza). Las concentraciones de C3 o del complemento C4 (C4) pueden verse disminuidas en caso de: lupus eritematoso sistémico (LES) (especialmente en casos de nefritis lúpica), nefritis de hipocomplemento aguda y crónica, endocarditis infecciosa, coagulación intravascular diseminada (CID) (especialmente en forma de síndrome hemolítico urémico) y lipodistrofia parcial (con actividad similar a la nefritis asociada en el suero). Los casos de deficiencia de C3 hereditaria, aunque poco frecuentes, se caracterizan clínicamente por sufrir infecciones recurrentes (por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*) y por enfermedad de inmunocomplejos, en particular, la glomerulonefritis membranoproliferativa. También pueden producirse bacteremia, infecciones sinopulmonares, meningitis, paroniquia e impétigo. Asimismo, se han encontrado concentraciones deficientes de C3 en casos de uremia, hepatopatías crónicas, anorexia nerviosa y celiacía(57).

Las disminuciones de concentración de C4 también pueden ser por déficit congénito o enfermedades autoinmunes. Las concentraciones de C4 pueden estar disminuidas en el angioedema hereditario y adquirido, en la activación del complemento debido a enfermedades de inmunocomplejos, síntesis disminuida debida a hepatopatías, consumo elevado en casos de glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico (LES),

artritis reumatoide, síndrome disneico, anemia hemolítica autoinmune, crioglobulinemia y sepsis. Lo más común es la deficiencia parcial de C4 congénita. Las deficiencias totales y parciales de C4 congénitas se han asociado con enfermedades de inmunocomplejos, LES, tiroiditis autoinmune y dermatomiositis juvenil. Entre las infecciones que se asocian con la deficiencia de C4 se incluyen la meningitis bacteriana o vírica, la sepsis por *Streptococcus* y *Staphylococcus* y la neumonía(40).

REACTIVOS:

Complement C3-C4 se suministra como un equipo de 2 reactivos líquidos, listo para su uso, que contiene:

R1: 3 x 20 ml

R2: 3 x 8 ml

Se calcula que el número de análisis por equipo es de aproximadamente: 279. El cálculo está basado en el volumen mínimo de llenado de reactivos por equipo.

Componentes de los reactivos Concentración R1:

Polietilenglicol 30 g/l

TRIS 100 mmol/l

Componentes de los reactivos Concentración R1:

Suero de cabra anticomplemento C4 humano 40%

TRIS 100 mmol/l

Componentes inactivos de R1 y R2: y contienen ácido sódico (0,1%) como conservante.

CALIBRACIÓN

La calibración se mantiene estable durante aproximadamente 57 días (1 368 horas) y es necesario volver a calibrar cuando se utilice un número de lote de reactivos nuevo. Verificamos la calibración con al menos 3 concentraciones de los controles según los requisitos de control de calidad de su laboratorio. Si los resultados del control están fuera de los intervalos aceptables, puede ser necesario calibrar de nuevo.

Con el *Specific Proteins Multiconstituent Calibrator®* (calibrador multiconstituyente de proteínas específicas) se genera una curva de calibración de varios puntos ("spline" o función polinómica a tramos).

CONTROL DE CALIDAD

- Se deben procesar 3 controles de calidad de concentraciones diferentes cada 24 horas.
- Si se requiere un control más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por el laboratorio, los valores de los pacientes se considerarán dudosos. Puede ser necesario calibrar de nuevo.
- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados de control de calidad y los criterios de aceptación.

4.3 CORTISOL

El ensayo *ARCHITECT Cortisol®* es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa de cortisol en suero, plasma u orina humanos con *ARCHITECT iSystem®*. Dicho ensayo se utiliza como ayuda en el diagnóstico y tratamiento de trastornos suprarrenales.

El cortisol es una hormona glucocorticoide sintetizada por la corteza suprarrenal. Se encarga de realizar la regulación del metabolismo de los carbohidratos y la homeostasis. Además, tiene actividad inmunosupresora y antiinflamatoria. En los individuos sanos, las concentraciones de cortisol se regulan mediante un mecanismo cerrado de retroacción negativa en el que la corteza suprarrenal responde a concentraciones elevadas de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) mediante un incremento en la secreción de cortisol, y la hipófisis responde a las concentraciones elevadas de cortisol mediante la reducción de la producción de ACTH. Por ello, al tener una síntesis cíclica con un proceso de retroalimentación negativa, sus niveles serán más elevados a primera hora de la mañana y disminuyen conforme pasa el tiempo(40).

Hay procesos fisiológicos que incrementan sus niveles, como por ejemplo el embarazo. También el tratamiento estrogénico incrementa dichos niveles, al igual que otros estímulos como el estrés. Las determinaciones de cortisol se utilizan como control de la función suprarrenal y como valoración del eje hipotálamo-hipofisario. Por ello, ante unas concentraciones elevadas de cortisol se debe descartar tumores suprarrenales, tumores hipofisarios o tumores ectópicos productores de ACTH(75). Las concentraciones disminuidas de cortisol junto a una elevación de ACTH pueden reflejar una hipofunción suprarrenal generalizada o un defecto en la vía metabólica para la biosíntesis del cortisol(76).

La mayor parte del cortisol presente en el plasma va unido a la globulina fijadora de cortisol (CBG) y aproximadamente el 1% del cortisol libre se excreta en la orina(77). Se considera comúnmente que el cortisol presente en la orina refleja la concentración de cortisol libre, que es biológicamente activo. En casos de sobreproducción de cortisol, la globulina fijadora de cortisol se satura, de forma que el cortisol libre se incrementa desproporcionadamente, así como la excreción urinaria. La medición de cortisol en orina

de 24 horas es un método sensible para determinar la hiperfunción corticosuprarrenal, como sucede en el síndrome de Cushing(78,79).

También se puede realizar la medición de niveles de cortisol con pruebas “de provocación”, diseñados para determinar si la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Entre estos ensayos se incluyen la prueba de supresión con dexametasona, la prueba de estimulación de ACTH y la prueba de tolerancia a la insulina(74,80–82,82). Estos ensayos nos permiten realizar el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Cushing (sobreproducción de cortisol) y la enfermedad de Addison (producción insuficiente de cortisol).

REACTIVOS

ARCHITECT Cortisol 8D15®.

- Micropartículas recubiertas de anticuerpo (monoclonal, de ratón) anticortisol en tampón TRIS/BIS-TRIS con estabilizante proteínico (bovino). Concentración mínima: 0,09% de partículas sólidas. Conservantes: ácido sódico y *ProClin 300®*.
- Conjugado de cortisol marcado con acridinio en tampón citrato con estabilizante tensioactivo. Concentración mínima: 0,7 ng/ml. Conservante: *ProClin 300®*.

4.4 FÓSFORO

La mayoría del fósforo (80% a 85%) se encuentra presente en los huesos como hidroxapatita. El resto se encuentra presente como fósforo inorgánico y ésteres de fosfato. El calcio y el fósforo en suero muestran generalmente una relación recíproca pues ambos forman parte de la estructura ósea. La concentración de fósforo en suero aumenta en casos de hipervitaminosis D, hipoparatiroidismo e insuficiencia renal crónica y están disminuidos en casos de raquitismo (deficiencia de vitamina D), hiperparatiroidismo y síndrome de Fanconi(72).

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

El fosfato inorgánico reacciona con molibdato amónico para formar un complejo heteropoliácido. El uso de un agente tensioactivo evita tener que preparar un filtrado sin proteínas. La absorbancia a 340 nm es directamente proporcional a la concentración de fósforo inorgánico presente en la muestra. Se deben efectuar blancos de muestra para corregir cualquier absorbancia inespecífica que pudiese existir en la muestra.

Metodología: fosfomolibdato.

REACTIVOS

Contenido del equipo

Phosphorus 7D71.

Se suministra como un equipo de dos reactivos líquidos, listo para su uso.

R1= 2 x 40 ml 10 x 40 ml

R2= 2 x 71 ml 10 x 71 ml

*El cálculo está basado en el volumen mínimo de llenado de reactivos por equipo.

Componentes reactivos Concentración

Ácido sulfúrico: 665 mmol/l

Molibdato amónico: 2,3 mmol/l

Ácido sulfúrico: 665 mmol/l

Componentes inactivos: y contienen éter octilfenil de polietilenglicol (2,9%) como agente tensioactivo.

PREPARACIÓN PARA EL ANÁLISIS

Suero: asegúrese de que se haya completado la formación del coágulo antes de la centrifugación. Centrifugue según las especificaciones del fabricante de los tubos para asegurar una separación correcta de las células sanguíneas del suero.

Plasma: centrifugue según las especificaciones del fabricante de los tubos para retirar los trombocitos y asegurar una separación correcta de las células sanguíneas del plasma.

CALIBRACIÓN

La calibración se mantiene estable durante aproximadamente 41 días (984 horas), pero es necesario volver a calibrar cuando se utilicen un cartucho de reactivos y un número de lote nuevos. Se verifica la calibración analizando al menos dos controles de diferente concentración según los requisitos de control de calidad de su laboratorio. Si los resultados del control están fuera de los intervalos de valores aceptables, puede ser necesario calibrar de nuevo.

4.5 GLUCOSA

Las determinaciones de glucosa en sangre son los procedimientos que se realizan con más frecuencia en el laboratorio bioquímico, normalmente se utilizan para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes. Las concentraciones elevadas de glucosa en sangre (hiperglucemia) pueden presentarse también con patología pancreática, hipertiroidismo e hiperfunción corticoadrenal, entre otras disfunciones. Las concentraciones bajas de glucosa (hipoglucemia) pueden ser el resultado de un hepatopatías o un mal tratamiento con insulina (32).

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

La glucosa es fosforilada por la hexocinasa (HK) en presencia de adenosina trifosfato (ATP) e iones de magnesio para producir glucosa-6-fosfato (G-6-P) y adenosina difosfato (ADP). La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PDH) oxida específicamente G-6-P a 6-fosfogluconato con la reducción consiguiente de dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) a dinucleótido de nicotinamida adenina reducido (NADH). Se produce 1 micromol de NADH por cada micromol de glucosa consumida. El NADH producido absorbe luz a 340 nm y puede detectarse espectrofotométricamente como un incremento de la absorbancia.

Metodología: hexocinasa/G-6-PDH

CONTROL DE CALIDAD

Abbott recomienda el siguiente procedimiento para evaluar el control de calidad. Según corresponda, consulte los Procedimientos Normalizados de Trabajo o el Plan de garantía de calidad del laboratorio para los requisitos de control de calidad adicionales y las posibles medidas correctivas.

- Se deben analizar 2 controles de diferente concentración (dentro y fuera del intervalo de normalidad) cada 24 horas.
- Si se requiere un control más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.

- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por el laboratorio, los valores de los pacientes se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados de control de calidad y los criterios de aceptación.

4.6 ICT

La tecnología *ICT (Integrated Chip Technology)* de *ARCHITECT cSystems®* se utiliza para la determinación cuantitativa de sodio, potasio y cloruro en suero, plasma u orina humanos.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El *sodio* es el principal catión extracelular; desempeña una función esencial en la homeostasis. Por ello, ante un mal uso de diuréticos, vómitos prolongados, mala dieta y la acidosis metabólica nos encontramos con niveles disminuidos de sodio. Por el contrario, se pueden encontrar concentraciones elevadas de sodio provocadas por el síndrome de Cushing, una deshidratación grave o una ingestión de grandes cantidades de sal junto a una toma insuficiente de agua(40).

El *potasio* es el principal catión intracelular, siendo su concentración en los eritrocitos aproximadamente 23 veces superior a la concentración en el plasma. Por esta razón, sólo se deben utilizar muestras no hemolizadas. Una hipopotasemia se caracteriza por astenia, irritabilidad, parálisis, taquicardia y, con el tiempo, paro cardíaco. Dicha carencia se puede deberse a una ingestión insuficiente de potasio en la dieta, una redistribución del potasio o un aumento de su pérdida. Las hiperpotasemias provocan alteraciones de la conciencia, astenia generalizada, parálisis flácida en las extremidades y arritmias cardíacas. Las causas de este aumento en la concentración de potasio pueden estar relacionadas con una terapia intravenosa inadecuada, deshidratación, shock, cetoacidosis diabética y quemaduras graves(40).

El *cloruro* es el principal anión extracelular. Se observan concentraciones bajas de cloruro en casos de vómitos prolongados al tener una pérdida de ácido clorhídrico (HCl) desencadenando una alcalosis metabólica, en estados críticos de la enfermedad de Addison y en patologías renales. Se observan concentraciones elevadas de cloruro en diarreas prolongadas donde se produce la pérdida de bicarbonato sódico (NaHCO₃) que desencadenan unas acidosis metabólicas y en el caso de tubulopatía renal en el que se produce un trastorno de absorción de bicarbonato (HCO₃⁻) y de excreción del ión hidrógeno (H⁺), (HCO₃⁻). También puede desencadenarse una hipercloremia en algunos casos de hiperparatiroidismo(40).

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

Los electrodos selectivos de iones para sodio, potasio y cloruro utilizan membranas selectivas para cada uno de estos iones. Se produce un potencial eléctrico (voltaje) a través de las membranas entre los electrodos de referencia y los electrodos de medición de acuerdo con la ecuación de Nernst. El voltaje se compara con voltajes de calibradores previamente establecidos y se convierte en concentraciones de iones.

Metodología: electrodo selectivo para iones diluidos (indirecta).

4.7 PCR

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda cuya concentración se eleva inespecíficamente en casos de inflamación(72).

Se ha detectado que la PCR se eleva en reacciones inflamatorias, principalmente ante infecciones neumocócicas (bacteriana), infecciones por *E. histolytica* y otras enfermedades(67). En la clínica se puede realizar un análisis seriado para estimar el valor real de la PCR, al emplearse para monitorizar la respuesta del paciente a un tratamiento farmacológico o quirúrgico(32).

En el caso de la aplicación en la tanatoquimia, la PCR es un indicador de muerte natural y en caso de autopsia nos indica patologías como la sepsis o cetoacidosis metabólica. Cabe destacar la estabilidad de dicha proteína puede llegar a mantenerse hasta 18 días después de la muerte(64).

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

MULTIGENT CRP Vario® es un inmunoanálisis de látex desarrollado para realizar mediciones exactas y reproducibles de las concentraciones de PCR en sangre con muestras de suero o plasma. La aglutinación tiene lugar cuando se produce la reacción antígeno-anticuerpo entre la PCR de la muestra y el anticuerpo anti-PCR, absorbido por las partículas de látex. Esta aglutinación se detecta como un cambio de absorbancia (572 nm), con una tasa de cambio proporcional a la cantidad de PCR en la muestra. Existen tres métodos (alta sensibilidad [CRP16], estándar [CRP32] y de intervalo amplio [CRP48]) que cubren un amplio intervalo de determinaciones analíticas.

Metodología: turbidimétrica/Inmunoturbidimétrica.

4.8 TROPONINA I

La troponina cardíaca I es una enzima cardíaca altamente específica del daño de dicho órgano. Por ello, ante una lesión cardíaca se produce una elevación de manera exponencial conforme va pasando el tiempo, tanto a nivel de sangre periférica como en líquido pericárdico(28).

El ensayo *ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I®* es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa de troponina I cardíaca (cTnI) en suero y plasma humanos.

Los valores de cTnI, junto a otras pruebas, se emplean como herramienta diagnóstica del infarto de miocardio (IM) y en la estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca, infarto cerebral isquémico o la muerte cardíaca en pacientes que presentan síntomas que sugieren síndrome coronario agudo (SCA)(18) o en individuos asintomáticos(72).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

La troponina I cardíaca es una subunidad reguladora del complejo troponina asociada con el filamento delgado de actina en las células musculares cardíacas. La troponina I, junto con la troponina C y la troponina T, desempeña una función esencial en la regulación de la contracción muscular. Se han identificado tres isoformas distintas de la troponina I específicas de tejidos procedentes de la musculatura esquelética y cardíaca(12,83).

En estudios clínicos se ha demostrado que la liberación de cTnI al torrente sanguíneo se produce en las horas posteriores a un infarto de miocardio (IM) o a una lesión isquémica, alcanzando concentraciones máximas aproximadamente entre las 8 y las 28 horas postinfarto y permanece elevada durante 3 a 10 días tras el infarto de miocardio(12,84).

Por todo ello, la troponina cardíaca es el marcador biológico predilecto para la detección de lesiones del miocardio debido a su mayor sensibilidad y especificidad tisular respecto a otros marcadores biológicos de necrosis, como la CK-MB, la mioglobina y la lactato deshidrogenasa(85,86). La elevada especificidad tisular de cTnI permite la

identificación de lesiones cardíacas en afecciones clínicas que incluyan lesiones en la musculatura esquelética debidas a cirugías, traumatismos, ejercicio excesivo o enfermedades musculares(87–89).

No obstante, la elevada especificidad tisular de la cTnI no debiera confundirse con la especificidad respecto al mecanismo de las lesiones (p. ej., el infarto de miocardio frente a la miocarditis). En caso de que la concentración detectada para la cTnI sea elevada (p. ej., por encima del percentil 99 en un grupo de control de referencia) y no haya indicios de una isquemia de miocardio, se deben indagar otras posibles causas para esas lesiones cardíacas(85) Como por ejemplo la insuficiencia renal crónica, miocarditis, arritmias, tromboembolismo pulmonar u otras enfermedades(90,91).

En 2012, un grupo de trabajo global (Global Task Force) que dirigen conjuntamente la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Instituto Estadounidense de Cardiología (ACCF), la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA) y la Federación Mundial del Corazón (WHF) redefinió los criterios para la definición universal de infarto de miocardio, donde destaca el empleo de la cTnI como marcador biológico predilecto para lesiones de miocardio. Dicha definición consiste en un ascenso o descenso típico de los marcadores biológicos cardíacos (preferiblemente la troponina) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite de referencia superior (URL), junto con los indicios de isquemia en el miocardio y al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG), cambios en el ECG debido a isquemia o datos en imágenes de pérdida reciente de miocardio viable o nueva alteración en la remodelación cardíaca o identificación de un trombo intracoronario por angiografía o autopsia(90).

Estos criterios se sustentan en el principio de que cualquier magnitud detectada con fiabilidad de necrosis miocárdica, si está causada por isquemia miocárdica, constituye un infarto de miocardio(85), diferenciando dichos niveles en función del sexo(92).

Se recomienda la extracción seriada de muestras para detectar el ascenso o descenso temporal de las concentraciones de cTnI para diferenciar entre un episodio cardíaco agudo y una cardiopatía crónica(86,90). El uso de valores delta (diferencia entre las concentraciones de cTnI entre dos puntos de análisis) mejora la especificidad clínica para el síndrome coronario agudo(93,94).

Varios estudios importantes han demostrado que la cTnI también es útil para predecir el riesgo de problemas cardíacos en pacientes con angina de pecho inestable(95,96). Otros demostraron en un seguimiento de 30 días, que los pacientes con síndromes coronarios agudos (incluida la angina de pecho inestable) tenían un mayor riesgo de sufrir un infarto de miocardio si las concentraciones de cTnI eran elevadas(97,98). Los resultados del estudio clínico PRISM demostraron que las concentraciones elevadas de cTnI pueden ayudar a identificar pacientes con angina de pecho inestable que presentaban riesgos cardíacos adicionales (especialmente en las primeras 72 horas tras la aparición de los síntomas) y que podrían beneficiarse del tratamiento con antagonista del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa(97). Por lo tanto, la cTnI puede desempeñar un papel importante a la hora de identificar pacientes con síndromes coronarios agudos que tengan un mayor riesgo de sufrir problemas cardíacos. La ESC, la ACCF, la AHA y la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) recomiendan además el uso de los resultados de cTnI para tomar decisiones sobre el tratamiento de la angina de pecho inestable y del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST(86,99).

Además, hay estudios que emplearon la troponina ultrasensible demostrando que las concentraciones elevadas de troponina se asocian con cardiopatías estructurales, con riesgo futuro de enfermedades cardiovasculares y con un aumento de la mortalidad(91,100–102). Otras investigaciones han demostrado que las concentraciones elevadas de troponina son indicativas de un riesgo futuro de insuficiencia cardíaca en pacientes que reciben quimioterapia o que han sufrido una cirugía no cardíaca(103–105).

Además, los estudios han demostrado que los valores de troponina generados utilizando el ensayo *ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (3P25)®* se pueden emplear para la predicción del riesgo cardiovascular y para establecer los factores de riesgo (bajo/moderado/elevado) de futuros problemas cardíacos en pacientes asintomáticos(106–114).

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

El ensayo *ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I®* es un inmunoanálisis de dos pasos para determinar la presencia de cTnI en suero y plasma humanos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolos de ensayo flexibles, denominados Chemiflex.

1. Se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos antitroponina I. La troponina I cardíaca presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpos antitroponina I.

2. Después de la incubación y del lavado, se añade el conjugado de antitroponina I marcado con acridinio para crear la mezcla de reacción.

3. Después de otro ciclo de incubación y lavado, las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción.

4. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de cTnI presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico de ARCHITECT iSystem®. La concentración de cTnI se lee frente a una curva estándar establecida con calibradores que contienen concentraciones conocidas de cTnI.

4.9 UREA

El ensayo *Urea Nitrogen®* se utiliza para la determinación cuantitativa de nitrógeno uréico en suero, plasma u orina humanos.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Las mediciones obtenidas mediante este análisis se utilizan en el diagnóstico de determinadas nefropatías y metabopatías. La medición de la urea junto al análisis de creatinina en suero se emplea para el diagnóstico diferencial de hiperuremia prerrenal (descompensación cardíaca, pérdida de agua, catabolismo incrementado de proteínas), renal (glomerulonefritis, nefritis crónica, riñón poliquístico, nefrosclerosis, necrosis tubular) y postrenal (obstrucciones de las vías urinarias)(32,72).

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

El ensayo *Urea Nitrogen®* es una modificación de un procedimiento totalmente enzimático descrito por primera vez por Talke y Schubert.

Se realiza como un análisis cinético en el que la tasa inicial de la reacción es lineal durante un período de tiempo limitado. La urea en la muestra se hidroliza mediante la ureasa a amonio y dióxido de carbono. La segunda reacción, catalizada por la glutamato deshidrogenasa (GLD) transforma el amonio y el α -cetoglutarato en glutamato y agua con la oxidación simultánea de dinucleótido de adenina nicotinamida (NADH) reducido en dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD). Se oxidan dos moles de NADH por cada mol de urea presente. La tasa inicial de disminución de la absorbancia a 340 nm es proporcional a la concentración de urea en la muestra.

Metodología: ureasa.

4.10 ENSAYO REALIZADO: MR-PROADRENOMODULINA HUMANA CON KIT DE ELISA

Todas las mañanas se procesan los análisis correspondientes al equipo *DYNEX DS2®*. Nosotros en nuestro ensayo disponíamos de controles de calidad que nos trazaban una curva para poder saber a partir de la cantidad de URL saber qué contenido de proadrenomodulina dispone la muestra analizada.

Se agregó MR-PROADM a los pocillos que estaban recubiertos con Ac monoclonal proadrenomedulina MR y se incubó. Posteriormente se agregaron unos Ac anti MR-ProADM marcados con biotina para que se uniesen a estreptavidina-HRP formando así el complejo inmune. Tras un periodo de incubación y lavado se agregó los sustratos A y B, generando un cambio de color por el efecto del ácido. Los tonos de solución y la concentración de pro-adrenomodulina MR humana están correlacionados positivamente.

MATERIALES SUMINISTRADOS EN EL KIT

- Membrana de placa de sello.
- Bolsa hermética.
- Placa revestida de ELISA.
- Solución estándar.
- Estreptavidina- HRP.
- Solución de parada.
- Reactivo cromógeno A y B.
- Ac anti MR-ProADM.
- Dilución estándar.
- Concentrado de lavado.

MATERIALES REQUERIDOS NO SUMINISTRADOS

- Incubadora de 37 grados.
- Pipetas de precisión y puntas.
- Tubos desechables.
- Lector estándar de ELISA.
- Agua destilada.
- Papel absorbente.

MÉTODO DE LAVADO

Golpeamos sobre papel absorbente la placa de ELISA con fuerza varias veces, inyectamos 0.35ml de concentrado de lavado diluido y remojo durante 1-2 minutos.

MUESTRA

Suero coagule durante 10-20 minutos a temperatura ambiente que se procede a centrifugar a 2000-3000rpm durante 20 minutos. Posteriormente recogemos el sobredanante y lo depositamos en tubos enumerados.

PROCEDIMIENTO

1° Dilución soluciones estándar:

480 ng/l	N°1	120 microlitros Original + 120 microlitros Diluyente
240 ng/l	N°2	120 microlitros N°1 + 120 microlitros diluyente
120 ng/l	N°3	120 microlitros N°2 + 120 microlitros diluyente
60 ng/ l	N°4	120 microlitros N°3 + 120 microlitros diluyente
30 ng/l	N°5	120 microlitros N°4+ 120 microlitros diluyente

2° Cada solución y cada pozo se arriendan a múltiples pozos.

3° Inyección de la muestra:

- Muestra en Blanco: Contiene cromógeno A y B.
- Solución estándar: 50 microlitros de la solución estándar + 50 microlitros de Strepto HRP.
- Muestra: 40 microlitros de muestra + 10microlitros Ac + 50 microlitros Strepto HRP...cubro con una membrana, agito suavemente e incubo 60 minutos a 37°C.

4° Preparación de la solución de lavado: Diluir concentración de lavado (x30) con agua destilada.

5° Lavado:

Retiro la membrana, dreño el líquido y lo sacudo. Posteriormente se rellena con solución de lavado preparada anteriormente, reposo 30 segundos y sacudo.

6° Color:

Añadimos 50 microlitros de Cromógeno A en cada pocillo, luego 50 microlitros de cromógeno B y se agita suavemente. Tras ello se procede a incubar las muestras a 37°C durante 10 minutos.

7° Parada:

Se añade 50 microlitros de solución de parada en cada pocillo, observando como cambian de color azul a amarillo algunas muestras.

8° Ensayo:

Se mide la absorbancia con una longitud de onda <450 nm a los 10 minutos de agregar la solución de parada y se calcula a partir de ellos una ecuación.

5. RESULTADOS

5.1 Análisis Estadístico

El estudio se realiza sobre un total de 92 cadáveres autopsiados en el instituto de Medicina Legal y Forense de Murcia. La extracción de las muestras se ha realizado durante la autopsia extrayendo el líquido pericárdico a través de un ojal abierto en el saco pericárdico antes de la apertura total del mismo. La sangre femoral se obtuvo por punción de la vena femoral en la zona inguinal cumpliendo con todas las medidas oportunas para evitar la contaminación de las mismas durante el proceso de extracción. Una vez extraídas se procede a su centrifugación en la propia sala de autopsia a 3000 rpm durante 10 minutos congelándose a -80 grados centígrados hasta el momento del análisis de la mismas.

Las causas de muerte de las muestras analizadas son diversas como se puede observar en la tabla 1:

	Frecuencia	Porcentaje
Absceso pulmonar	1	1,1
Ahorcadura	12	13,0
Hemorragia cerebral	4	4,4
Distrofia muscular	1	1,1
Enf, Steinert	1	1,1
EPOC	1	1,1
Golpe de calor (Hipertermia)	1	1,1
Hemorragia Digestiva	1	1,1
IAM	26	28,3
Neumonía	1	1,1
Miocardiopatía Dilatada	6	6,5
Politraumatismo	21	22,8
Precipitación	2	2,2
Intoxicaciones (Drogas de abuso y medicamentos)	7	7,6
Rotura Aneurisma	3	3,3
Sofocación	1	1,1
Sumersión	3	3,3
Total	92	100,0

Tabla 1: causas de muerte

Como etiologías individuales la principal causa de muerte es la cardiopatía isquémica crónica seguida de la ahorcadura, del infarto agudo de miocardio y del traumatismo craneoencefálico.

Para poder realizar el estudio de una manera sencilla y concisa, se han clasificado la población de estudio en los siguientes grupos:

- Traumatismo.
- Infarto agudo de miocardio (I.A.M.)
- Asfixia violenta.
- Intoxicaciones.
- Otras causas.

El resultado del estudio estadístico de dichos agrupamientos en función de la etiología de los fallecidos fue el siguiente (tabla 2 y figura 1):

Causas de la muerte		
	Frecuencia	Porcentaje
Trauma	21	22,8
I.A.M.	26	28,3
Asfixia-Violenta	17	18,5
Otras causas	21	22,8
Intoxicación	7	7,6
Total	92	100,0

Tabla 2: frecuencias y porcentajes de las diferentes causas de muerte

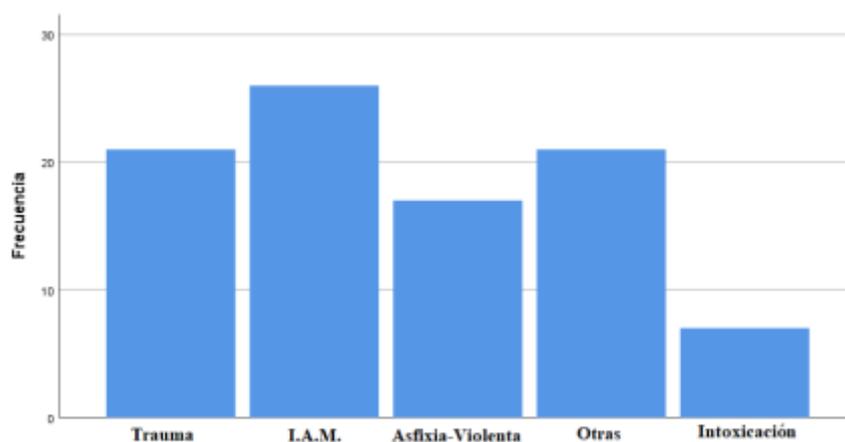


Figura 1: número de muertes según cada etiología

5.1.1 SEXO

Con respecto a dicha variable, de nuestra población de estudio tenemos un 83.7% de varones y un 16.3% de mujeres como se puede observar en la figura 1 y tabla 1.

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	15	16,3
Varón	77	83,7
Total	92	100,0

Tabla 3: distribución de la población de estudio.

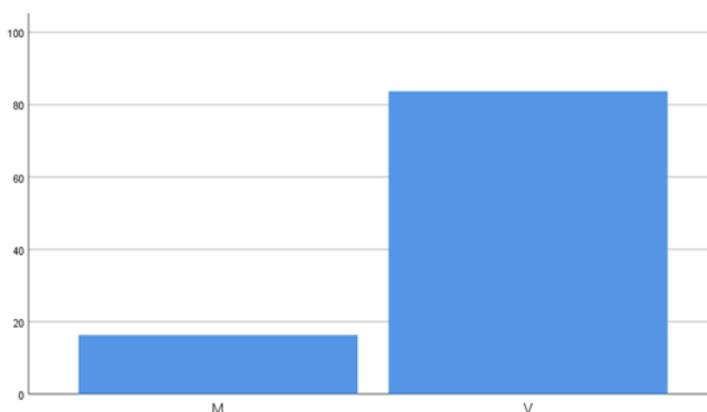


Figura 2: diagrama de barras que representa la variable SEXO.

5.1.2 EDAD

En relación con la variable edad, hemos obtenido una media de 56.67 años con una desviación típica de 15.22. De ellos, la mitad de los sujetos tenían una edad menor de 56 años. Nuestros valores extremos han sido 17 años y 88 años, obteniendo así un rango de edad de 71 años. Analizando el otro valor de centralización, observamos que la moda con respecto a la edad son los 62 años y que el 75% de nuestro estudio tiene una edad inferior a los 68 años.

Media	56,67	
Error estándar de la media	1,59	
Mediana	55,50	
Moda	62,00	
Desv. Típica	15,22	
Varianza	231,76	
Rango	71,00	
Mínimo	17,00	
Máximo	88,00	
Percentiles	25	44,00
	50	55,50
	75	68,00

Tabla 4. análisis estadístico descriptivo de la variable edad (años).

Con estos resultados, con una confianza del 95% podríamos decir que la media de edad de nuestro estudio se encuentra entre los 53,49 y los 59,85 años.

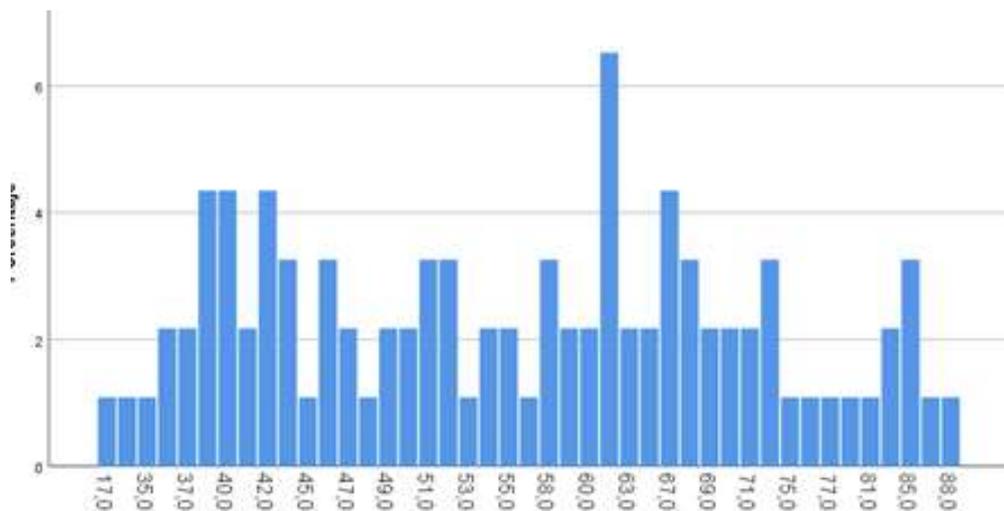


Figura 3: diagrama de barras de la variable edad (años).

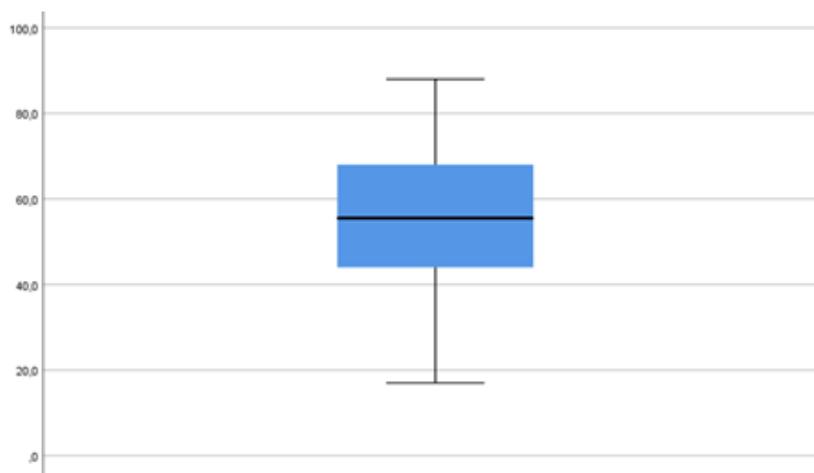


Figura 4: representación gráfica en forma de caja de la variable edad (años) donde se observan la media, la edad máxima y la mínima.

Asimetría	0,075
Error estándar de asimetría	0,251

Tabla 5: asimetría de la distribución.

A la vista del análisis de asimetría, podemos establecer que el cociente entre la asimetría (0.075) y el error estándar de asimetría (0.251) nos da como resultado el grado de asimetría que es 3.35.

Este valor al ser un resultado positivo y además dicha asimetría es menor que su error típico ($0.075 < 0.251$), por lo que la distribución es simétrica y por lo tanto sigue una distribución de tipo normal.

Curtosis	-0,512
Error estándar de curtosis	0,498

Tabla 6: curtosis de la distribución.

Con respecto a la Curtosis, el cociente entre su índice (-0.512) y el error estándar de Curtosis (0.498) es de -1.03. Con este resultado nos está orientando que dicho análisis tiende a la normalidad.

Hay que añadir que el doble del error estándar de la Curtosis ($0.498 \times 2 = 0.996$) es mayor que la propia Curtosis (-0.512) por lo que se puede concluir que la distribución es

mesocúrtica, es decir, que hay una concentración normal de los valores entorno a la media siguiendo por lo tanto una distribución de tipo Normal.

A continuación, se realizó un test de hipótesis para descubrir si dicha variable seguía o no una distribución normal (Tabla 5 y Figura 3):

- Ho: La variable edad sigue una distribución normal.
- H1: La variable edad es distinta a la distribución normal.

Para analizar dichas hipótesis, es necesario realizar las siguientes pruebas estadísticas:

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	0,066	92	0,200*	0,978	92	0,130

Tabla 7: pruebas de normalidad.

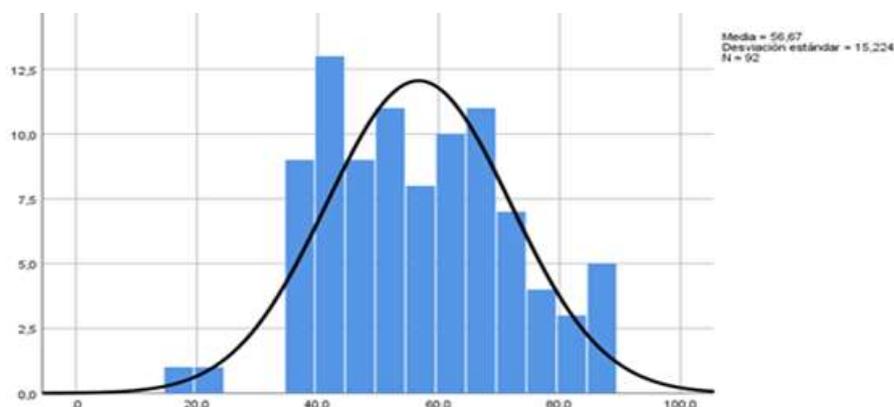


Figura 5: histograma de la variable edad que nos confirma que sigue una distribución normal.

En este caso se demuestra que la variable edad sigue una *tendencia a la normalidad* como se observa tanto en las pruebas de normalidad (el resultado no es estadísticamente significativo y por lo tanto sigue una variable normal) y el histograma.

5.1.3 DATA DE LA MUERTE

La media de nuestras muestras ha sido de 17.46 horas. Se podría decir que con un 95% de acierto somos capaces de establecer la data entre las 15.70 y 19.22 horas. La menor data obtenida fue 2 horas y la máxima fue de 38 horas, obteniendo un rango de diferencia de 36 horas.

Siguiendo el estudio de los parámetros de centralidad, se puede observar que la data más frecuente ha sido de 18 horas y que el 75% de las muestras estudiadas englobaban unas 22 horas.

Media		17,46
Error estándar de la media		0,88
Mediana		18,00
Desv. Típica		8,43
Varianza		71,12
Asimetría		0,14
Error estándar de asimetría		0,25
Curtosis		-0,20
Error estándar de curtosis		0,50
Rango		36,00
Mínimo		2,00
Máximo		38,00
Percentiles	25	12,25
	50	18,00
	75	22,00

Tabla 8: análisis estadístico de la variable data de la muerte (horas).

5.1.4 MARCADORES CARDÍACOS: TROPONINA I en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable troponinas en sangre periférica vemos que la media es 2353,39 pg/ml, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de Troponinas en sangre periférica de 594,55 pg/ml, y el rango entre el máximo valor (28342 pg/ml) y el mínimo (1,3 pg/ml) es de 28340,7 pg/ml.

	Estadístico	Error estándar
Media	2353,39	499,96
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1357,43
	Límite superior	3349,35
Media recortada al 5%	1661,14	
Mediana	594,55	
Varianza	18996653,06	
Desviación Típica	4358,52	
Mínimo	1,30	
Máximo	28342,00	
Rango	28340,70	
Rango intercuartil	2840,30	

Tabla 9. análisis estadístico de la variable troponina I en sangre periférica (pg/ml)

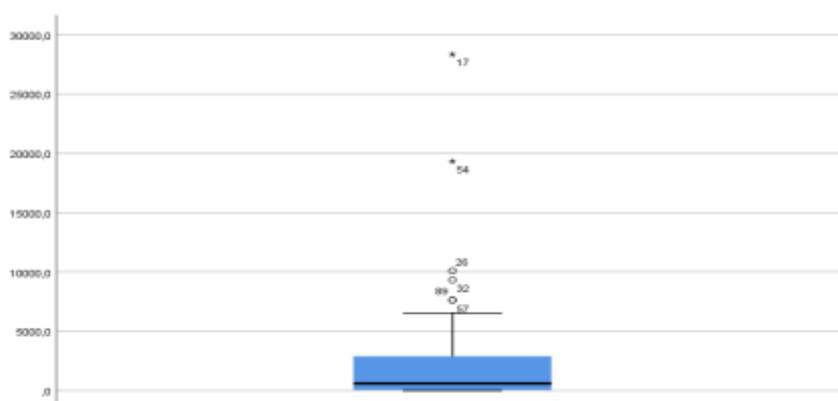


Figura 6: gráfico de caja de troponina I en sangre periférica (pg/ml).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados libertad	Sig.	Estadístico	Grados libertad	Sig.
Troponinas	0,295	76	0,001	0,560	76	0,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 10: pruebas de normalidad de la troponina I en sangre periférica (pg/ml).

En la tabla 10 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue una tendencia a la normalidad se debe de observar una tendencia de la mayoría de los datos hacia la línea de normalidad como sucede en la figura 9 y en la curva del histograma de la figura 10.

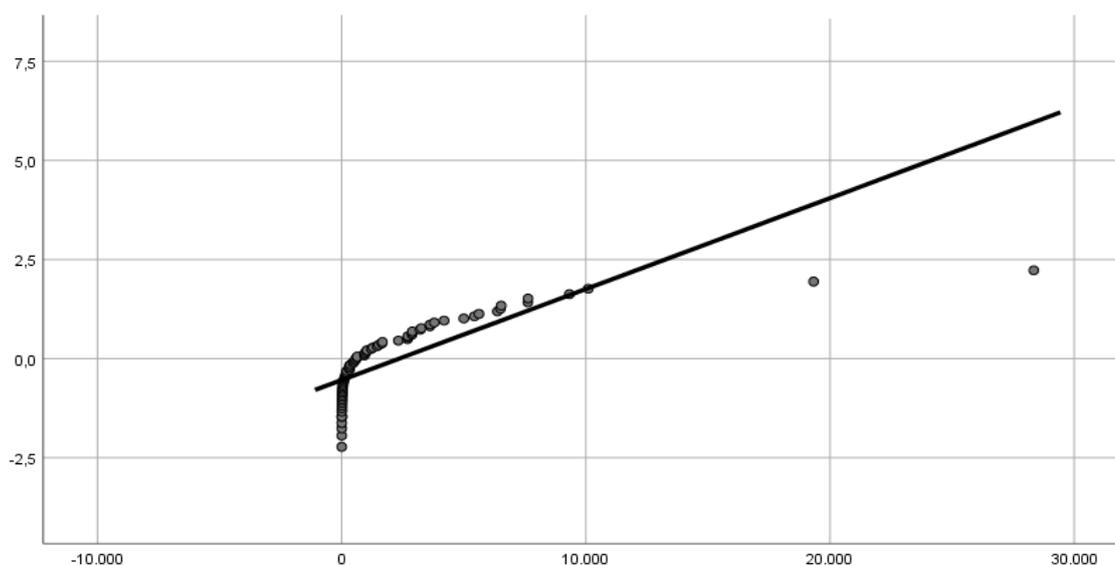


Figura 7: representación gráfica de la tendencia normal de la troponina I en sangre periférica (pg/ml)

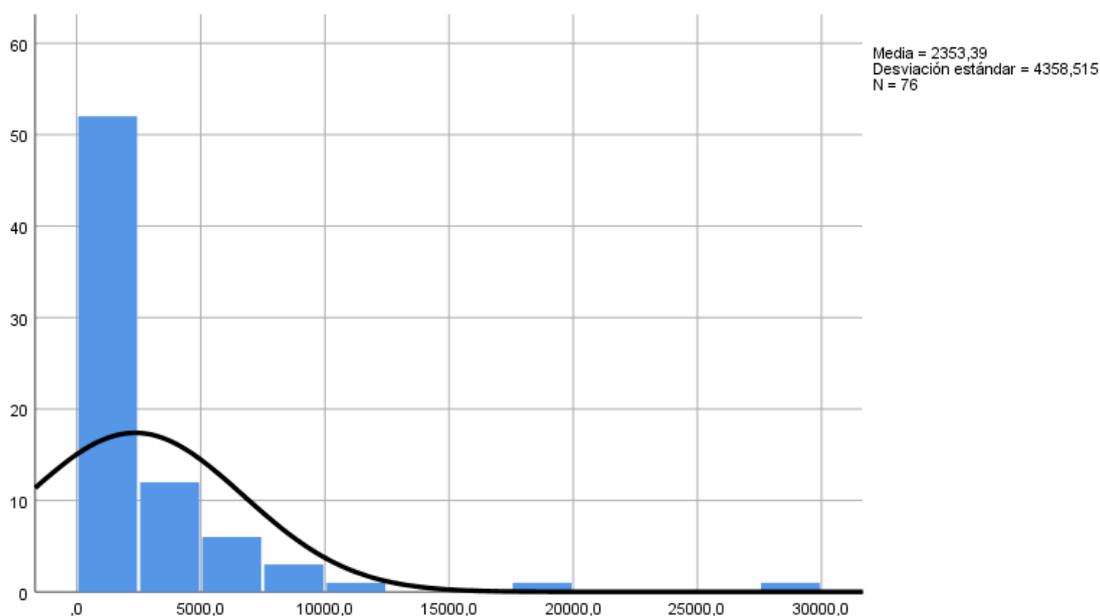


Figura 8: histograma con línea de tendencia que representa los niveles de troponina I en sangre periférica (pg/ml).

5.1.5 MARCADORES CARDÍACOS: TROPONINA I en líquido pericárdico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable troponinas en líquido pericárdico, vemos que la media es 28548,13 pg/ml, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de Troponinas en sangre periférica de 32635 pg/ml, y el rango entre el máximo valor (65321 pg/ml) y el mínimo (321 pg/ml) es de 65000 pg/ml.

	Estadístico	Error estándar
Media	28548,13	2525,78
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	23492,23
	Límite superior	33604,03
Media recortada al 5%	28134,68	
Mediana	32635,00	
Varianza	376395067,48	
Desviación Típica	19400,90	
Mínimo	321,00	
Máximo	65321,00	
Rango	65000,000	
Rango intercuartil	37065,0	

Tabla 11: análisis estadístico de la variable troponina I en líquido pericárdico (pg/ml).

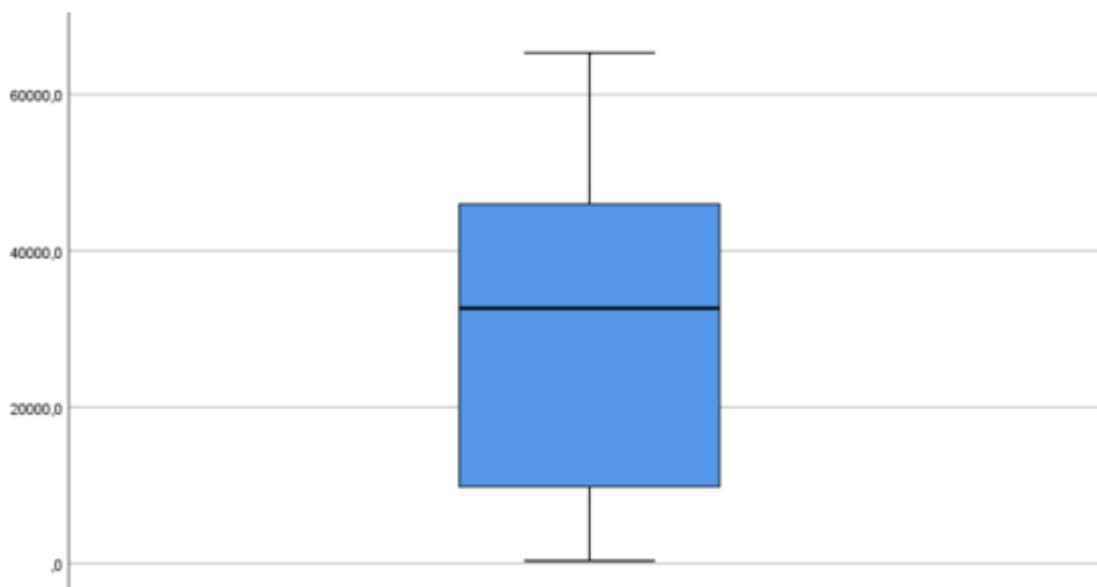


Figura 9: gráfico de caja de troponina I en líquido pericárdico (pg/ml).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Troponinas	0,114	59	0,053	0,937	59	0,004

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 12: pruebas de normalidad de la troponina I en líquido pericárdico (pg/ml).

En la tabla 12 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov cuyo resultado es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *sigue una distribución normal*.

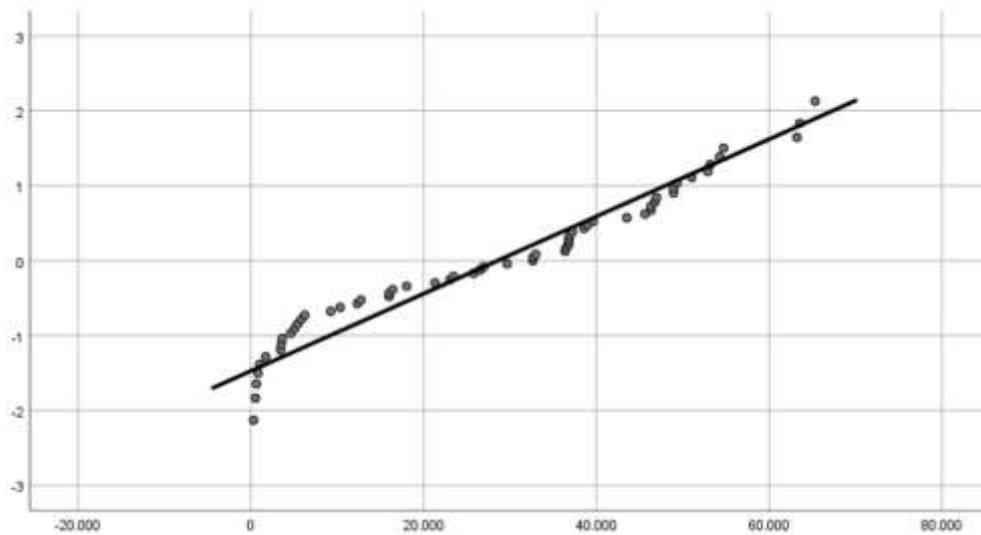


Figura 10: representación gráfica de la tendencia normal de la troponina I en líquido pericárdico (pg/ml).

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue una tendencia a la normalidad se debe de observar una orientación de la mayoría de los datos hacia la línea de normalidad (figura 10) y la curva del histograma (figura 11), como sucede en este caso.

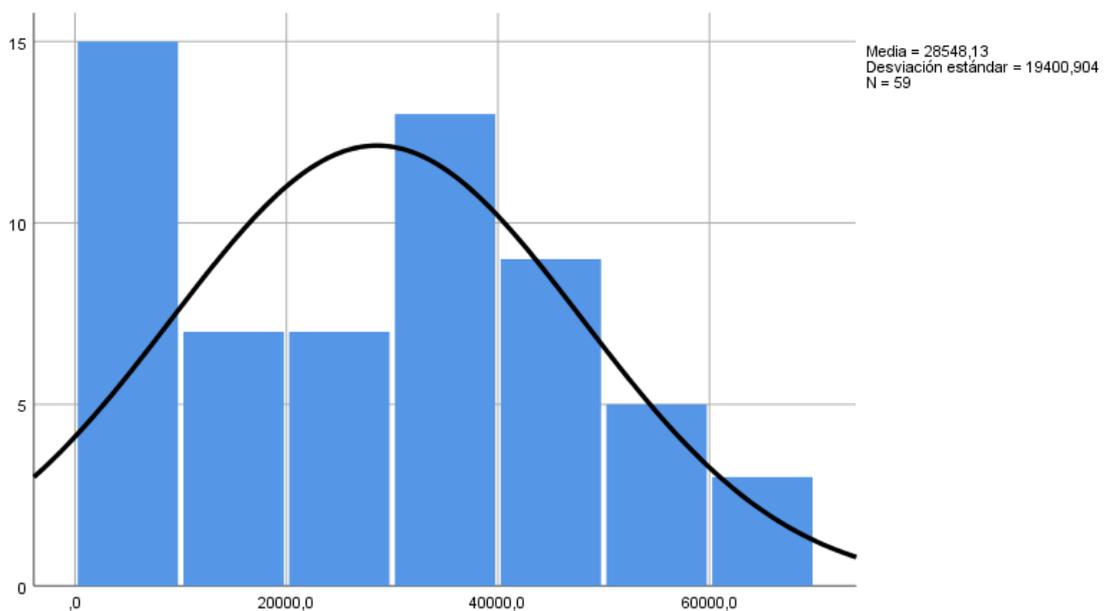


Figura 11: histograma con línea de tendencia que representa los niveles de troponina I en líquido pericárdico (pg/ml).

5.1.6 MARCADORES CARDÍACOS: BNP en sangre periférica (s.p.).

Al realizar el análisis estadístico de la variable BNP en sangre periférica vemos que la media es 148,48 pg/ml, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de BNP en sangre periférica de 6 pg/ml, y el rango entre el máximo valor (2819 pg/ml) y el mínimo (2 pg/ml) es de 2817 pg/ml.

		Estadístico	Error estándar
Media		148,48	53,03
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	42,94	
	Límite superior	254,02	
Media recortada al 5%		48,41	
Mediana		6,00	
Varianza		224929,28	
Desviación Típica		474,27	
Mínimo		2,00	
Máximo		2819,00	
Rango		2817,00	
Rango intercuartil		81,95	

Tabla 13: análisis estadístico de la variable BNP en sangre periférica (pg/ml)

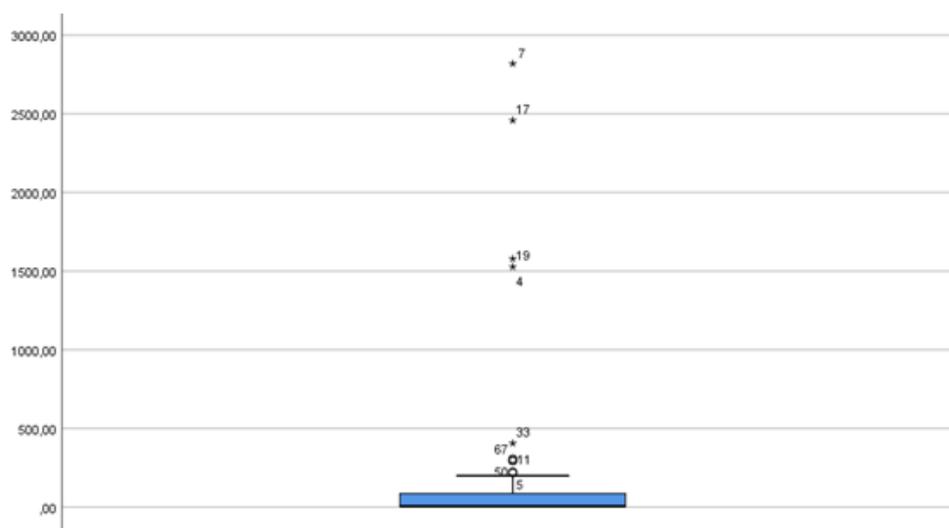


Figura 12: gráfico de caja de BNP en sangre periférica (pg/ml).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales, que se afectan menos ante la presencia de valores extremos, para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
BNP	0,379	80	0,000	0,333	80	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 14: pruebas de normalidad del BNP en sangre periférica (pg/ml).

En la tabla 14 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar la mayoría de los datos una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 13 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 14.

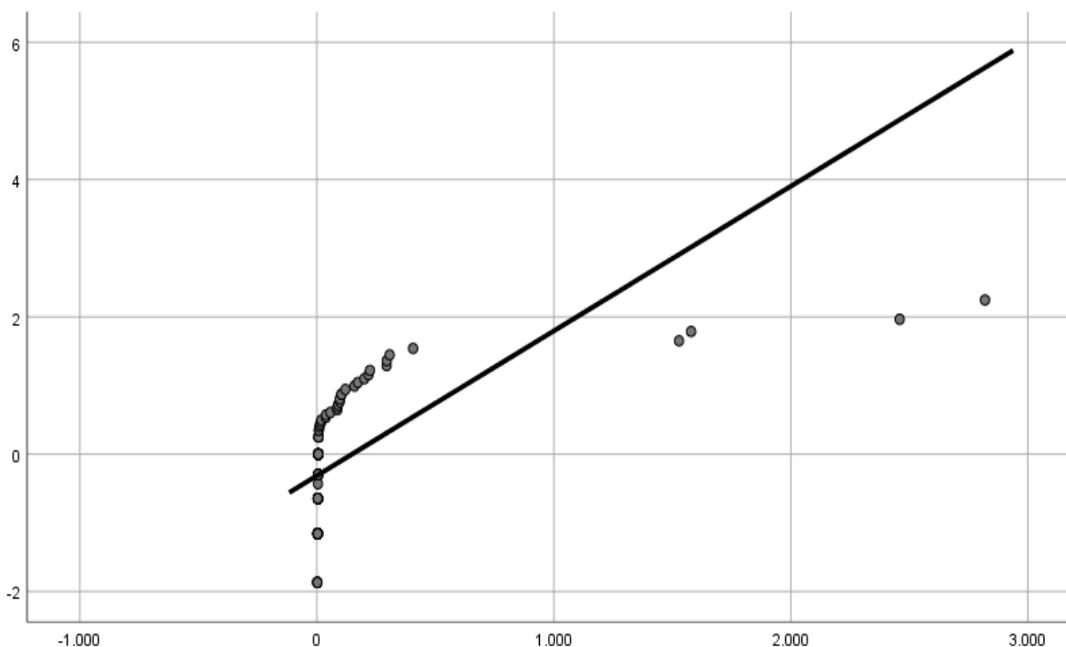


Figura 13: representación gráfica de la tendencia normal del BNP en sangre periférica (pg/ml).

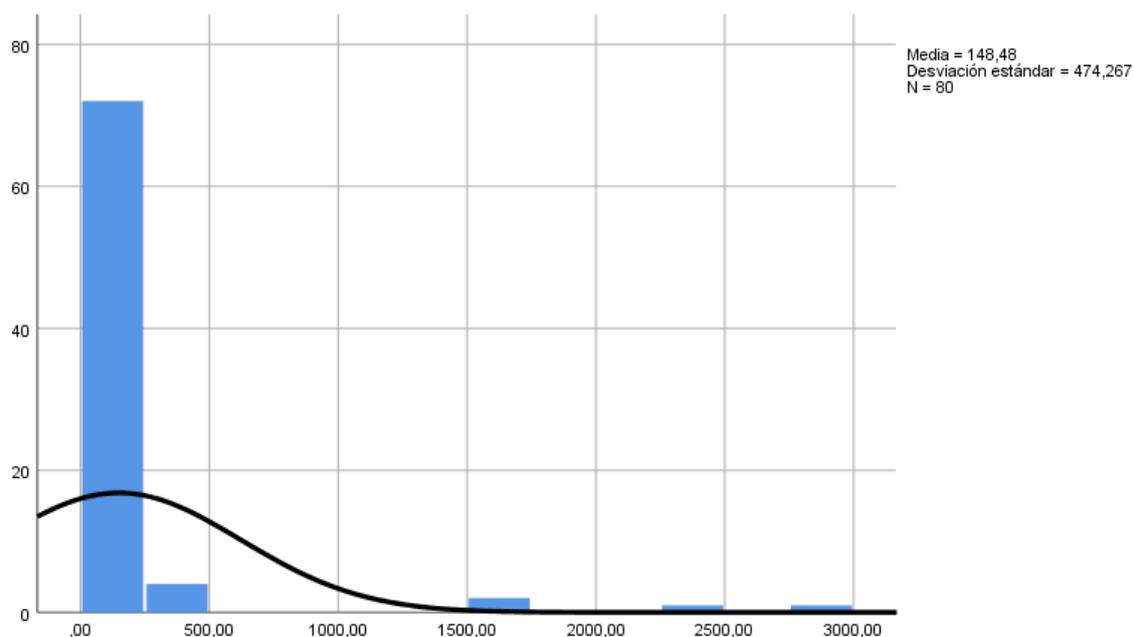


Figura 14: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de BNP en sangre periférica (pg/ml).

5.1.7 MARCADORES CARDÍACOS: BNP en Líquido Pericárdico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable BNP en líquido pericárdico vemos que la media es 543.54 pg/ml, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras BNP en líquido pericárdico de 106.80 pg/ml, y el rango entre el máximo valor (7233 pg/ml) y el mínimo (5 pg/ml) es de 7228 pg/ml.

	Estadístico	Error estándar
Media	543,54	166,78
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	208,88
	Límite superior	878,20
Media recortada al 5%	324,00	
Mediana	106,80	
Varianza	1474163,37	
Desviación Típica	1214,15	
Mínimo	5,00	
Máximo	7233,00	
Rango	7228,00	
Rango intercuartil	491,15	

Tabla 15: análisis estadístico de la variable BNP en líquido pericárdico (pg/ml).

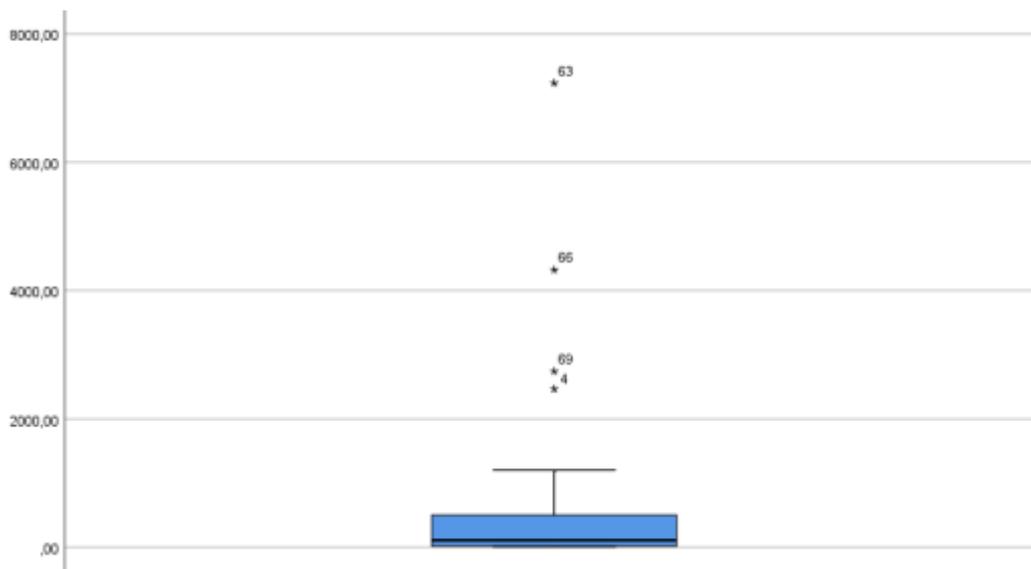


Figura 15: gráfico de caja de BNP en líquido pericárdico (pg/ml).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales, que se afectan menos ante la presencia de valores extremos, para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
BNP	0,329	53	0,000	0,470	53	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 16: pruebas de normalidad del BNP en líquido pericárdico (pg/ml).

En la tabla 16 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que en la mayoría de los datos hay una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 16 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 17.

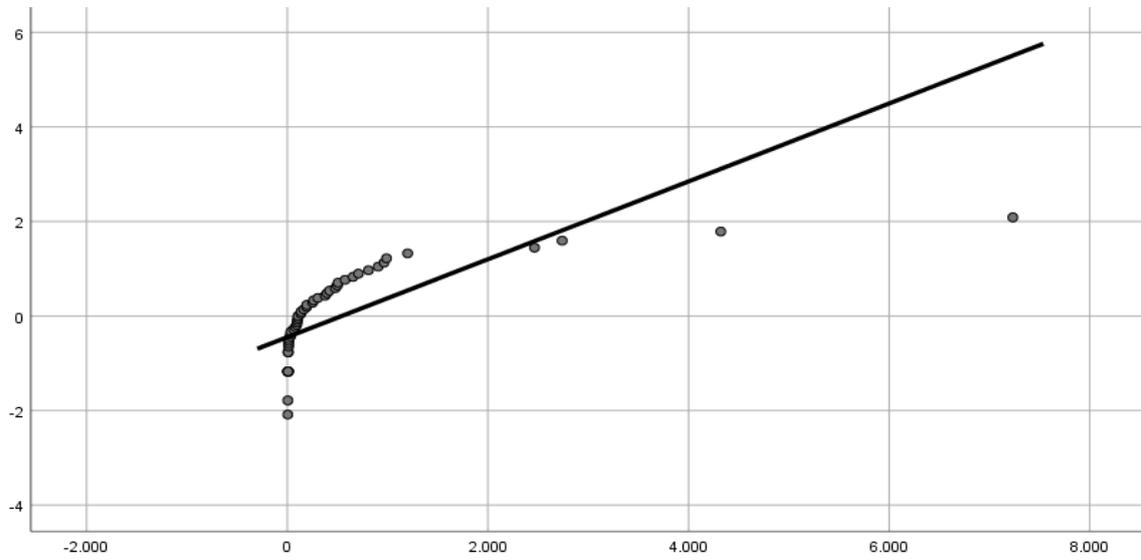


Figura 16: representación gráfica de la tendencia normal del BNP en líquido pericárdico (pg/ml).

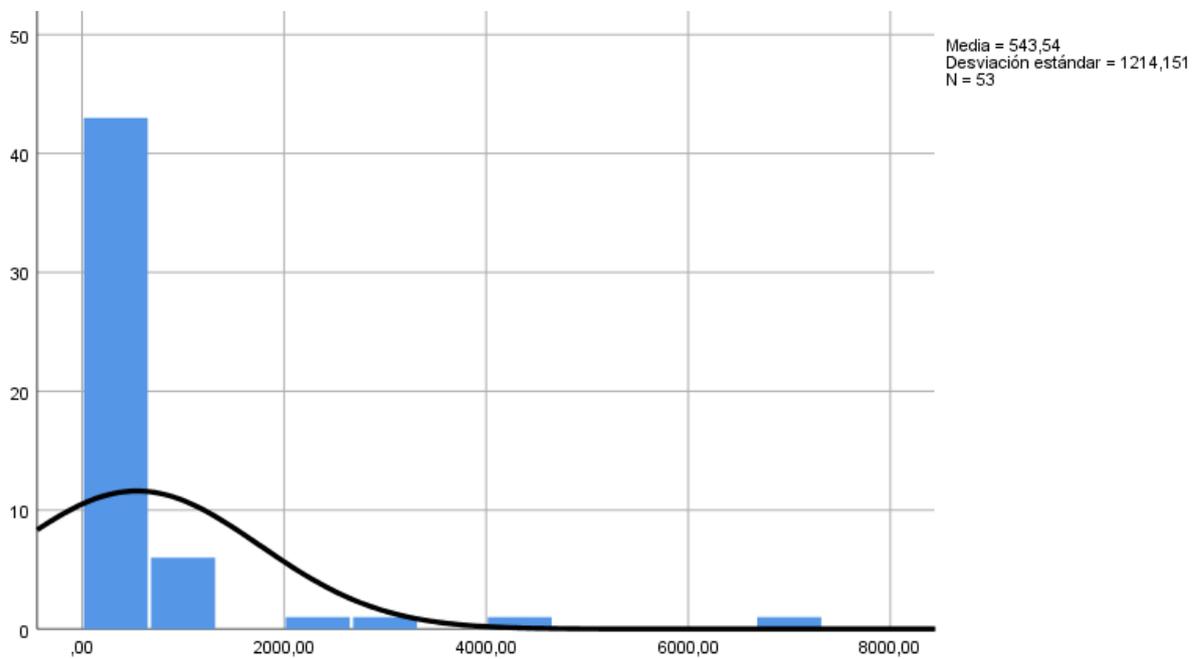


Figura 17: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de BNP líquido pericárdico (pg/ml).

5.1.8 REACTANES FASE AGUDA: Complemento C3 en sangre periférica (s.p.).

Al realizar el análisis estadístico de la variable complemento C3 en sangre periférica vemos que la media es 113,52 mg/dl, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de complemento C3 en sangre periférica de 112 mg/dl, y el rango entre el máximo valor (212 mg/dl) y el mínimo (17 mg/dl) es de 195 mg/dl.

		Estadístico	Error estándar
Media		113,52	4,65
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	104,26	
	Límite superior	122,78	
Media recortada al 5%		113,59	
Mediana		112,00	
Varianza		1707,89	
Desviación Típica		41,33	
Mínimo		17,00	
Máximo		212,00	
Rango		195,00	
Rango intercuartil		57,00	

Tabla 17: análisis estadístico de la variable complemento C3 en sangre periférica (mg/dl).

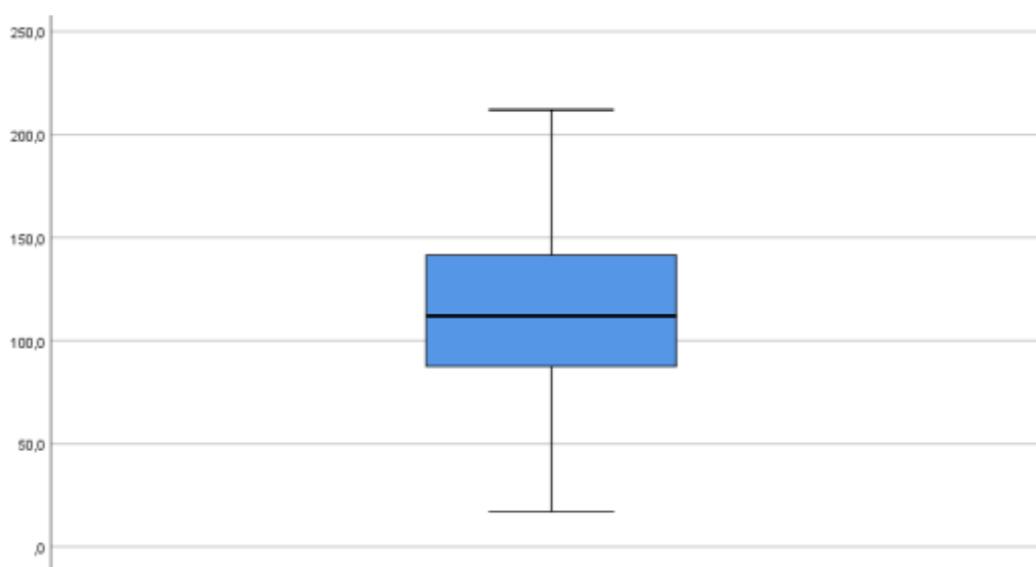


Figura 18: gráfico de caja de complemento C3 en sangre periférica (mg/dl).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
C3	0,061	79	0,200*	0,993	79	0,954

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 18: pruebas de normalidad del complemento C3 en sangre periférica (mg/dl).

En la tabla 18 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que no es estadísticamente significativo para el complemento C3 en sangre periférica. Por lo que tiene una *tendencia hacia la normalidad*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue una tendencia a la normalidad se debe de observar una orientación de la mayoría de los datos hacia la normalidad (línea de la figura 19 y curva del histograma de la figura 20) como sucede en este caso.

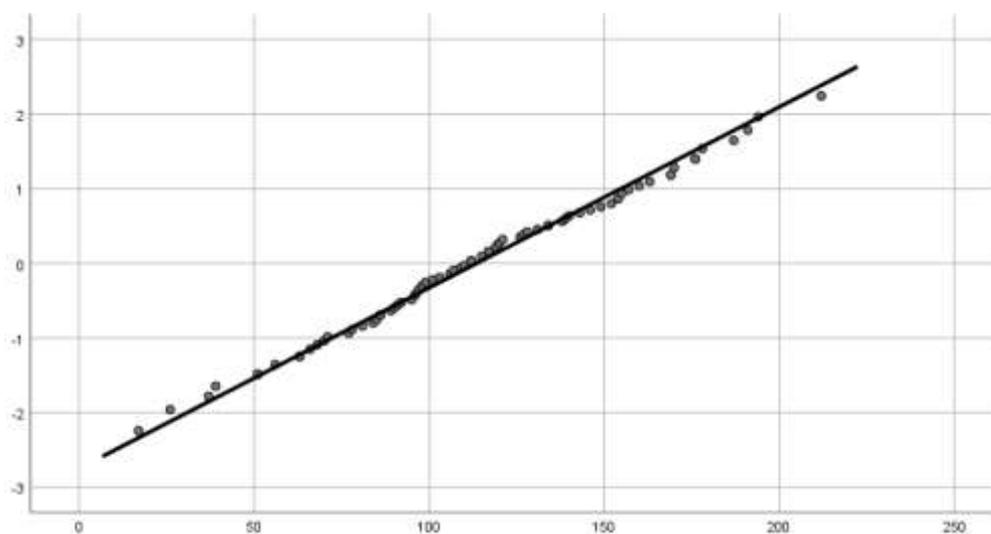


Figura 19: representación gráfica de la tendencia normal del complemento C3 en sangre periférica (mg/dl).

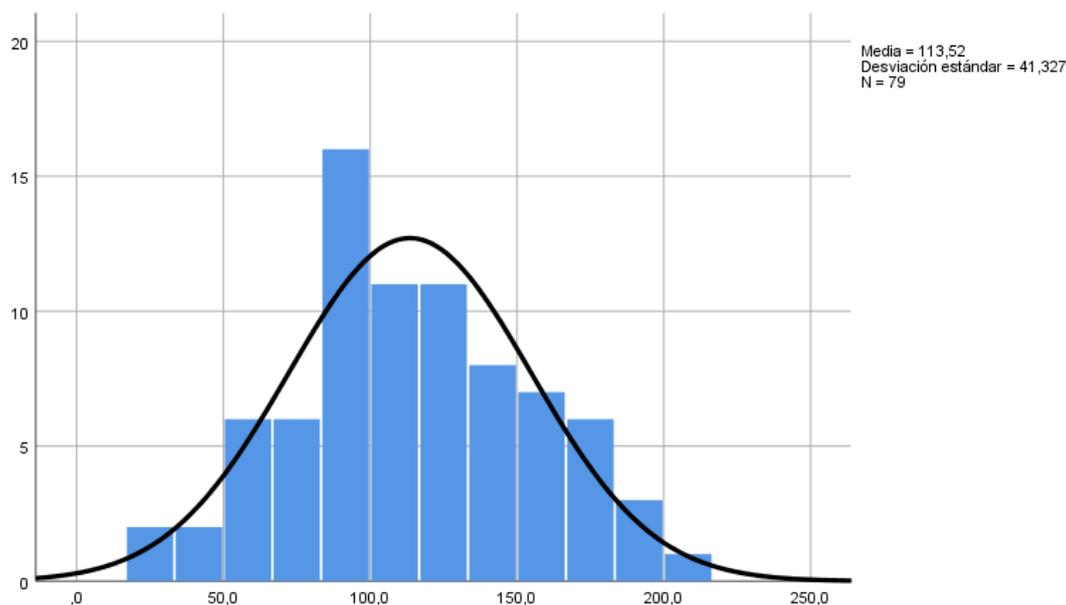


Figura 20: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del complemento C3 en sangre periférica (mg/dl).

5.1.9 REACTANTE FASE AGUDA: Complemento C3 en Líquido Pericárdico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable complemento en líquido pericárdico vemos que la media es 56,46 mg/dl, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de complemento C3 en líquido pericárdico de 44 mg/dl, y el rango entre el máximo valor (179 mg/dl) y el mínimo (23 mg/dl) es de 156 mg/dl.

	Estadístico	Error estándar
Media	56,46	6,07
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	44,22
	Límite superior	68,69
Media recortada al 5%	51,69	
Mediana	44,00	
Varianza	1620,02	
Desviación Típica	40,25	
Mínimo	23,00	
Máximo	179,00	
Rango	156,00	
Rango intercuartil	28,50	

Tabla 19: análisis estadístico de la variable complemento C3 en líquido pericárdico (mg/dl).

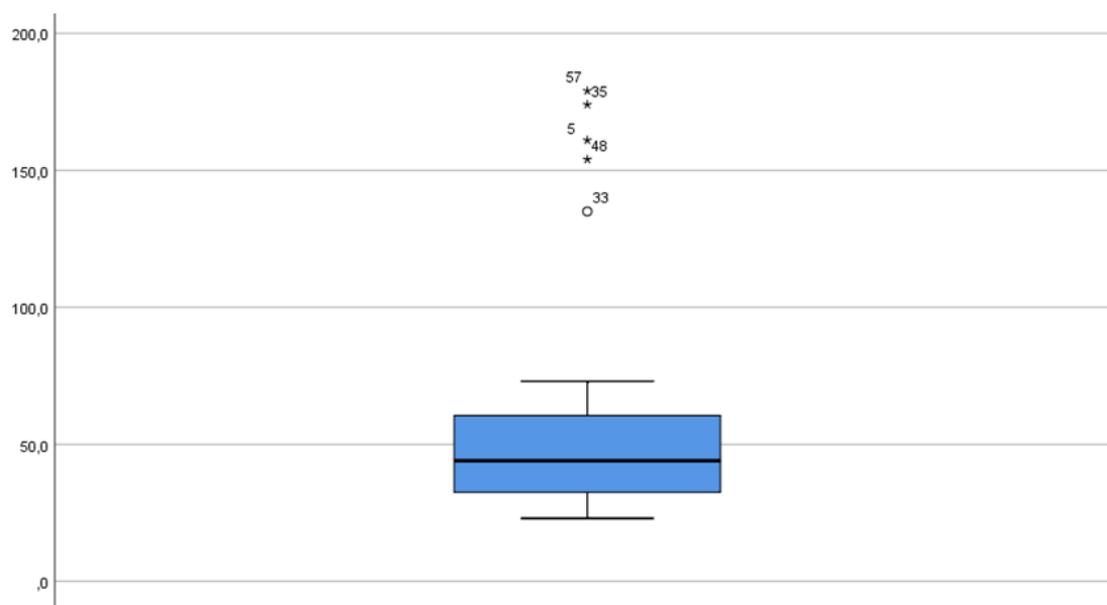


Figura 21: gráfico de caja de complemento C3 en líquido pericárdico (mg/dl).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
C3	0,257	44	0,000	0,679	44	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 20: pruebas de normalidad del complemento C3 en líquido pericárdico (mg/dl).

En la tabla 20 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 22 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 23.

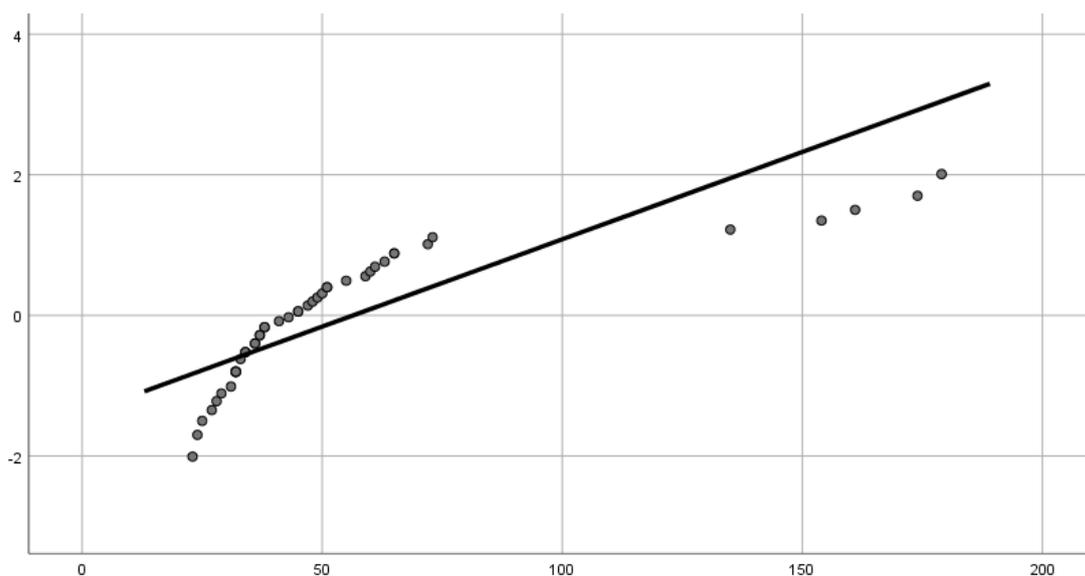


Figura 22: representación gráfica de la tendencia normal del complemento C3 en líquido pericárdico (mg/dl).

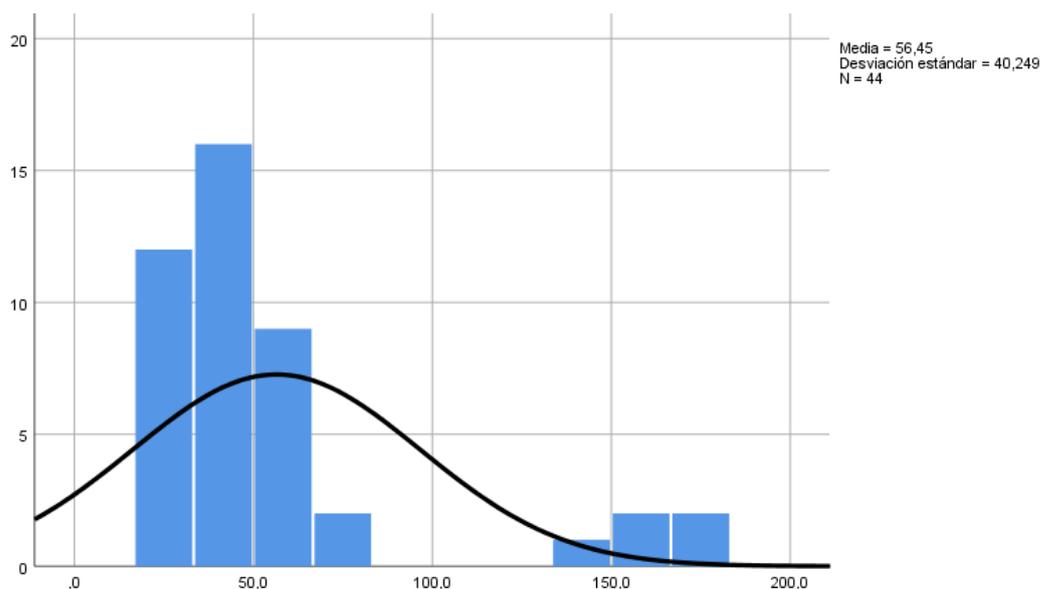


Figura 23: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del complemento C3 en líquido pericárdico (mg/dl).

5.1.10 REACTANTE FASE AGUDA: Complemento C4 en sangre periférica (s.p.).

Al realizar el análisis estadístico de la variable complemento C4 en sangre periférica vemos que la media es 26,68 mg/dl, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de complemento C4 en sangre periférica de 26,1 mg/dl, y el rango entre el máximo valor (53,3 mg/dl) y el mínimo (3,9 mg/dl) es de 49,4 mg/dl.

	Estadístico	Error estándar
Media	26,68	1,31
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	24,08
	Límite superior	29,27
Media recortada al 5%	26,51	
Mediana	26,10	
Varianza	134,49	
Desviación Típica	11,60	
Mínimo	3,90	
Máximo	53,30	
Rango	49,40	
Rango intercuartil	17,00	

Tabla 21: análisis estadístico de la variable complemento C4 en sangre periférica (mg/dl).

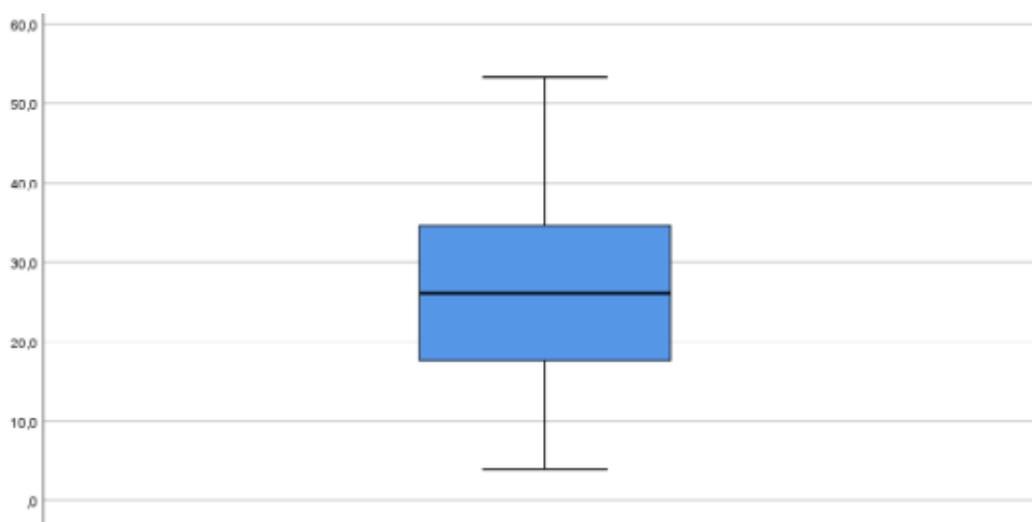


Figura 24: gráfico de caja de complemento C4 en sangre periférica (mg/dl).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
C4	0,054	79	0,200*	0,982	79	0,332

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 22: pruebas de normalidad del complemento C4 en sangre periférica (mg/dl).

En la tabla 22 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que no es estadísticamente significativo para el complemento C4 en sangre periférica. Por lo que tiene una tendencia dicha variable hacia la *normalidad*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue una tendencia a la normalidad, debe de observarse una orientación de la mayoría de los datos hacia la línea de la normalidad (figura 25) y de la curva del histograma (figura 26) como sucede en este caso.

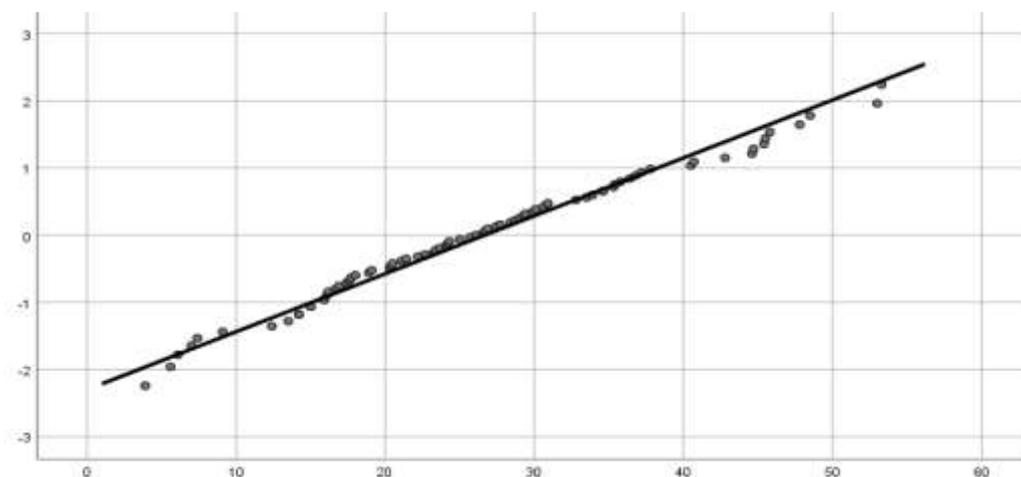


Figura 25: representación gráfica de la tendencia normal del complemento C4 en sangre periférica (mg/dl).

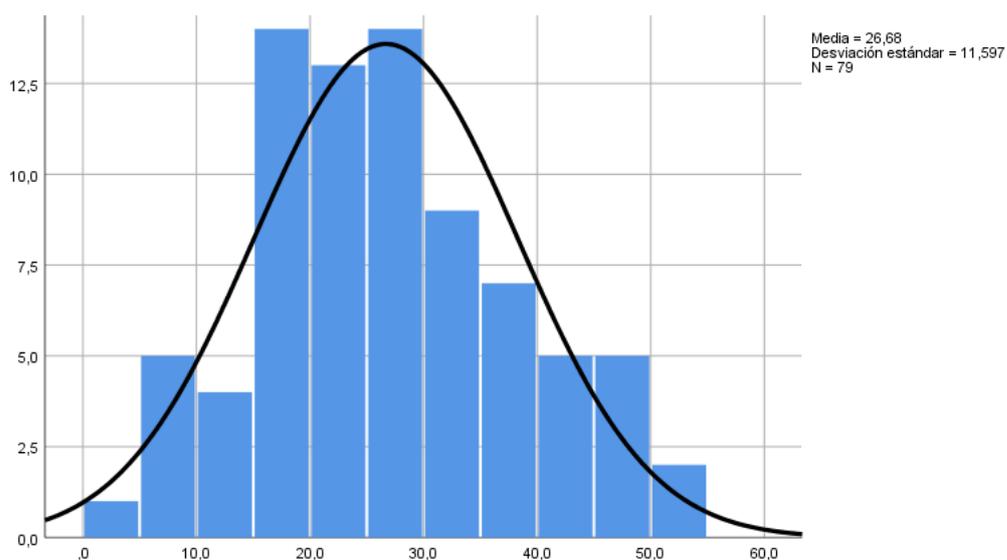


Figura 26: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del complemento C4 en sangre periférica (mg/dl)

5.1.11 MARCADORES CARDÍACOS: Complemento C4 en Líquido Pericárdico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable complemento C4 en líquido pericárdico vemos que la media es 12,31 mg/dl, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de complemento C4 en líquido pericárdico de 10,3 mg/dl, y el rango entre el máximo valor (47,5 mg/dl) y el mínimo (2 mg/dl) es de 45,5 mg/dl.

	Estadístico	Error estándar
Media	12,31	1,33
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,63
	Límite superior	14,99
Media recortada al 5%	11,21	
Mediana	10,30	
Varianza	94,35	
Desviación Típica	9,71	
Mínimo	2,00	
Máximo	47,50	
Rango	45,50	
Rango intercuartil	7,65	

Tabla 23: análisis estadístico de la variable complemento C4 en líquido pericárdico (mg/dl).

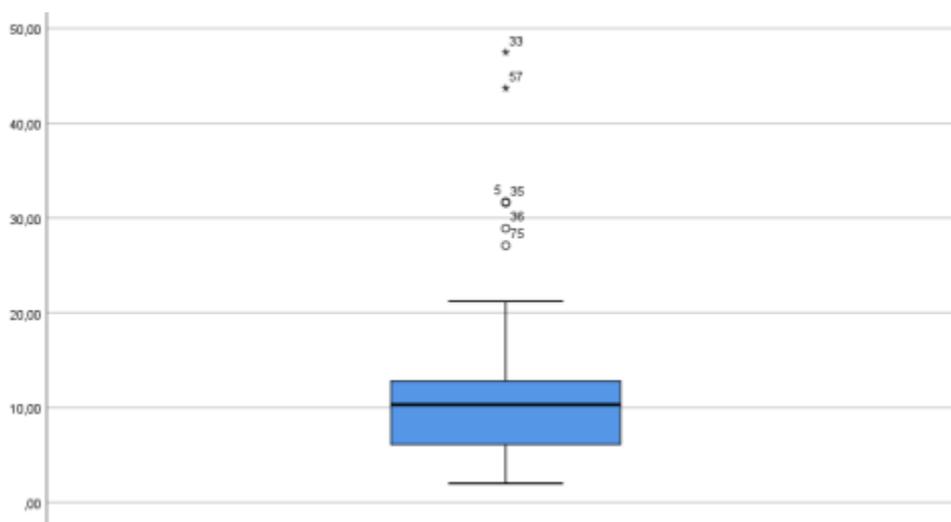


Figura 27: gráfico de caja de complemento C4 en líquido pericárdico (mg/dl).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
C4	,235	53	0,000	0,789	53	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 24: pruebas de normalidad del complemento C4 en líquido pericárdico (mg/dl).

En la tabla 24 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 28 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 29.

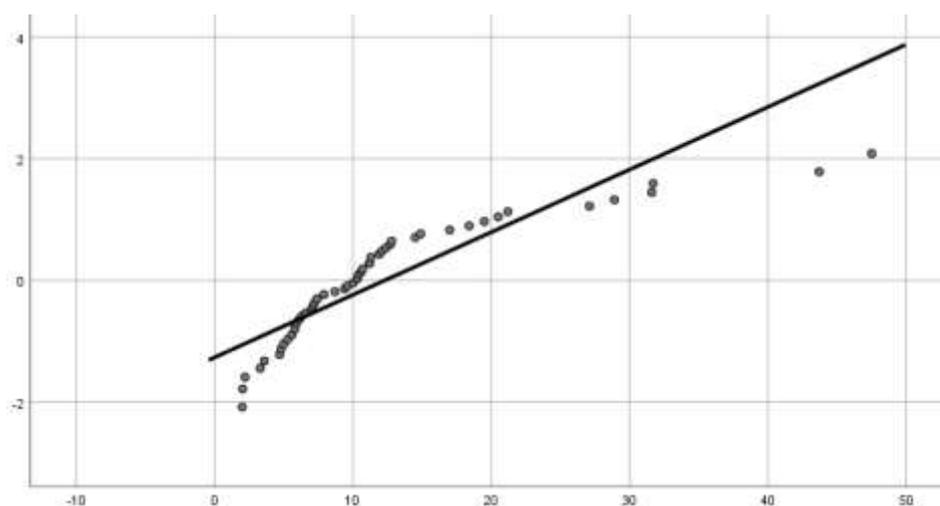


Figura 28: representación gráfica de la tendencia normal del complemento C4 en líquido pericárdico (mg/dl).

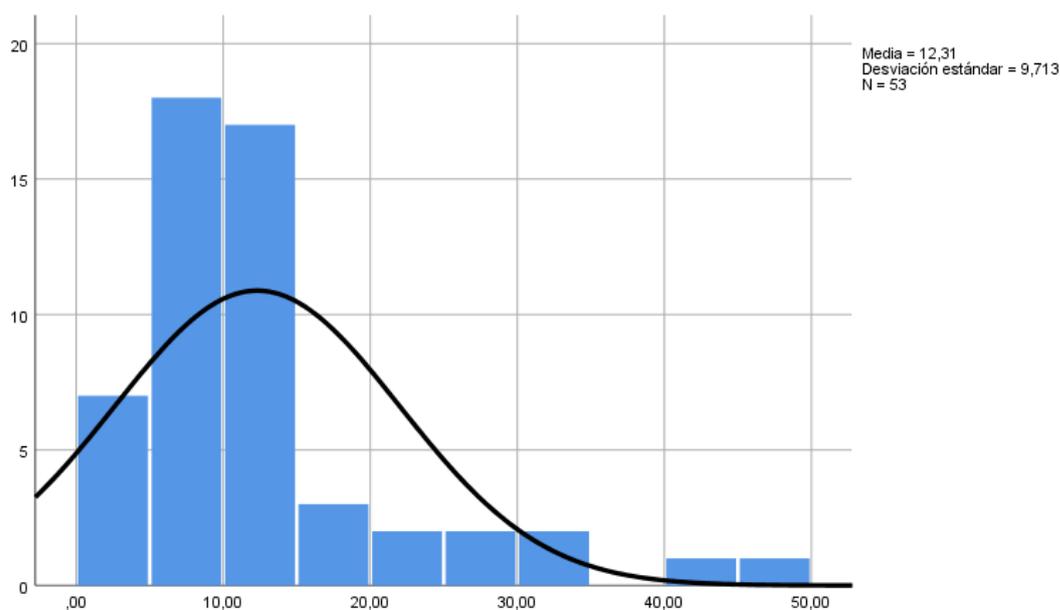


Figura 29: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del complemento C4 en líquido pericárdico (mg/dl).

5.1.12 Cortisol en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable cortisol en sangre periférica vemos que la media es 14.71 $\mu\text{g/dl}$, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de cortisol en sangre periférica de 10.50 $\mu\text{g/dl}$, y el rango entre el máximo valor (76 $\mu\text{g/dl}$) y el mínimo (1.6 $\mu\text{g/dl}$) es de 74.4 $\mu\text{g/dl}$.

	Estadístico	Error estándar
Media	14,71	1,70
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	11,33
	Límite superior	18,08
Media recortada al 5%	12,36	
Mediana	10,50	
Varianza	239,23	
Desviación Típica	15,47	
Mínimo	1,60	
Máximo	76,00	
Rango	74,40	
Rango intercuartil	9,80	

Tabla 17: análisis estadístico de la variable cortisol en sangre periférica ($\mu\text{g/dl}$).

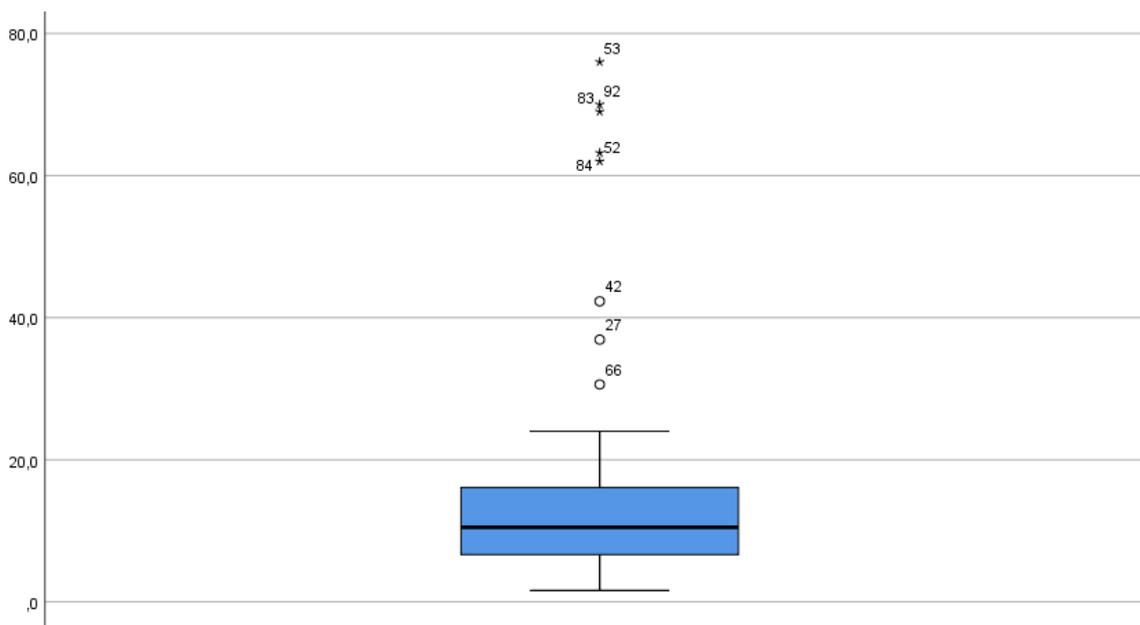


Figura 25: gráfico de caja de cortisol en sangre periférica ($\mu\text{g/dl}$).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Cortisol	0,252	83	0,000	0,653	83	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 26: pruebas de normalidad del cortisol en sangre periférica ($\mu\text{g/dl}$).

En la tabla 26 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 31 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 32.

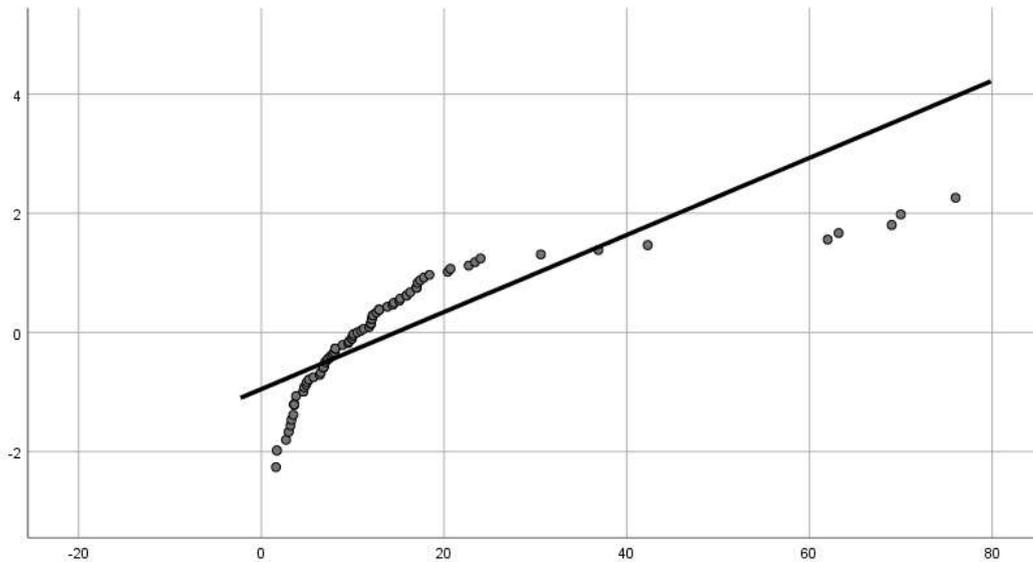


Figura 31: representación gráfica de la tendencia normal del cortisol en sangre periférica ($\mu\text{g}/\text{dl}$).

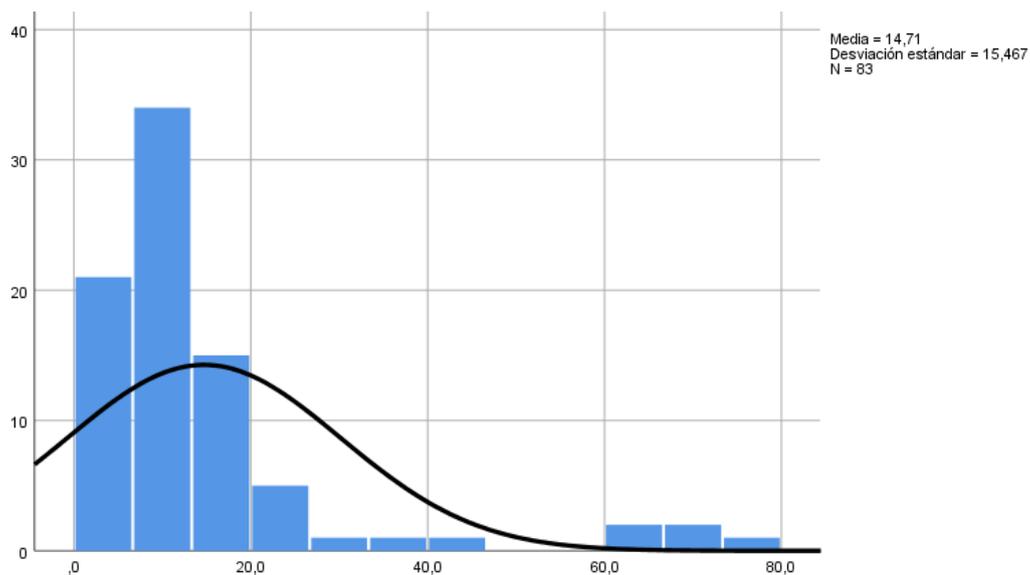


Figura 32: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de cortisol en sangre periférica ($\mu\text{g}/\text{dl}$).

5.1.13 Cortisol en Líquido Pericárdico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable cortisol en líquido pericárdico vemos que la media es $11.16 \mu\text{g}/\text{dl}$, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de cortisol en sangre periférica de $9.15 \mu\text{g}/\text{dl}$, y el rango entre el máximo valor ($75 \mu\text{g}/\text{dl}$) y el mínimo ($1.2 \mu\text{g}/\text{dl}$) es de $73.80 \mu\text{g}/\text{dl}$.

	Estadístico	Error estándar
Media	11,16	1,31
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8,54
	Límite superior	13,77
Media recortada al 5%	9,66	
Mediana	9,15	
Varianza	109,49	
Desviación Típica	10,46	
Mínimo	1,20	
Máximo	75,00	
Rango	73,80	
Rango intercuartil	6,60	

Tabla 27: análisis estadístico de la variable cortisol en líquido pericárdico ($\mu\text{g/dl}$).



Figura 33: gráfico de caja de cortisol en líquido pericárdico ($\mu\text{g/dl}$).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Cortisol	0,261	64	0,000	0,594	64	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 28: pruebas de normalidad del cortisol en líquido pericárdico ($\mu\text{g/dl}$).

En la tabla 28 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 34 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 35.

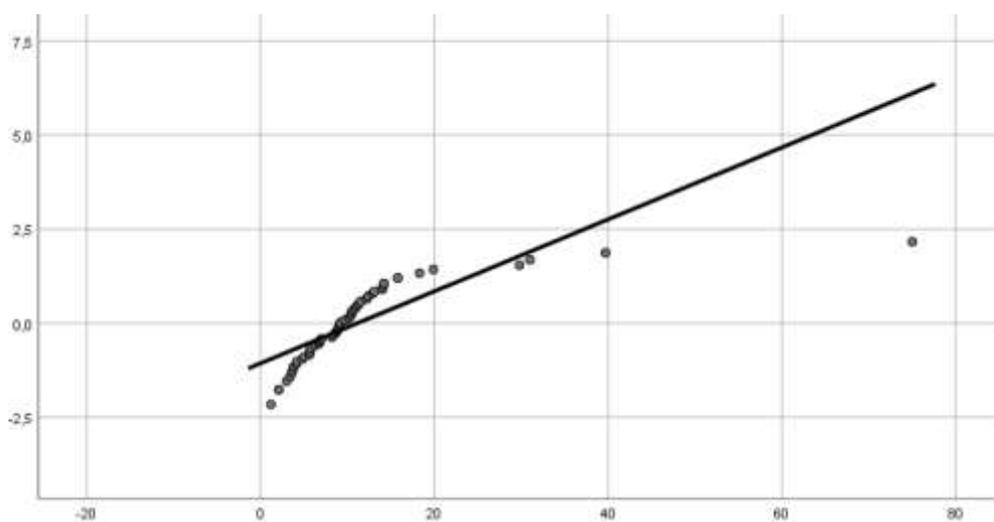


Figura 34: representación gráfica de la tendencia normal del cortisol en líquido pericárdico ($\mu\text{g/dl}$).

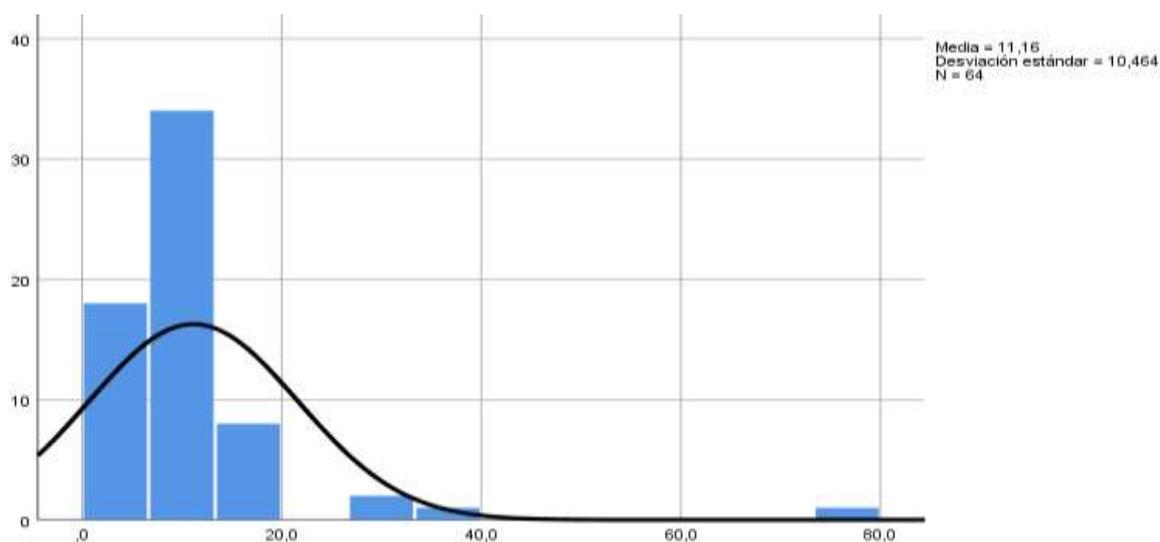


Figura 35: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de cortisol en líquido pericárdico ($\mu\text{g/dl}$).

5.1.14 Adrenomedulina en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable adrenomedulina en sangre periférica vemos que la media es 1775,41ng/dl, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de adrenomedulina en sangre periférica de 1503,99 ng/dl, y el rango entre el máximo valor (4104 ng/dl) y el mínimo (121.9 ng/dl) es de 3982,1 ng/dl.

	Estadístico	Error estándar
Media	1775,41	103,62
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1569,52
	Límite superior	1981,29
Media recortada al 5%	1729,01	
Mediana	1503,99	
Varianza	966291,89	
Desviación Típica	983,00	
Mínimo	121,90	
Máximo	4104,00	
Rango	3982,10	
Rango intercuartil	1253,71	

Tabla 29: análisis estadístico de la variable adrenomedulina en sangre periférica (ng/dl).

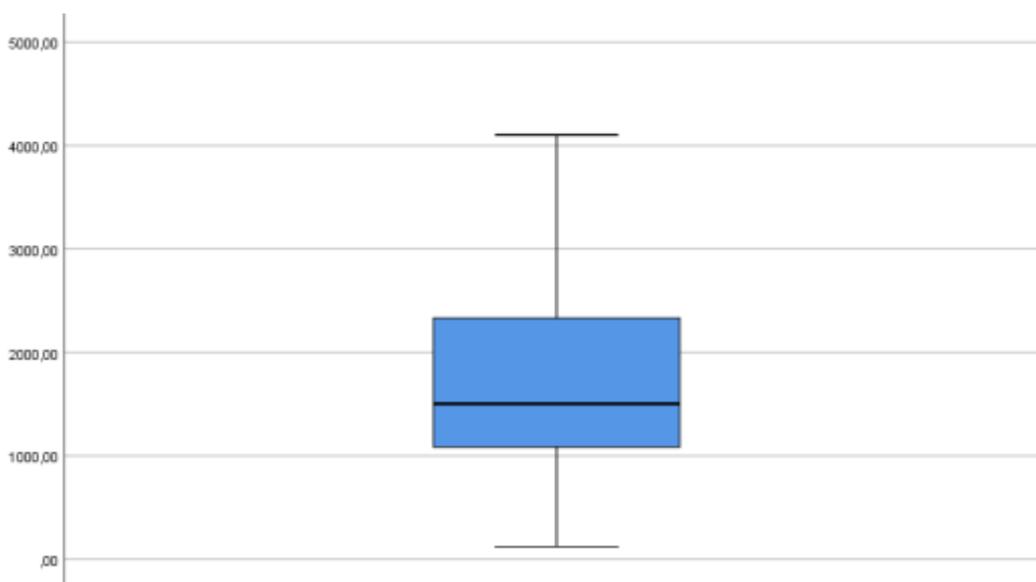


Figura 36: gráfico de caja de adrenomedulina en sangre periférica (ng/dl).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Adrenomedulina	0,152	90	0,000	0,928	90	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 30: pruebas de normalidad del adrenomedulina en sangre periférica (ng/dl).

En la tabla 30 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 37 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 38.

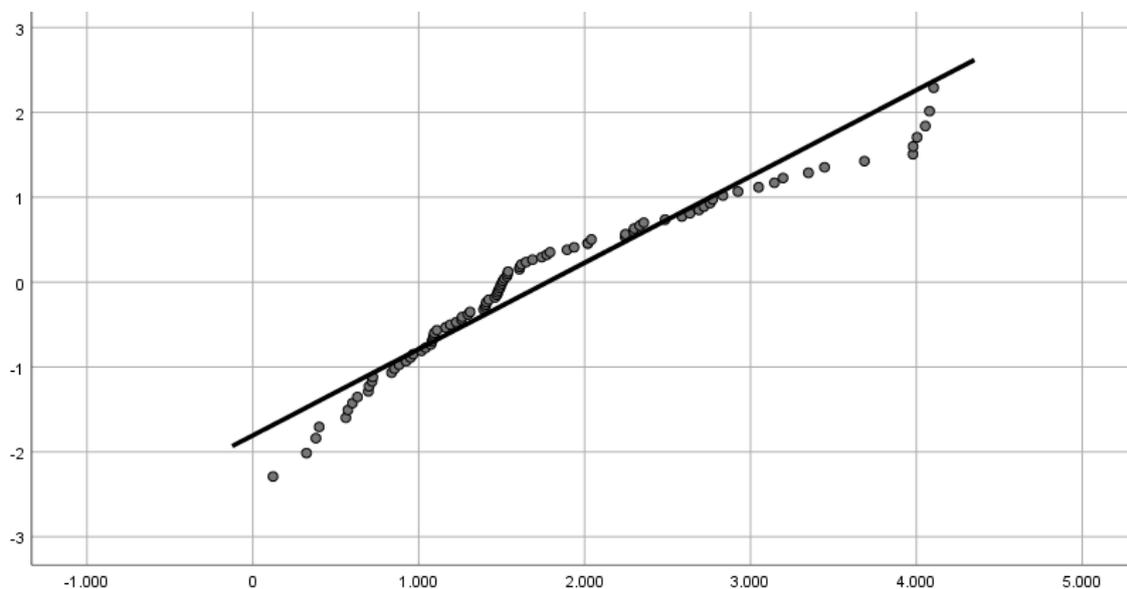


Figura 37: representación gráfica de la tendencia normal del adrenomedulina en sangre periférica (ng/dl).

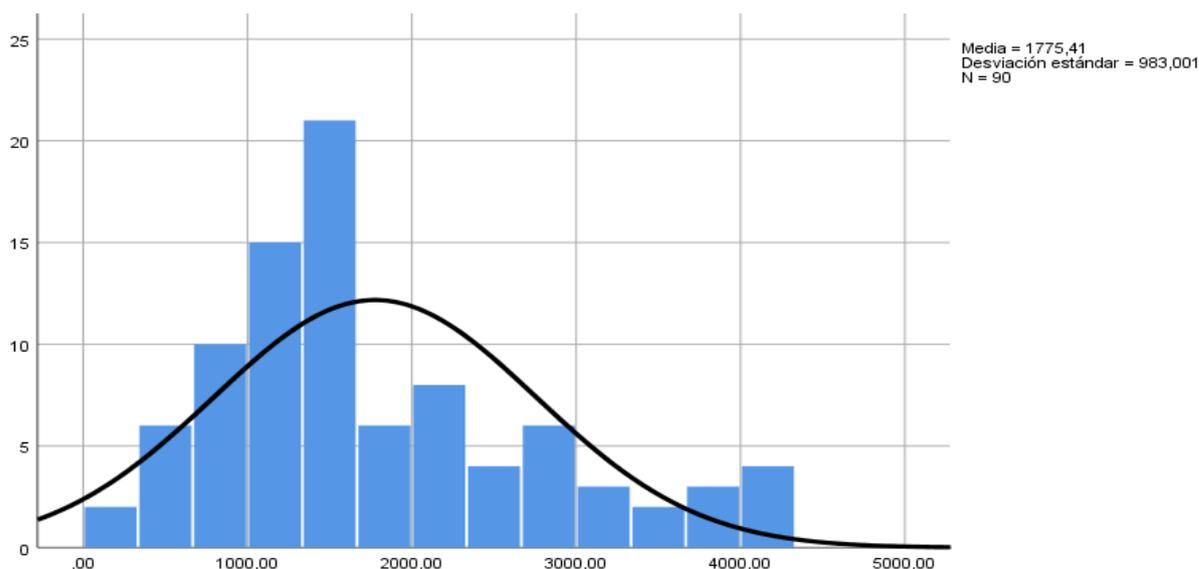


Figura 38: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de adrenomedulina en sangre periférica (ng/dl).

5.1.15 Adrenomedulina en Líquido Pericárdico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable adrenomedulina en líquido pericárdico vemos que la media es 2267,48 ng/dl, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de adrenomedulina en sangre periférica de 2007,75 ng/dl, y el rango entre el máximo valor (11285 ng/dl) y el mínimo (289 ng/dl) es de 10996 ng/dl.

	Estadístico	Error estándar
Media	2267,48	197,66
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1872,23
	Límite superior	2662,73
Media recortada al 5%	2075,65	
Mediana	2007,75	
Varianza	2422375,50	
Desviación Típica	1556,40	
Mínimo	289,00	
Máximo	11285,00	
Rango	10996,00	
Rango intercuartil	1154,00	

Tabla 31: análisis estadístico de la variable adrenomedulina en líquido pericárdico (ng/dl).

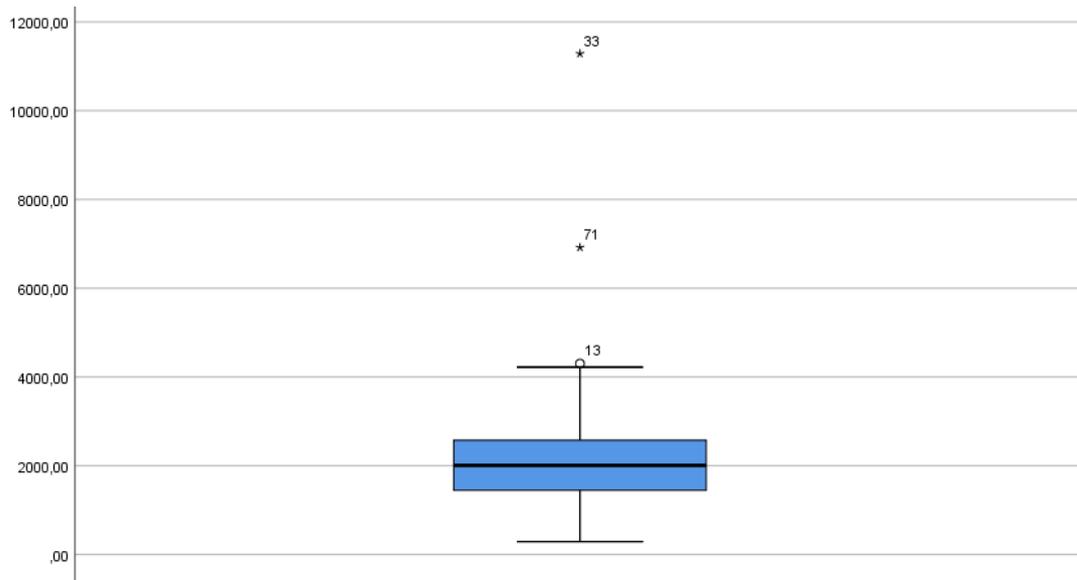


Figura 39: gráfico de caja de adrenomedulina en líquido pericárdico (ng/dl).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Adrenomedulina	0,203	62	0,000	0,667	62	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 32: pruebas de normalidad del adrenomedulina en líquido pericárdico (ng/dl).

En la tabla 32 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 40 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 41.

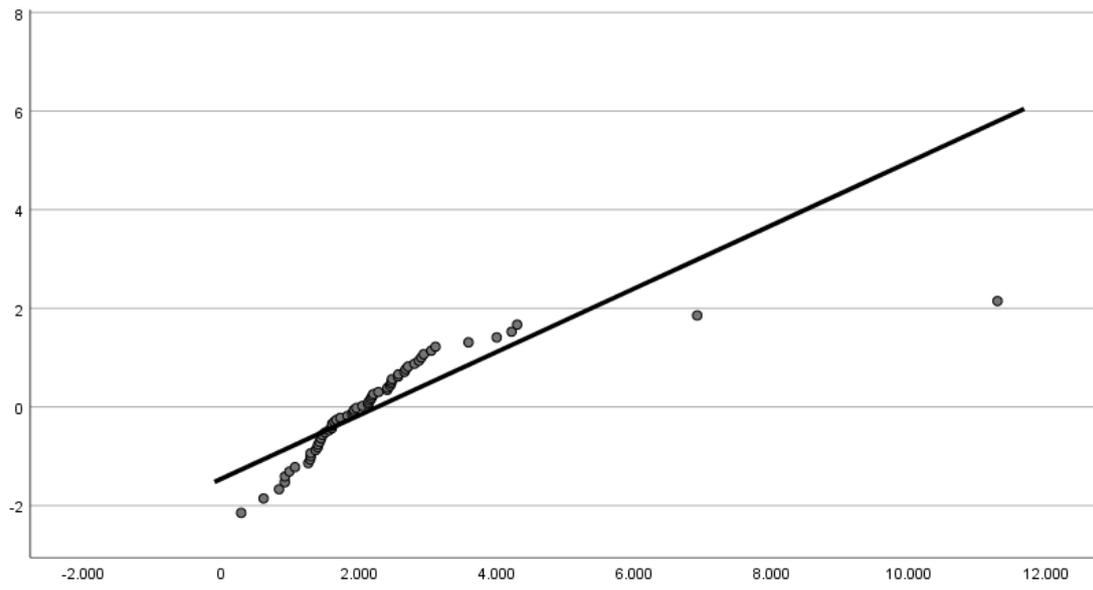


Figura 40: Representación gráfica de la tendencia normal del adrenomedulina en líquido pericárdico (ng/dl).

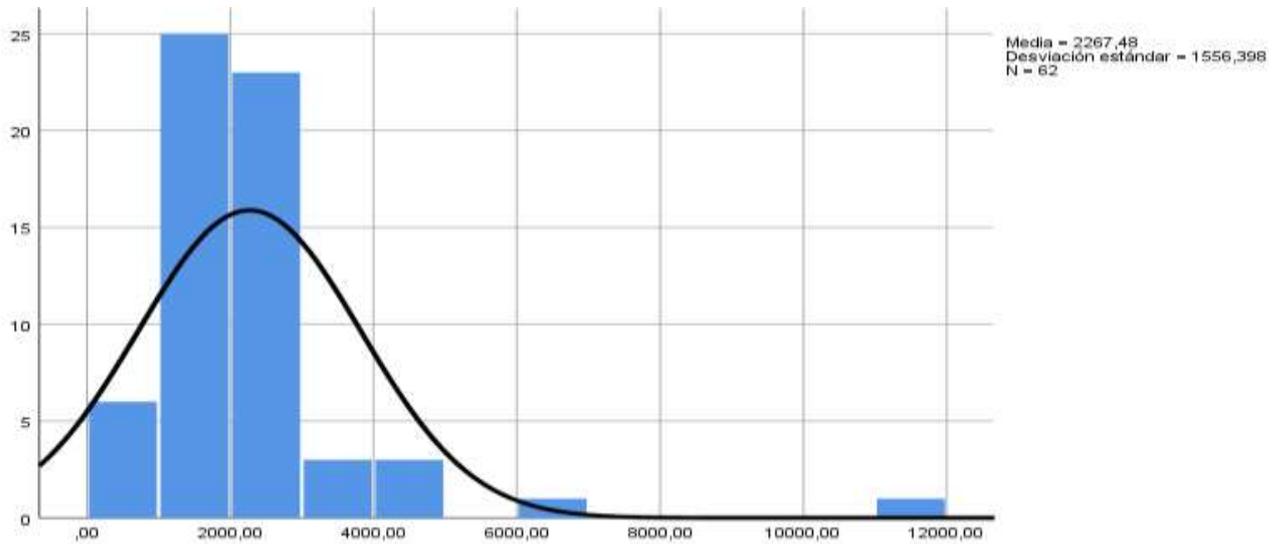


Figura 41: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de adrenomedulina en líquido pericárdico (ng/dl).

5.1.16 IONES: Sodio en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable sodio en sangre periférica vemos que la media es 118,7 mmol/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de sodio en sangre periférica de 124 mmol/l, y el rango entre el máximo valor (164 mmol/l) y el mínimo (80 mmol/l) es de 84 mmol/l.

		Estadístico	Error estándar
Media		118,70	2,74
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	113,24	
	Límite superior	124,14	
Media recortada al 5%		119,52	
Mediana		124,00	
Varianza		638,67	
Desviación estándar		25,27	
Mínimo		80,00	
Máximo		164,00	
Rango		84,00	
Rango intercuartil		39,00	

Tabla 33: análisis estadístico de la variable sodio en sangre periférica (mmol/l).

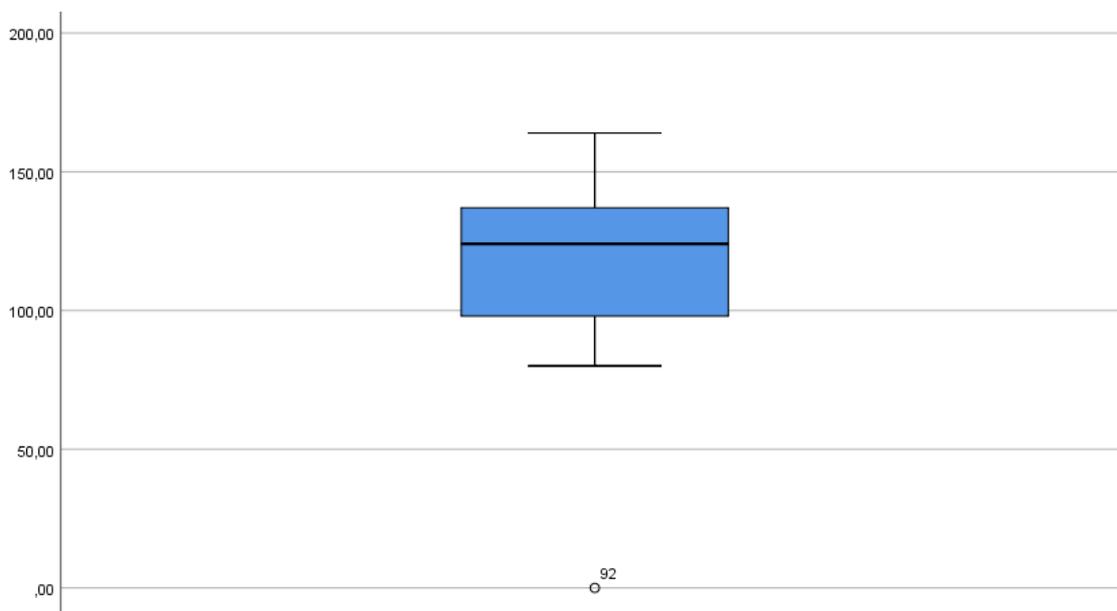


Figura 42: gráfico de caja de sodio en sangre periférica (mmol/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Sodio	0,099	85	0,037	0,902	85	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 34: pruebas de normalidad del sodio en sangre periférica (mmol/l).

En la tabla 34 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que no es estadísticamente significativo para el sodio en sangre periférica. Por lo que dicha variable sí tiene una *tendencia hacia la normalidad*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue una tendencia a la normalidad se debe de observar una orientación de la mayoría de los datos hacia la normalidad (línea de la figura 43 y la curva del histograma de la figura 44) como sucede en este caso.

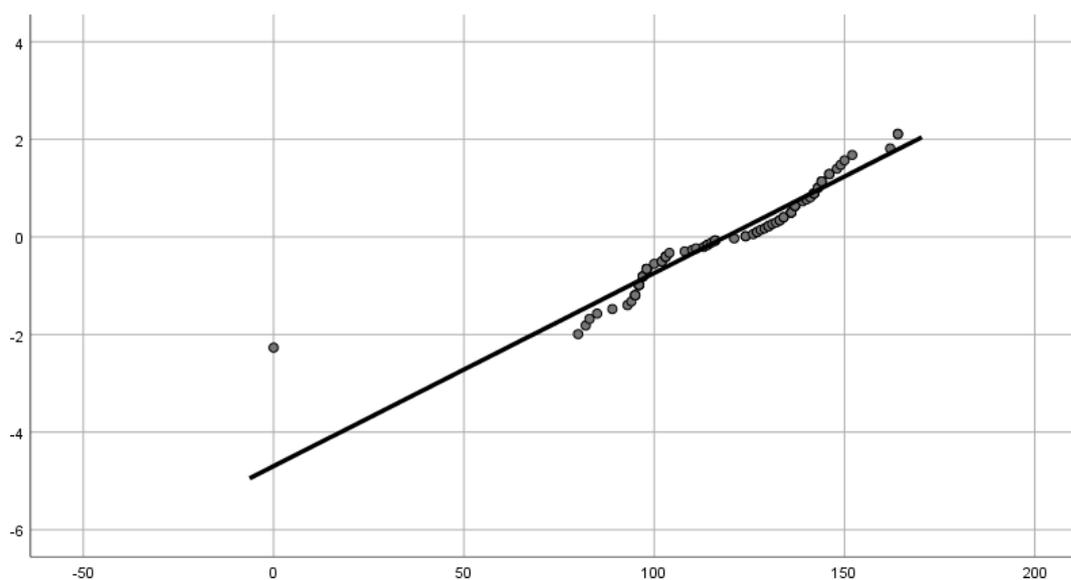


Figura 43: representación gráfica de la tendencia normal del sodio en sangre periférica (mmol/l).

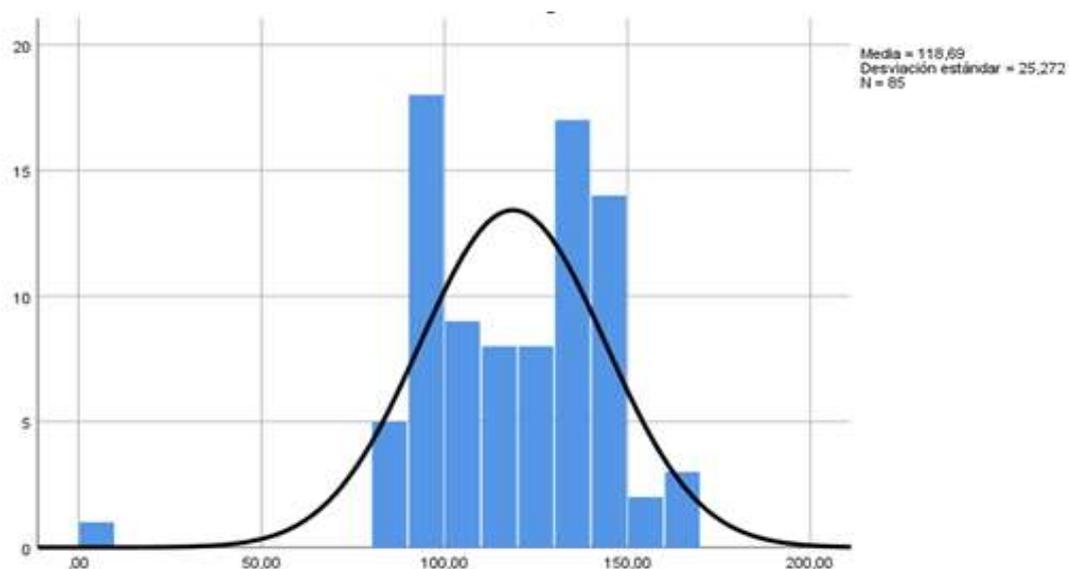


Figura 44: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del sodio en sangre periférica (mmol/l).

5.1.17 IONES: Sodio en Líquido Periférico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable sodio en líquido pericárdico vemos que la media es 119,98 mmol/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de sodio en líquido pericárdico de 120 mmol/l, y el rango entre el máximo valor (167 mmol/l) y el mínimo (78 mmol/l) es de 89 mmol/l.

	Estadístico	Error estándar
Media	119,98	1,95
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	116,10
	Límite superior	123,86
Media recortada al 5%	120,35	
Mediana	120,00	
Varianza	315,54	
Desviación Típica	17,76	
Mínimo	78,00	
Máximo	167,00	
Rango	89,00	
Rango intercuartil	24,00	

Tabla 35: análisis estadístico de la variable sodio en líquido pericárdico (mmol/l).

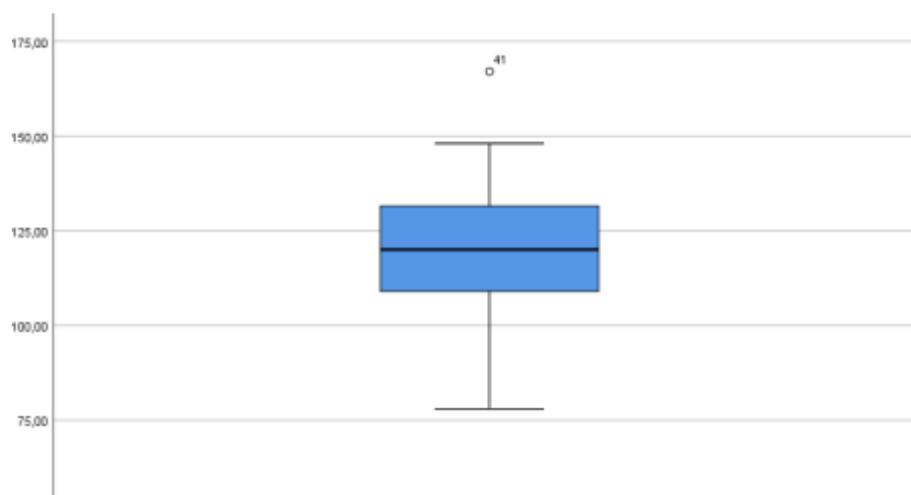


Figura 45: gráfico de caja de sodio en líquido pericárdico (mmol/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Sodio	0,047	83	0,200*	0,985	83	0,463

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 36: pruebas de normalidad del sodio en líquido pericárdico (mmol/l).

En la tabla 36 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que no es estadísticamente significativo para el sodio en sangre periférica. Por lo que dicha variable tiene una *tendencia hacia la normalidad*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue una tendencia a la normalidad se debe de observar una orientación de la mayoría de los datos hacia la normalidad (línea de la figura 46 y de la curva del histograma de la figura 47) como sucede en este caso.

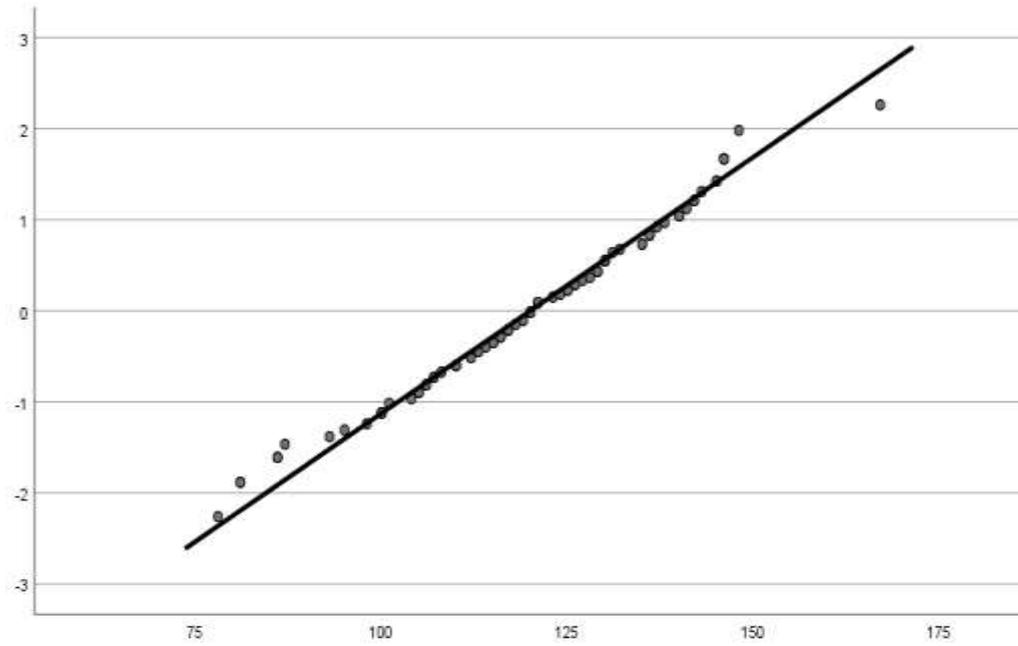


Figura 46: representación gráfica de la tendencia normal del sodio en líquido pericárdico (mmol/l).

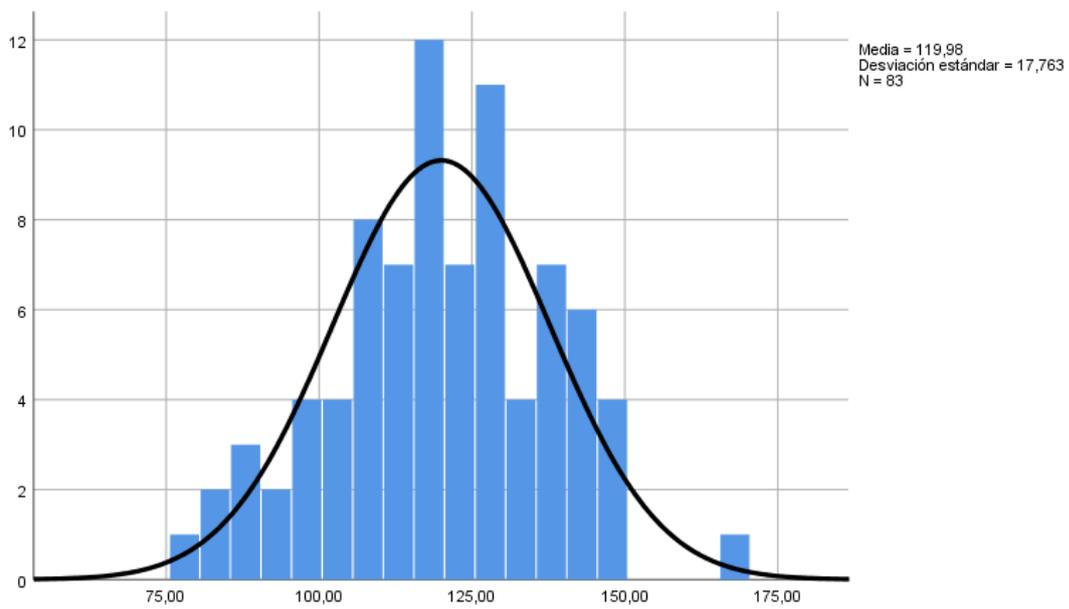


Figura 47: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del sodio en líquido pericárdico (mmol/l).

5.1.18 IONES: Cloro en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable cloro en sangre periférica vemos que la media es 101,97 mmol/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de cloro en sangre periférica de 95 mmol/l, y el rango entre el máximo valor (165 mmol/l) y el mínimo (55 mmol/l) es de 110 mmol/l.

	Estadístico	Error estándar
Media	101,97	2,96
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	96,08
	Límite superior	107,85
Media recortada al 5%	100,83	
Mediana	95,00	
Varianza	744,13	
Desviación Típica	27,28	
Mínimo	55,00	
Máximo	165,00	
Rango	110,00	
Rango intercuartil	21,00	

Tabla 37: análisis estadístico de la variable cloro en sangre periférica (mmol/l).

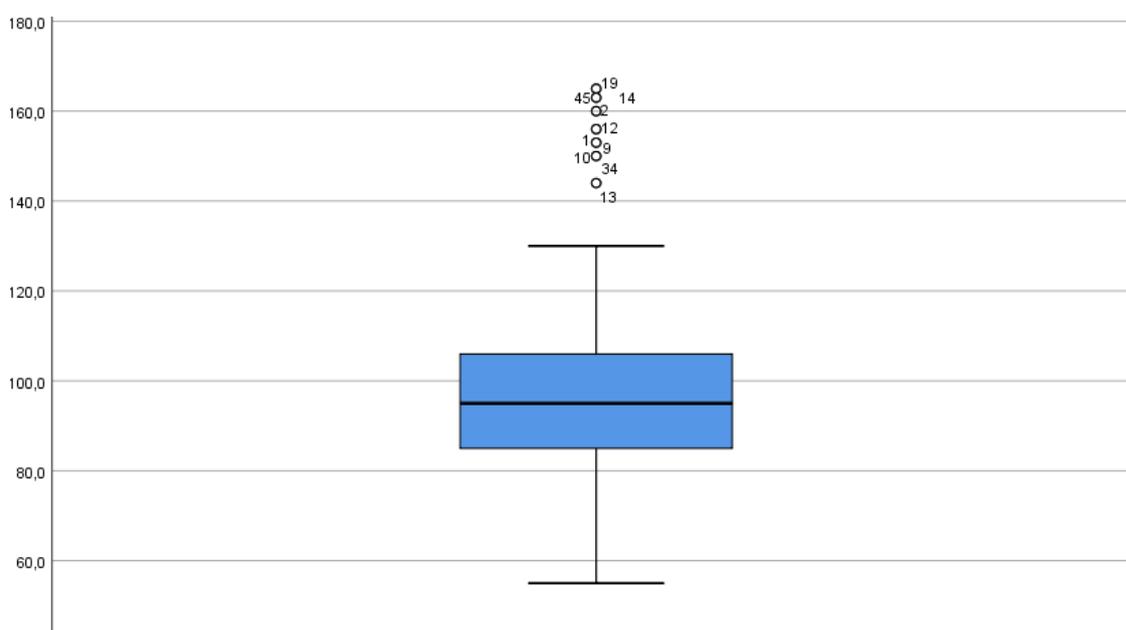


Figura 48: gráfico de caja de cloro en sangre periférica (mmol/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Cloro	0,223	85	0,000	0,847	85	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 38: pruebas de normalidad del cloro en sangre periférica (mmol/l).

En la tabla 38 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 49 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 50.

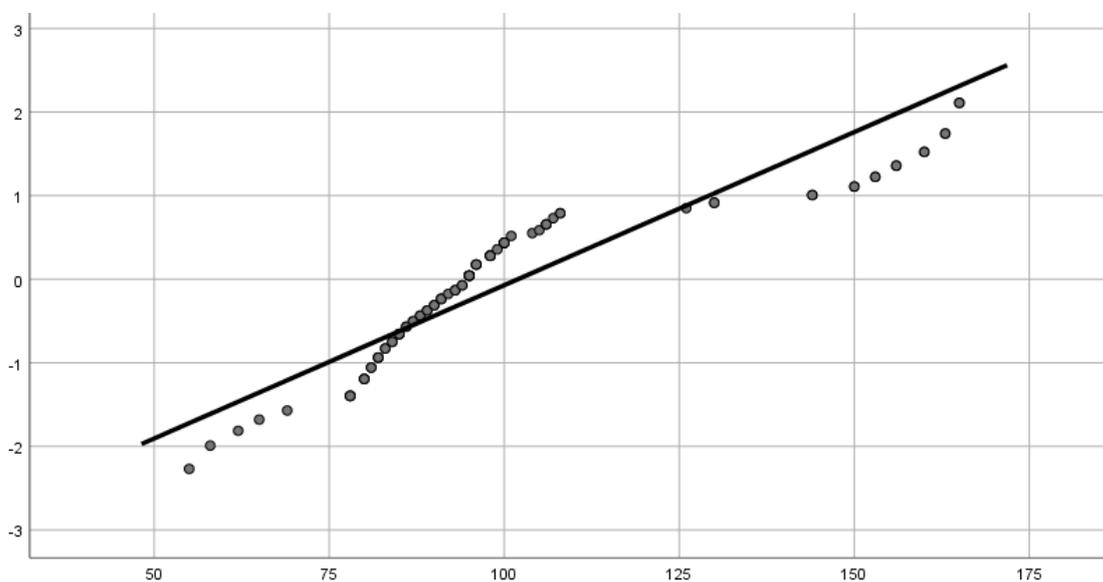


Figura 49: representación gráfica de la tendencia normal del cloro en sangre periférica (mmol/l).

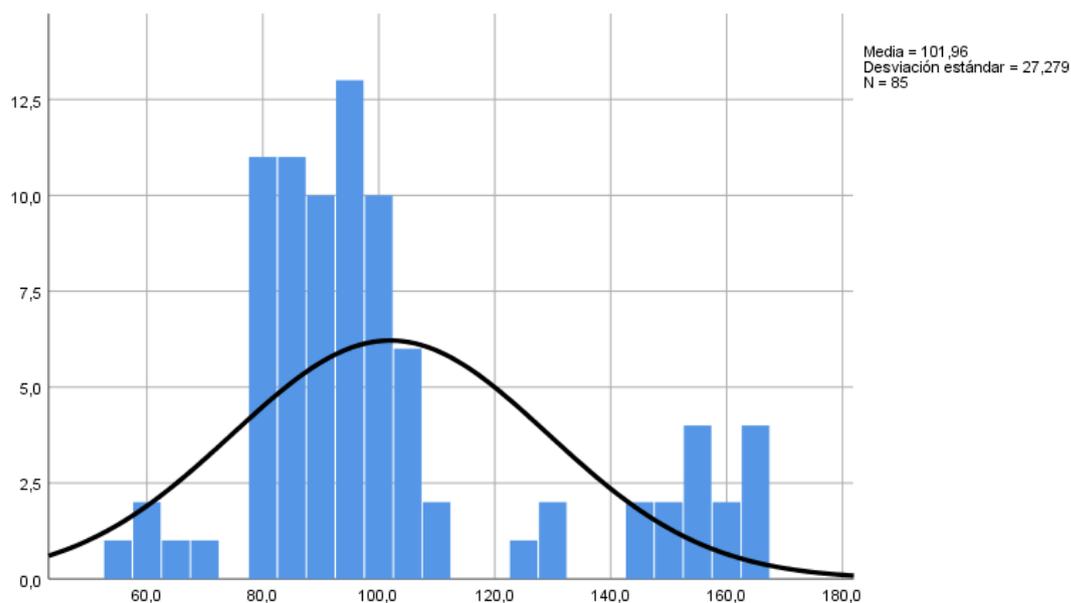


Figura 50: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del cloro en sangre periférica (mmol/l).

5.1.19 IONES: Cloro en Líquido Pericárdico (L.P.).

Al realizar el análisis estadístico de la variable cloro en líquido pericárdico vemos que la media es 101,79 mmol/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de cloro en líquido pericárdico de 98 mmol/l, y el rango entre el máximo valor (176 mmol/l) y el mínimo (5 mmol/l) es de 171 mmol/l.

	Estadístico	Error estándar
Media	101,79	2,60
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	96,62
	Límite superior	106,96
Media recortada al 5%	102,11	
Mediana	98,00	
Varianza	575,17	
Desviación Típica	23,98	
Mínimo	5,00	
Máximo	176,00	
Rango	171,00	
Rango intercuartil	20,00	

Tabla 39: análisis estadístico de la variable cloro en líquido pericárdico (mmol/l).

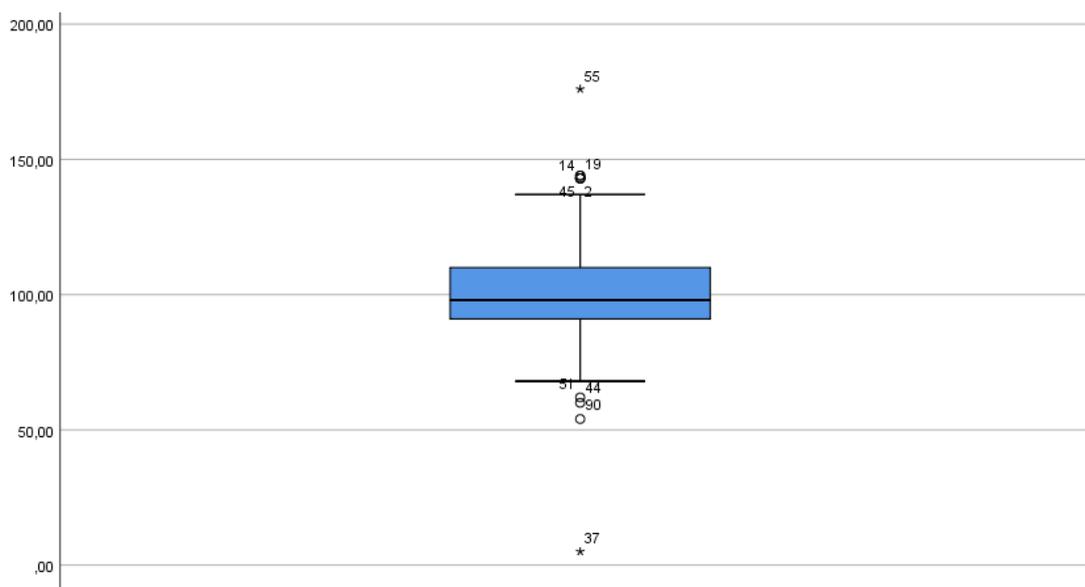


Figura 51: gráfico de caja de cloro en líquido pericárdico (mmol/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Cloro	0,139	85	0,000	0,923	85	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 40: Pruebas de normalidad del cloro en líquido pericárdico (mmol/l).

En la tabla 40 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 52 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 53.

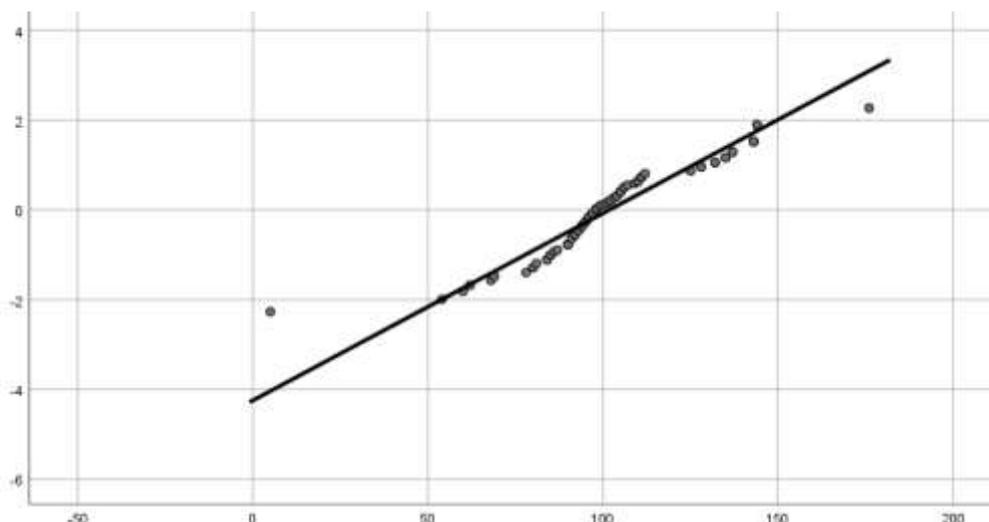


Figura 52: representación gráfica de la tendencia normal del cloro en líquido pericárdico (mmol/l).

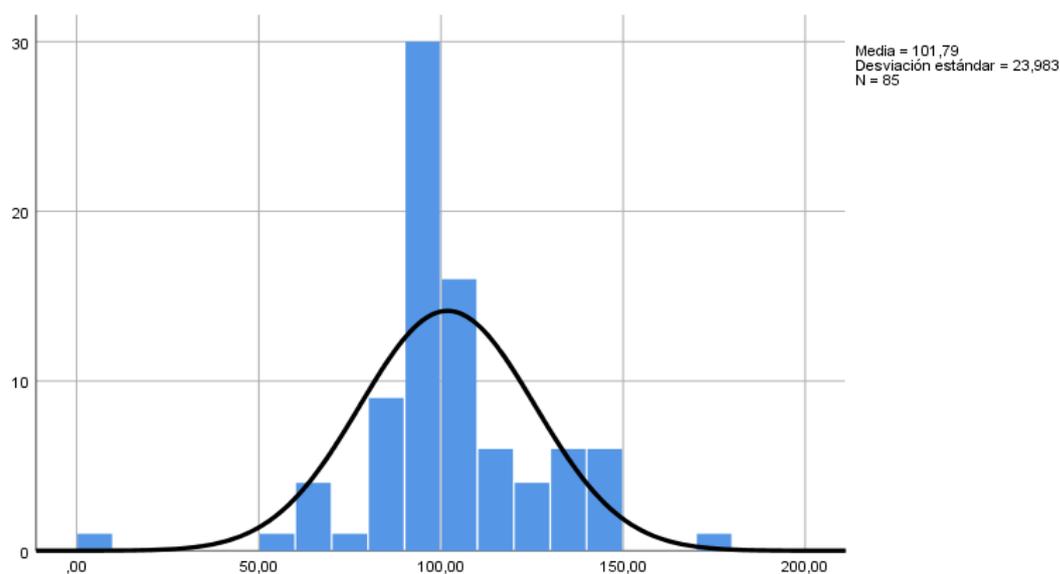


Figura 53: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del cloro en líquido pericárdico (mmol/l).

5.1.20 IONES: Fósforo en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable fósforo en sangre periférica vemos que la media es 18.15 mg/dl, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de fósforo en sangre periférica de 18,4 mg/dl, y el rango entre el máximo valor (25,5 mg/dl) y el mínimo (7,4 mg/dl) es de 18,10 mg/dl.

	Estadístico	Error estándar
Media	18,15	0,57
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	17,00
	Límite superior	19,29
Media recortada al 5%	18,24	
Mediana	18,40	
Varianza	21,03	
Desviación Típica	4,59	
Mínimo	7,40	
Máximo	25,50	
Rango	18,10	
Rango intercuartil	7,70	

Tabla 41: análisis estadístico de la variable fósforo en sangre periférica (mg/dl).

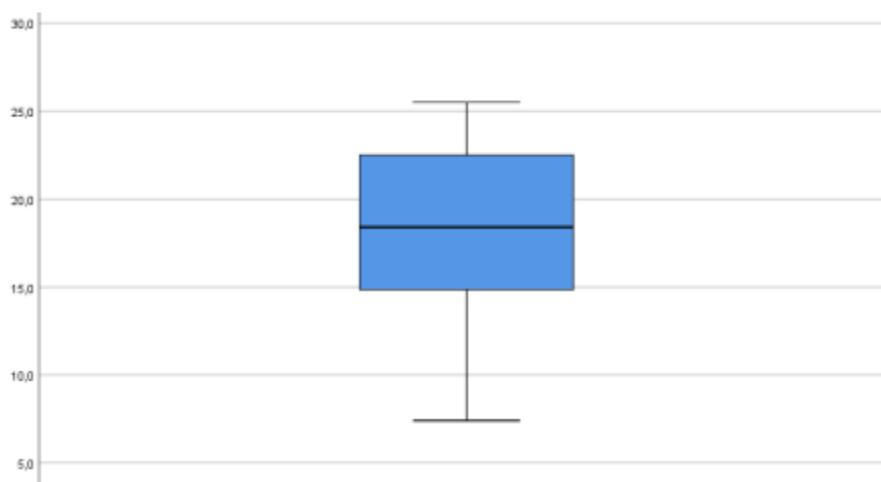


Figura 54: gráfico de caja de fósforo en sangre periférica (mg/dl).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Fósforo	0,112	64	0,044	0,959	64	0,034

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 42: pruebas de normalidad del complemento fósforo en sangre periférica (mg/dl).

En la tabla 42 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que no es estadísticamente significativo, por lo que dicha variable tiene una *tendencia a la normalidad*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue una tendencia a la normalidad se debe de observar una orientación de la mayoría de los datos hacia la normalidad (línea de la figura 55 y curva del histograma de la figura 56) como sucede en este caso.

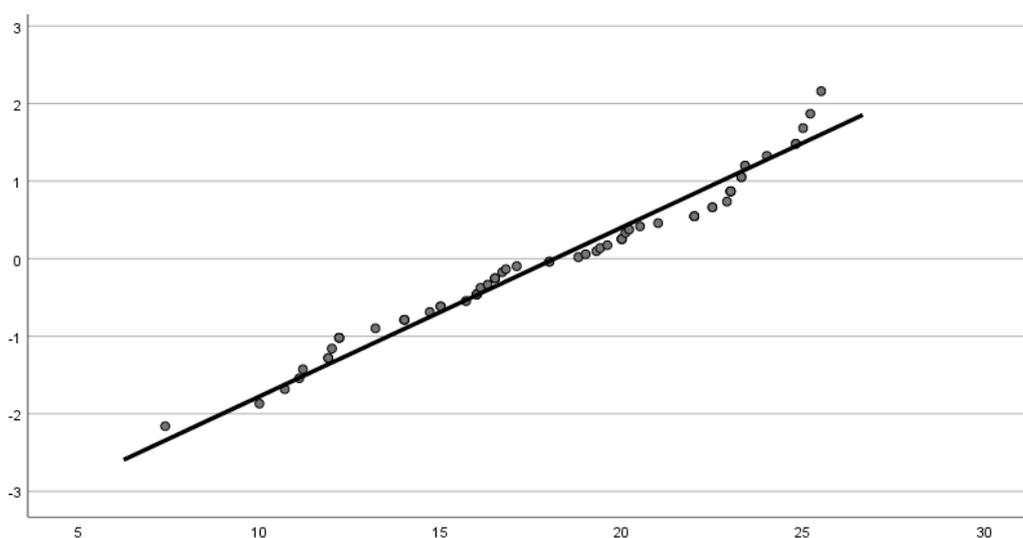


Figura 55: representación gráfica de la tendencia normal del fósforo en sangre periférica (mg/dl).

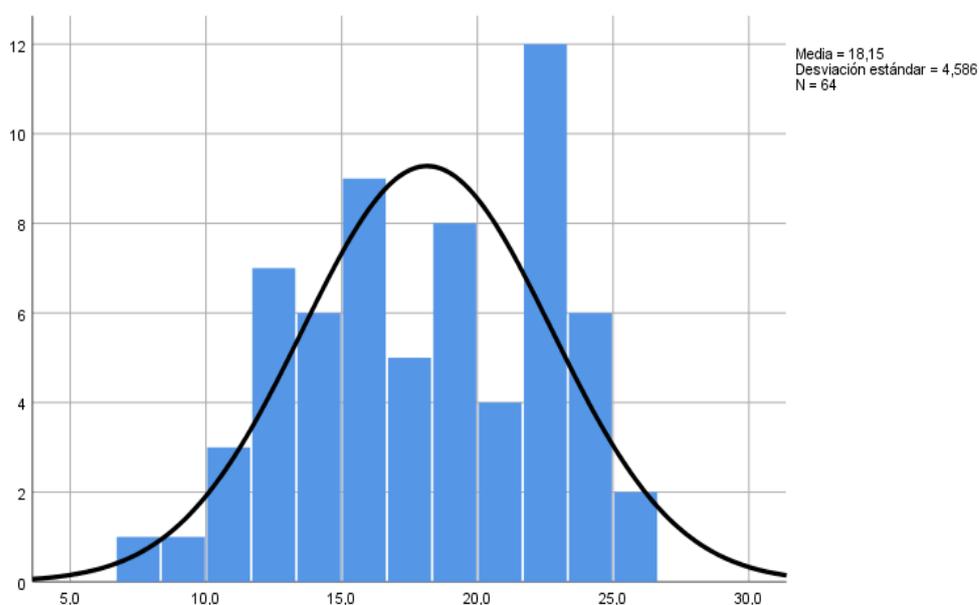


Figura 56: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del fósforo en sangre periférica (mg/dl).

5.1.21 IONES: Fósforo en Líquido Pericárdico (L.P.).

Al realizar el análisis estadístico de la variable fósforo en líquido pericárdico vemos que la media es 16,66 mg/dl, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de fósforo en líquido pericárdico de 17,2 mg/dl, y el rango entre el máximo valor (26 mg/dl) y el mínimo (5,8 mg/dl) es de 20,20 mg/dl.

		Estadístico	Error estándar
Media		16,66	0,75
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	15,17	
	Límite superior	18,15	
Media recortada al 5%		16,75	
Mediana		17,20	
Varianza		29,93	
Desviación Típica		5,47	
Mínimo		5,80	
Máximo		26,00	
Rango		20,20	
Rango intercuartil		9,60	

Tabla 43: análisis estadístico de la variable fósforo en líquido pericárdico (mg/dl).

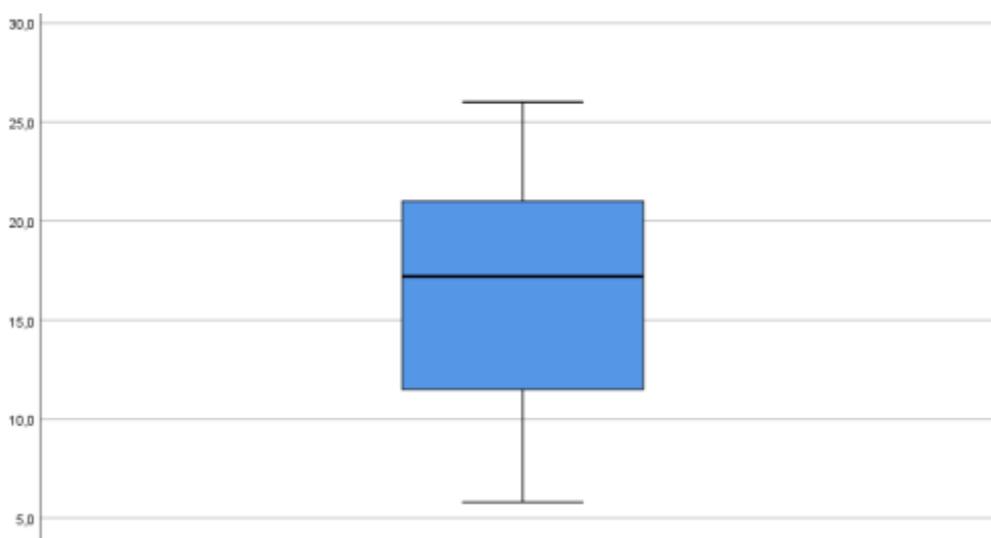


Figura 57: gráfico de caja de fósforo en líquido pericárdico (mg/dl).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Fósforo	0,099	54	0,200*	0,960	54	0,072

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 44: pruebas de normalidad del fósforo en líquido pericárdico (mg/dl).

En la tabla 44 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo, por lo que dicha variable tiene una *tendencia hacia la normalidad*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue una tendencia a la normalidad, se debe de observar una orientación de la mayoría de los datos hacia la normalidad (línea de la figura 58 y curva del histograma de la figura 59) como sucede en este caso.

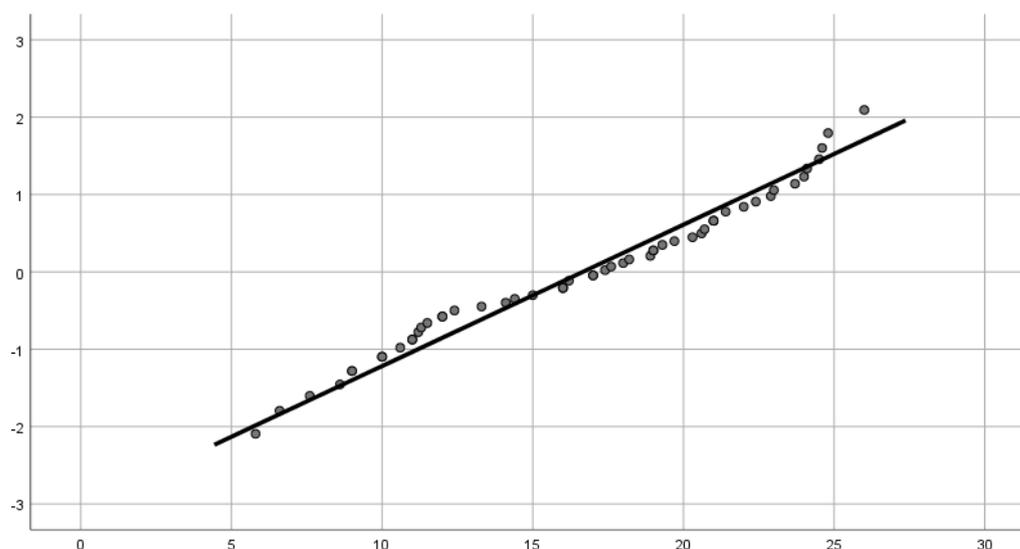


Figura 58: representación gráfica de la tendencia normal del fósforo en líquido pericárdico (mg/dl).

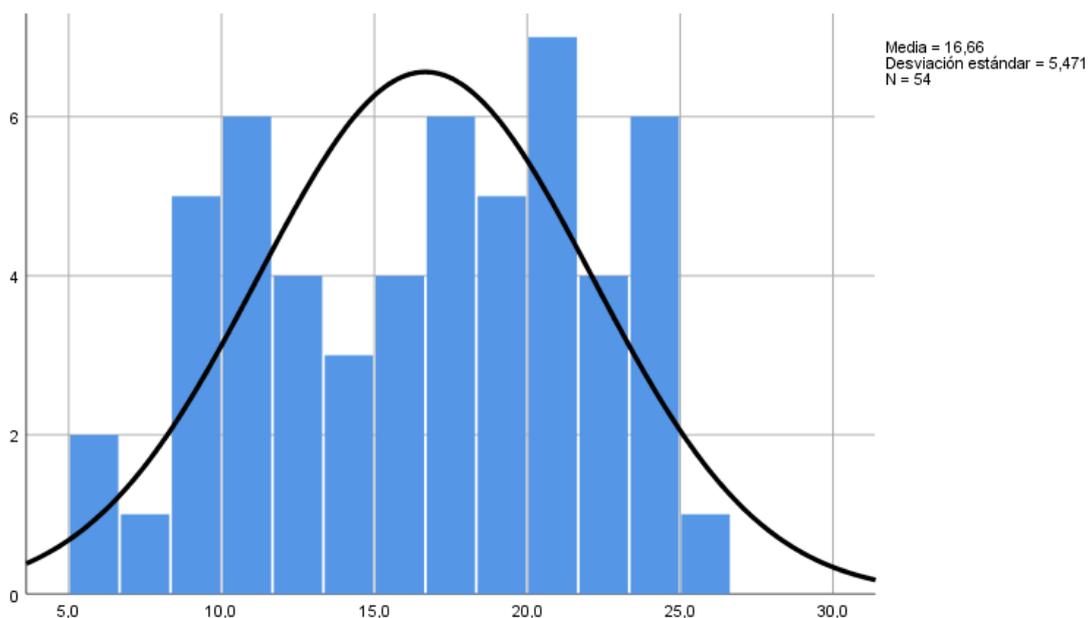


Figura 59: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del fósforo en líquido pericárdico (mg/dl).

5.1.22 Proteína C Reactiva (PCR) en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable PCR en sangre periférica vemos que la media es 30,13 mg/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de PCR en sangre periférica de 3,88 mg/l, y el rango entre el máximo valor (291,74 mg/l) y el mínimo (0,10 mg/l) es de 291,64 mg/l.

	Estadístico	Error estándar
Media	30,13	6,40
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	17,39
	Límite superior	42,86
Media recortada al 5%	20,76	
Mediana	3,88	
Varianza	3315,91	
Desviación Típica	57,59	
Mínimo	0,10	
Máximo	291,74	
Rango	291,64	
Rango intercuartil	26,58	

Tabla 45: análisis estadístico de la variable PCR en sangre periférica (mg/l).

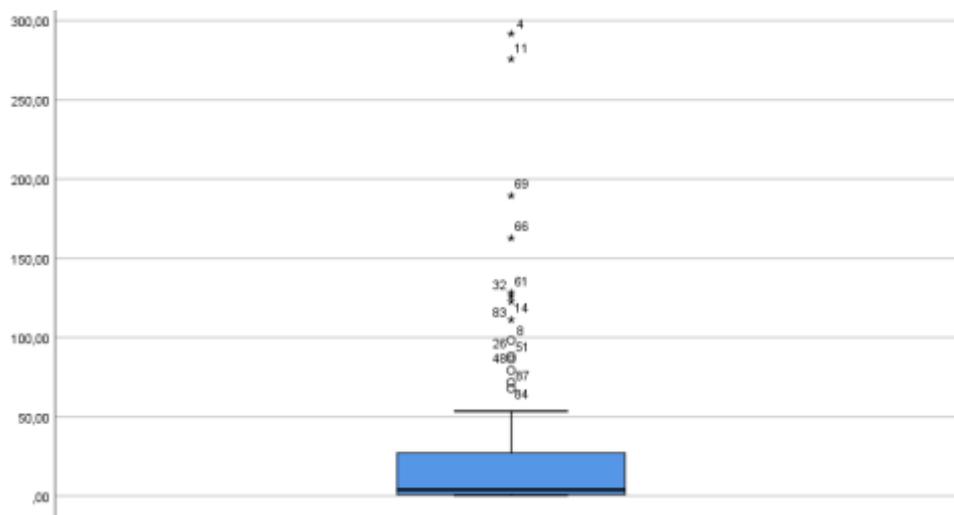


Figura 60: gráfico de caja de PCR en sangre periférica (mg/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
PCR	0,310	81	0,000	0,577	81	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 46: pruebas de normalidad de la PCR en sangre periférica (mg/l).

En la tabla 46 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 61 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 62.

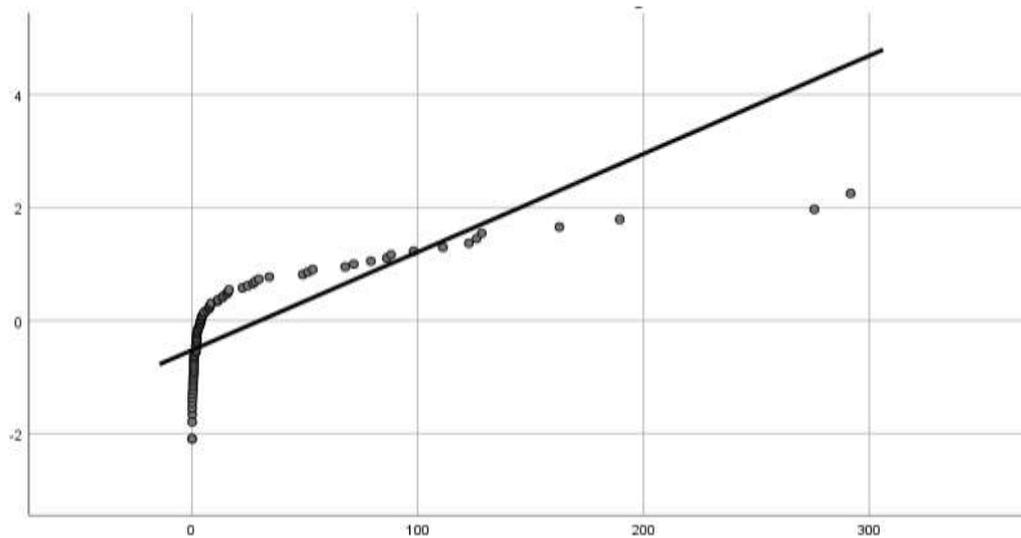


Figura 61: representación gráfica de la tendencia normal de PCR en sangre periférica (mg/l).

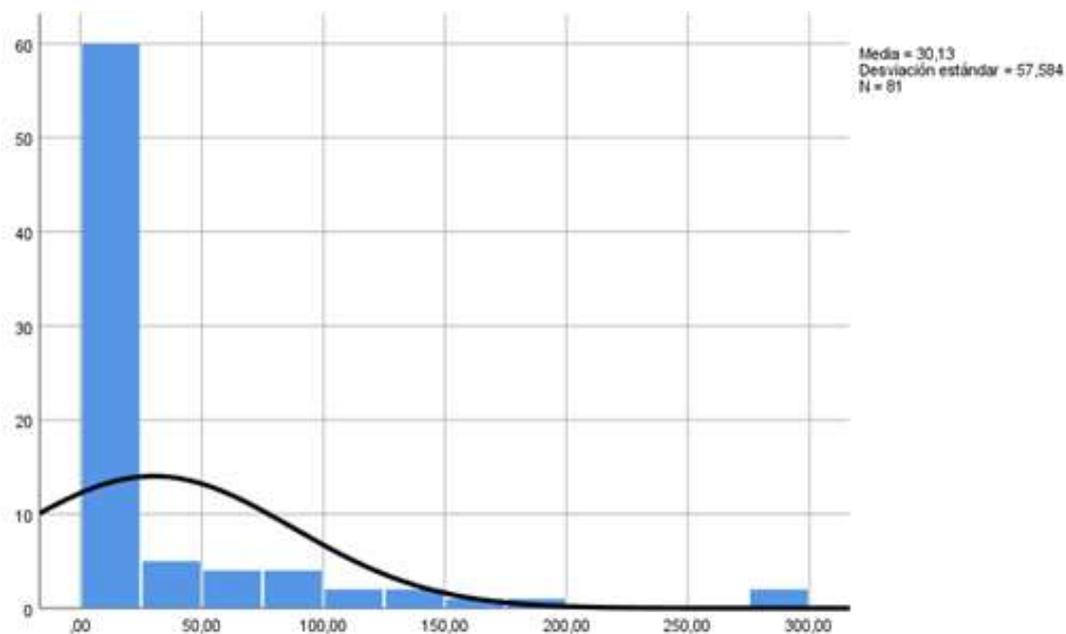


Figura 62: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del PCR en sangre periférica (mg/l).

5.1.23 Proteína C Reactiva (PCR) en líquido pericárdico (L.P.).

Al realizar el análisis estadístico de la variable PCR en líquido pericárdico vemos que la media es 10,96 mg/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de PCR en líquido pericárdico de 1,90 mg/l, y el rango entre el máximo valor (80,58 mg/l) y el mínimo (0,10 mg/l) es de 291,64 mg/l.

	Estadístico	Error estándar
Media	10,96	2,57
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	5,81
	Límite superior	16,11
Media recortada al 5%	8,26	
Mediana	1,90	
Varianza	349,02	
Desviación Típica	18,68	
Mínimo	0,10	
Máximo	80,58	
Rango	80,48	
Rango intercuartil	13,04	

Tabla 47: análisis estadístico de la variable PCR en líquido pericárdico (mg/l).

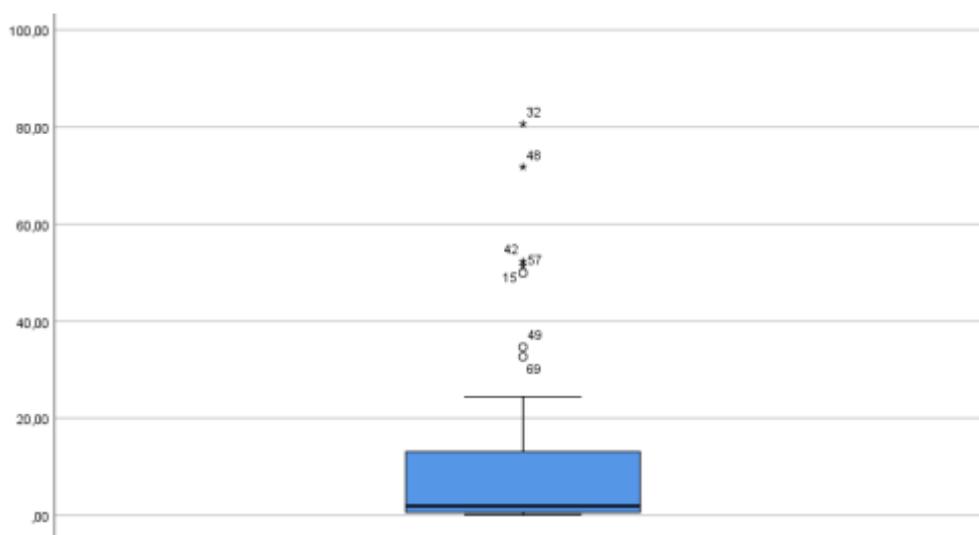


Figura 63: gráfico de caja de PCR en líquido pericárdico (mg/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
PCR	0,289	53	0,000	0,628	53	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 48: pruebas de normalidad de la PCR en líquido pericárdico (mg/l).

En la tabla 48 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 64 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 65.

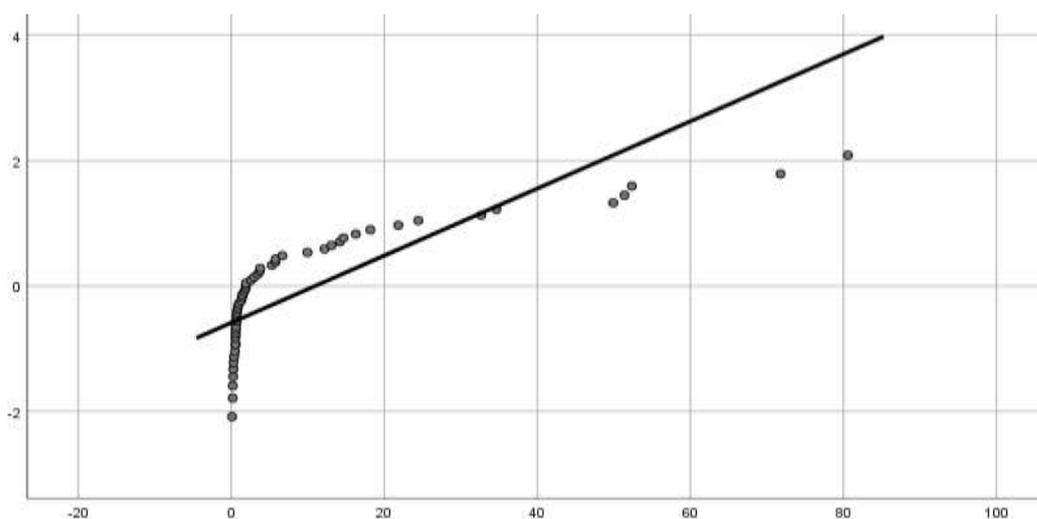


Figura 64: representación gráfica de la tendencia normal de PCR en líquido pericárdico (mg/l).

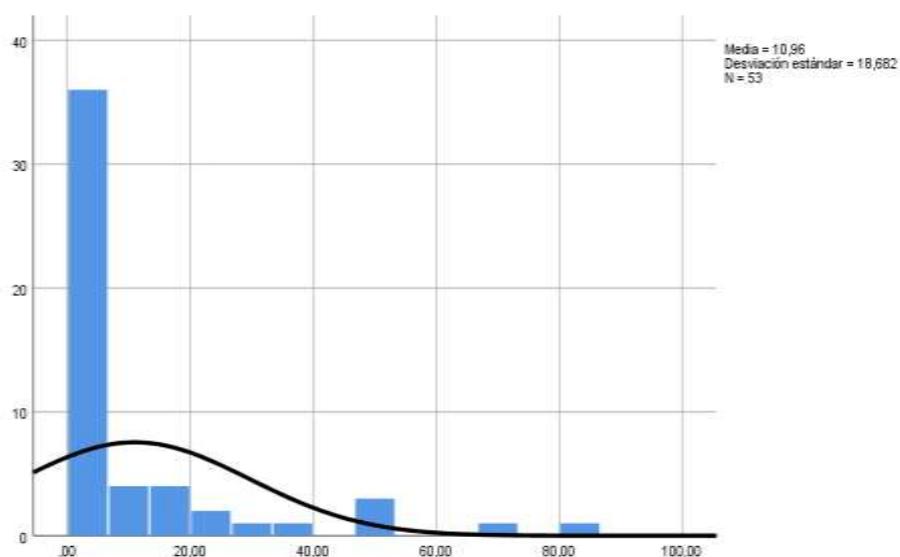


Figura 65: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles del PCR en líquido pericárdico (mg/l).

5.1.24 Urea en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable urea en sangre periférica vemos que la media es 57,94 mg/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de urea en sangre periférica de 46 mg/l, y el rango entre el máximo valor (169 mg/l) y el mínimo (16 mg/l) es de 153 mg/l.

	Estadístico	Error estándar
Media	57,94	3,86
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	50,25
	Límite superior	65,62
Media recortada al 5%	54,69	
Mediana	46,00	
Varianza	1177,47	
Desviación Típica	34,31	
Mínimo	16,00	
Máximo	169,00	
Rango	153,00	
Rango intercuartil	31,00	

Tabla 49: análisis estadístico de la variable urea en sangre periférica (mg/l).

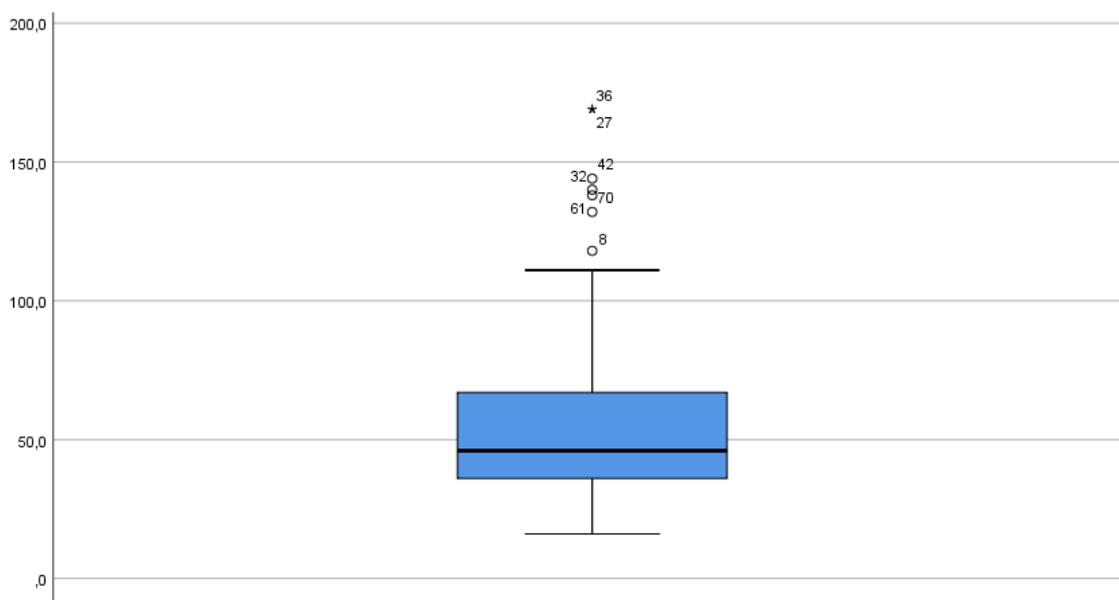


Figura 66: gráfico de caja de urea en sangre periférica (mg/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Urea	0,182	79	0,000	0,829	79	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 50: pruebas de normalidad de la urea en sangre periférica (mg/l).

En la tabla 50 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 67 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 68.

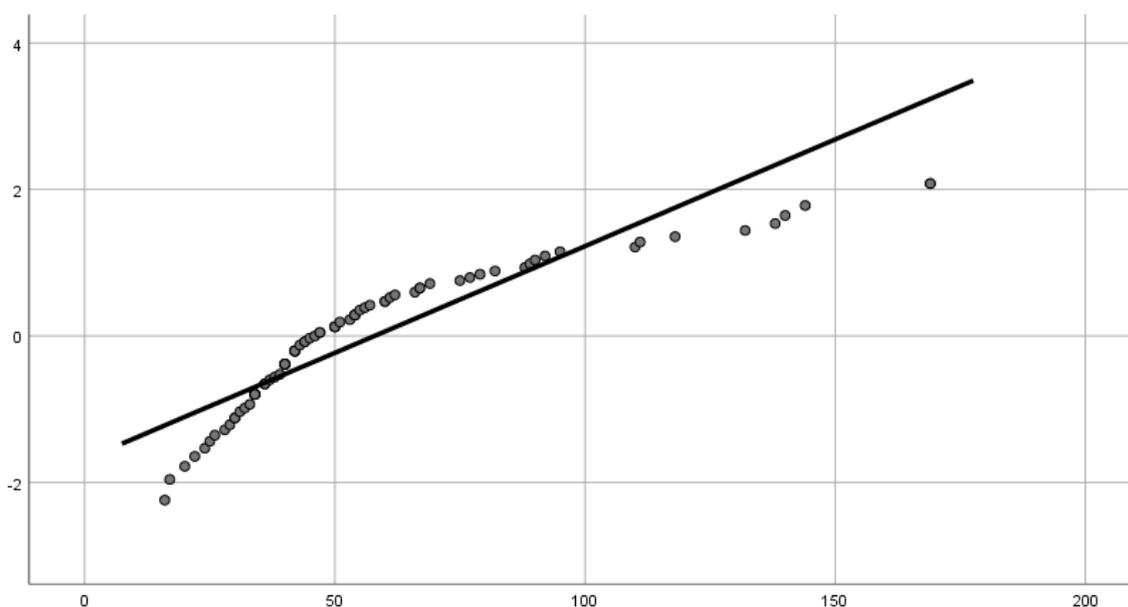


Figura 67: representación gráfica de la tendencia normal de urea en sangre periférica (mg/l).

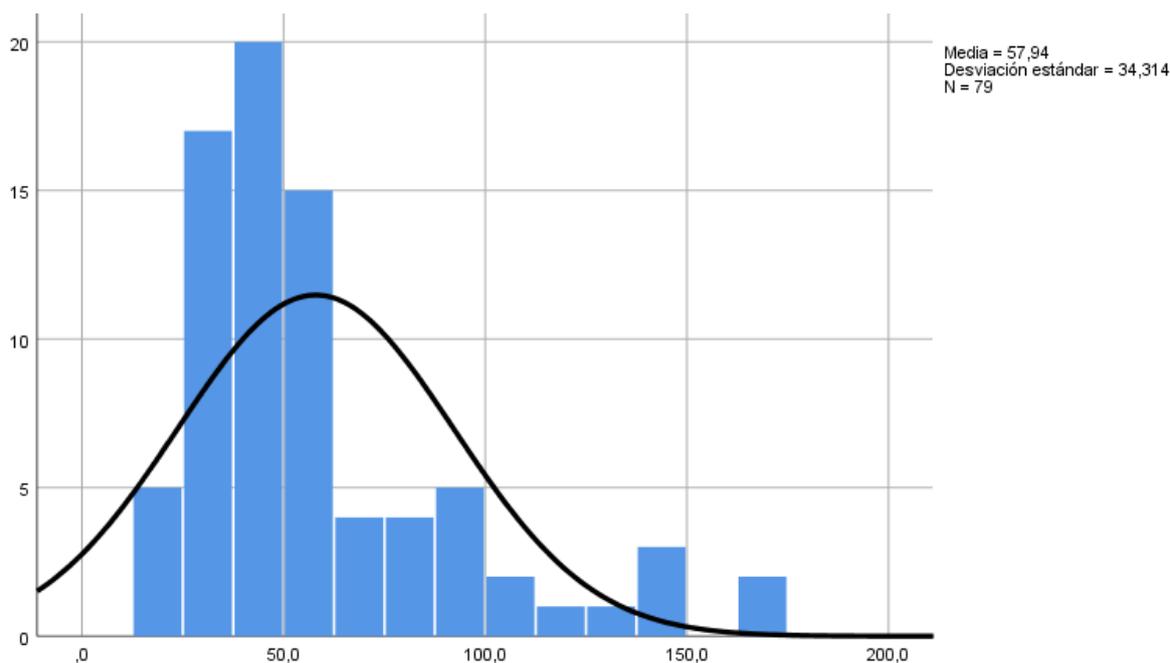


Figura 68: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de urea en sangre periférica (mg/l).

5.1.25 Urea en líquido pericárdico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable urea en líquido pericárdico vemos que la media es 58,70 mg/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de urea en líquido pericárdico de 46 mg/l, y el rango entre el máximo valor (170 mg/l) y el mínimo (12 mg/l) es de 158 mg/l.

	Estadístico	Error estándar
Media	58,70	3,99
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	50,75
	Límite superior	66,64
Media recortada al 5%	55,30	
Mediana	46,00	
Varianza	1258,29	
Desviación Típica	35,47	
Mínimo	12,00	
Máximo	170,00	
Rango	158,00	
Rango intercuartil	29,00	

Tabla 51: análisis estadístico de la variable urea en líquido pericárdico (mg/l).

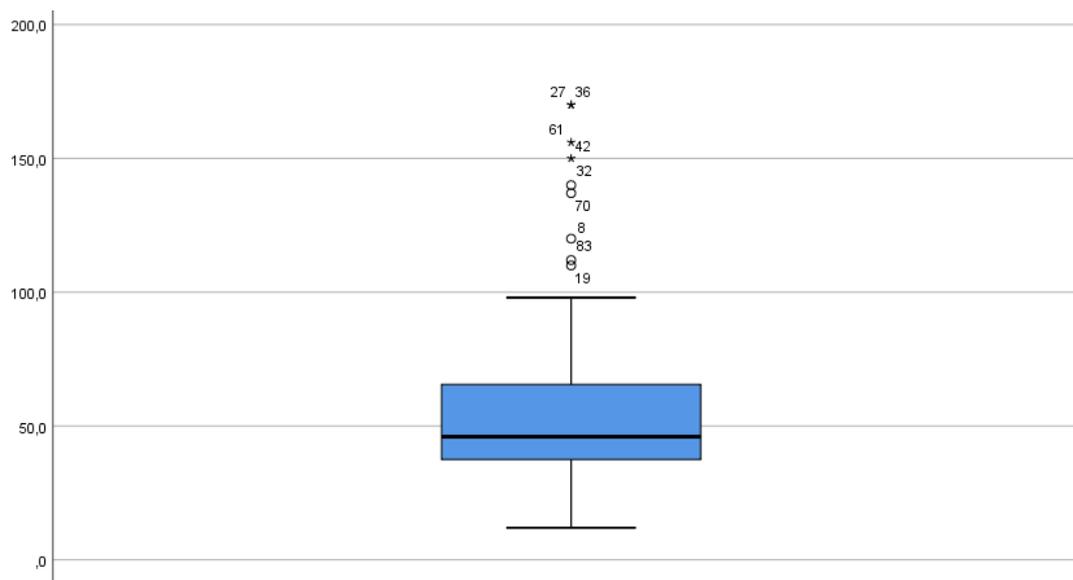


Figura 69: gráfico de caja de urea en L.P. mg/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Urea	0,204	79	0,000	0,826	79	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 52: pruebas de normalidad de la urea en líquido pericárdico (mg/l).

En la tabla 52 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 70 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 71.

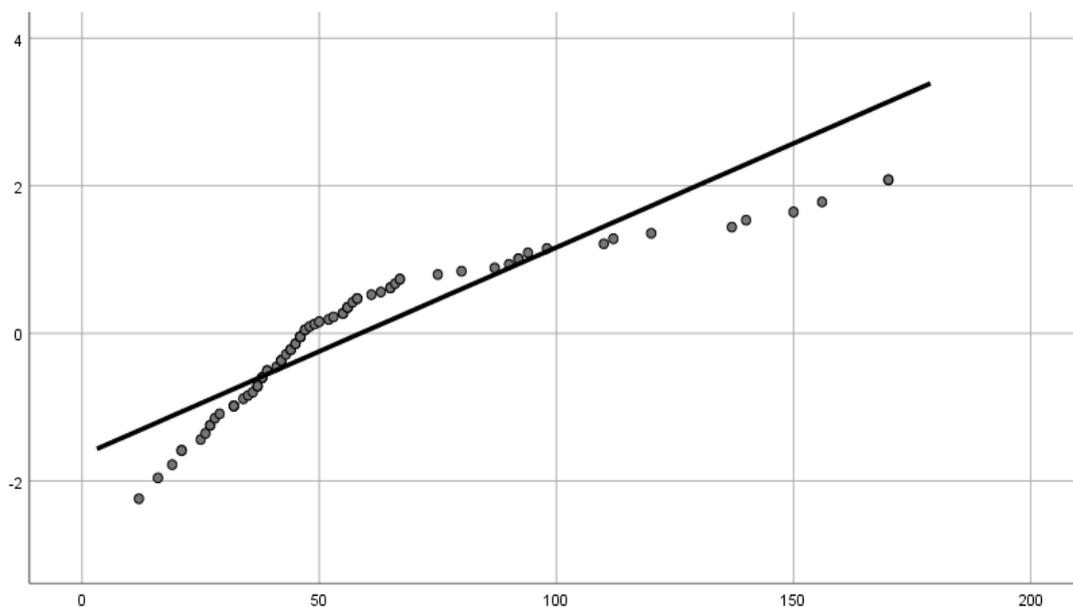


Figura 70: representación gráfica de la tendencia normal de urea en líquido pericárdico (mg/l).

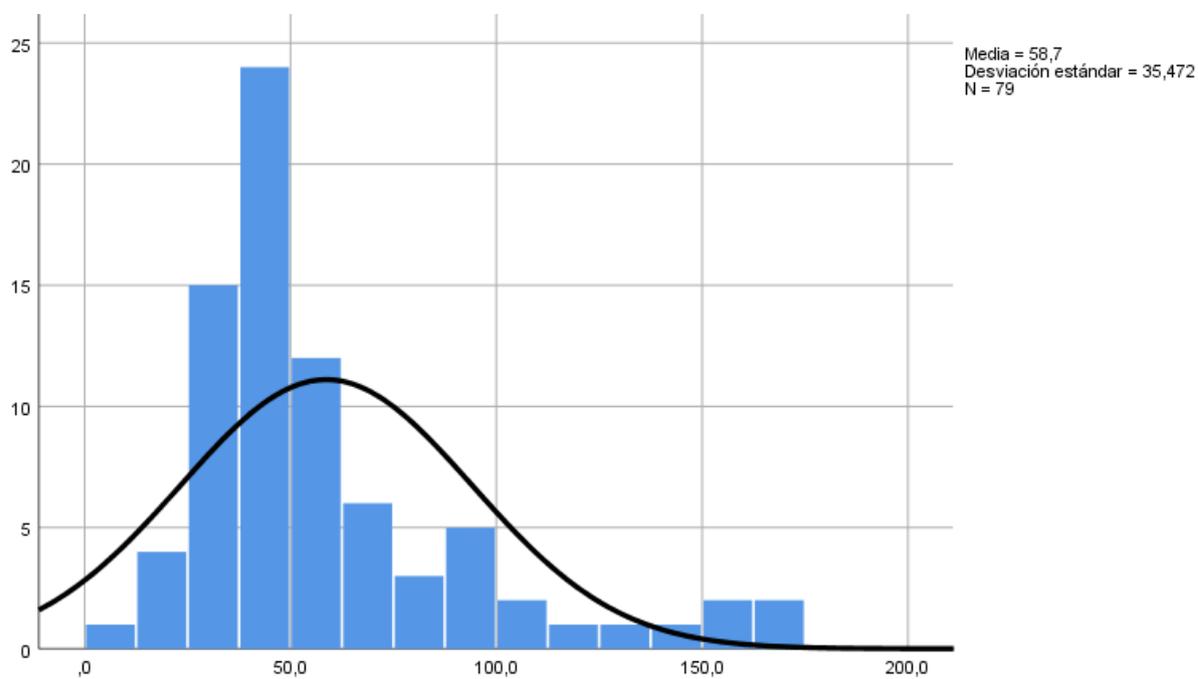


Figura 71: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de urea en líquido pericárdico (mg/l).

5.1.26 Glucosa en sangre periférica (s.p.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable glucosa en sangre periférica vemos que la media es 88,35 mg/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de glucosa en sangre periférica de 46 mg/l, y el rango entre el máximo valor (786 mg/l) y el mínimo (2 mg/l) es de 784 mg/l.

	Estadístico	Error estándar
Media	88,35	15,38
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	57,61
	Límite superior	119,09
Media recortada al 5%	70,89	
Mediana	48,00	
Varianza	14894,68	
Desviación Típica	122,04	
Mínimo	2,00	
Máximo	786,00	
Rango	784,00	
Rango intercuartil	90,00	

Tabla 53: análisis estadístico de la variable glucosa en sangre periférica (mg/l).

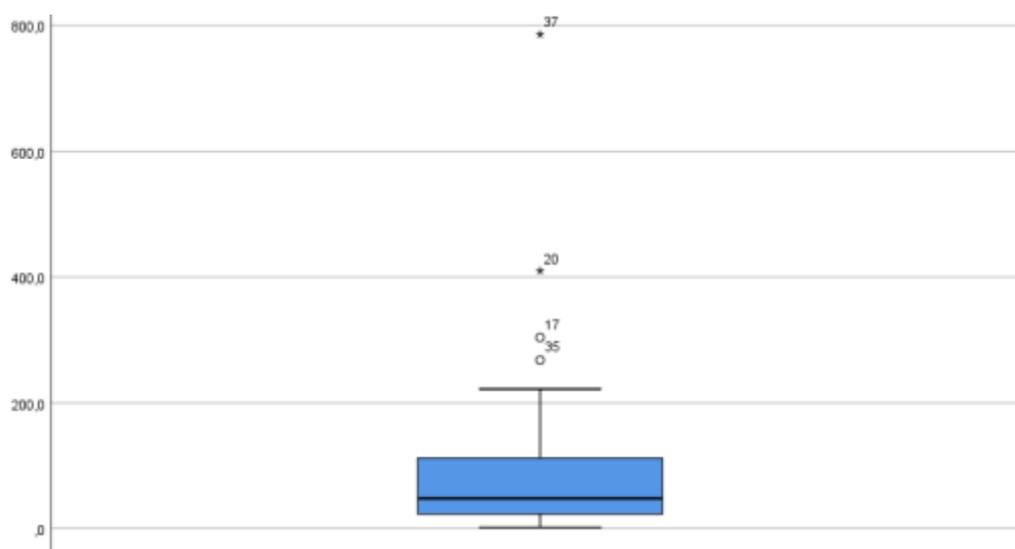


Figura 72: gráfico de caja de glucosa en sangre periférica (mg/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Glucosa	0,240	63	0,000	0,639	63	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 54: pruebas de normalidad de la glucosa en sangre periférica (mg/l).

En la tabla 54 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 73 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 74.

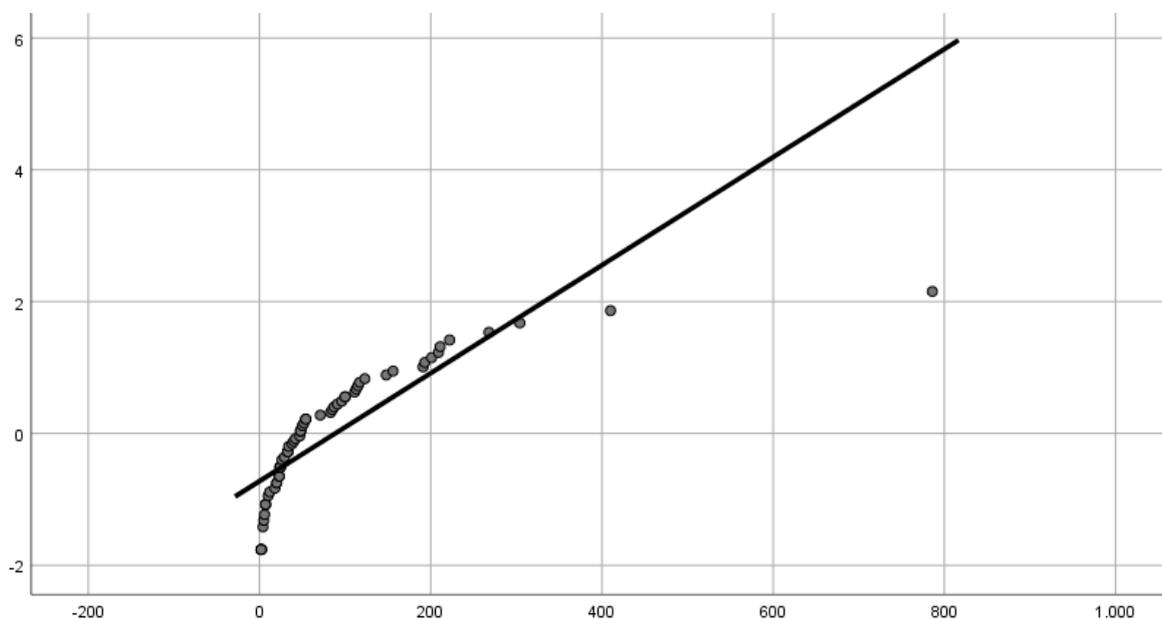


Figura 73: representación gráfica de la tendencia normal de glucosa en sangre periférica (mg/l).

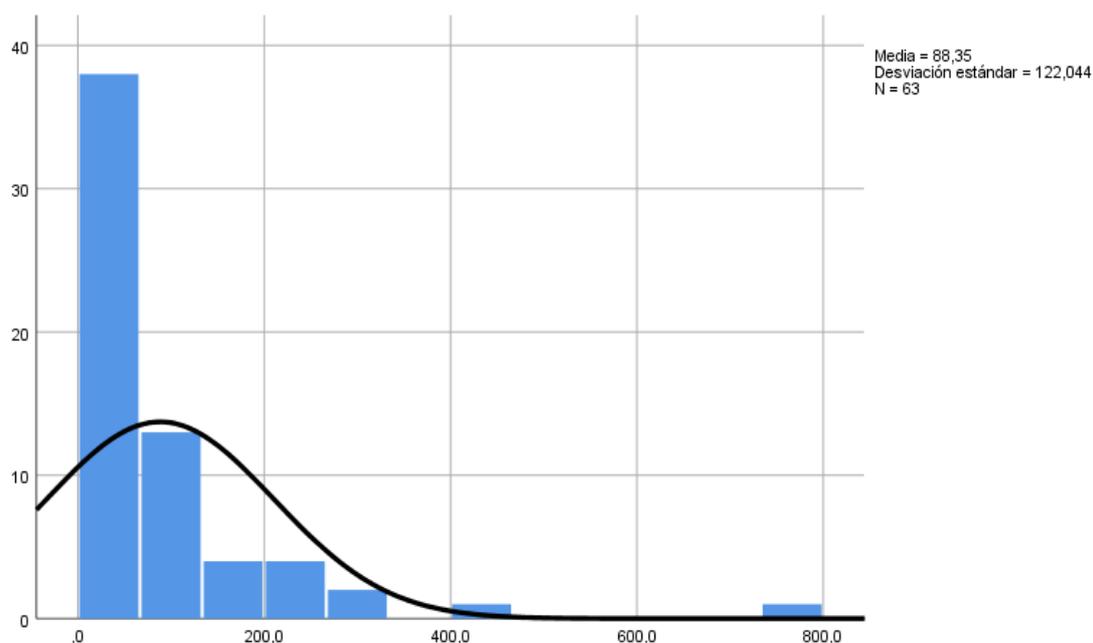


Figura 74: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de glucosa en sangre periférica (mg/l).

5.1.27 Glucosa en líquido pericárdico (L.P.)

Al realizar el análisis estadístico de la variable glucosa en líquido pericárdico vemos que la media es 82,28 mg/l, que la mitad de los sujetos tienen unas cifras de glucosa en líquido pericárdico de 68 mg/l, y el rango entre el máximo valor (289 mg/l) y el mínimo (5 mg/l) es de 284 mg/l.

Media	82,28	8,14
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	65,95
	Límite superior	98,61
Media recortada al 5%	77,54	
Mediana	68,00	
Varianza	3510,44	
Desviación estándar	59,25	
Mínimo	5,00	
Máximo	289,00	
Rango	284,00	
Rango intercuartil	80,00	

Tabla 55: análisis estadístico de la variable glucosa en líquido pericárdico (mg/l).

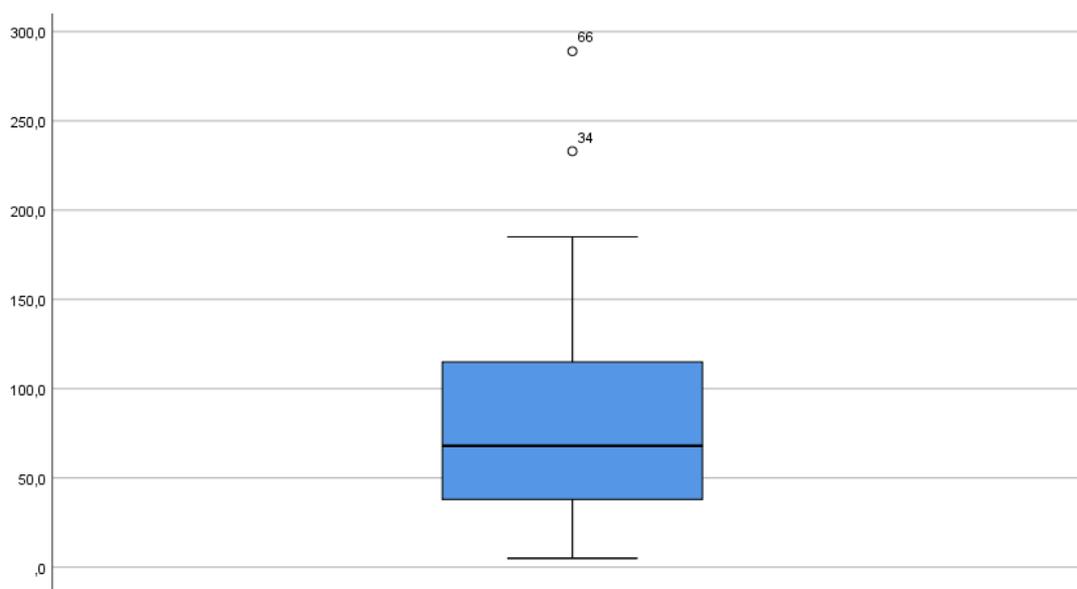


Figura 75: gráfico de caja de glucosa en líquido pericárdico (mg/l).

Se realizó el cálculo de los estimadores centrales que se afectan menos ante la presencia de valores extremos para valorar la simetría.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Glucosa	0,146	53	0,007	0,908	53	0,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 56: pruebas de normalidad de la glucosa en líquido pericárdico (mg/l).

En la tabla 56 se demuestra mediante el test de Kolmogórov-Smirnov que es estadísticamente significativo y, por lo tanto, *no sigue una distribución normal*.

Cuando vamos a comprobar si una distribución sigue la normalidad, se debe de observar que la mayoría de los datos tienen una tendencia hacia la normalidad. En este caso, no se observa dicha tendencia como podemos ver en la línea de la figura 76 ni la curva característica de normalidad en el histograma de la figura 77.

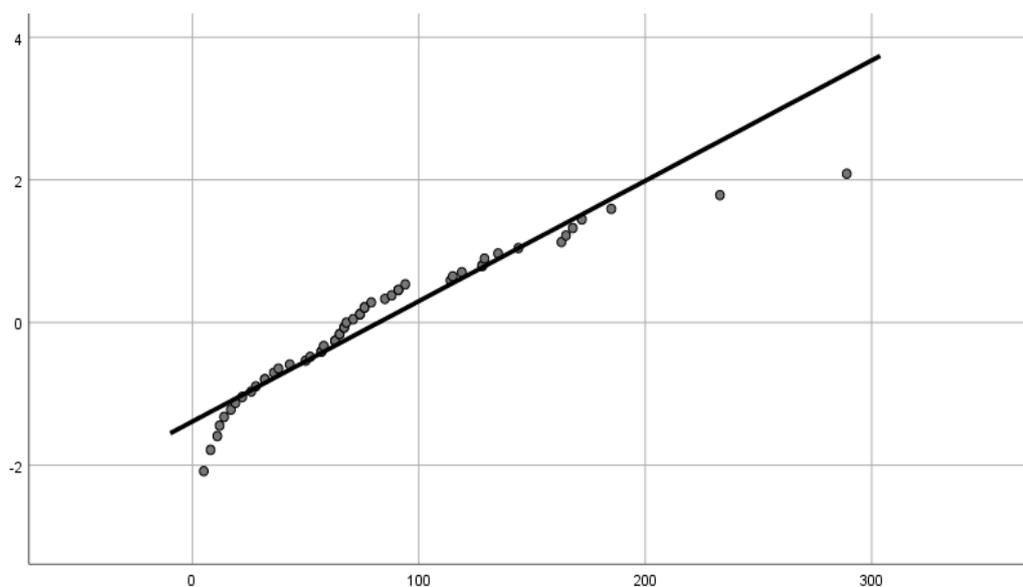


Figura 76: representación gráfica de la tendencia normal de glucosa en líquido pericárdico (mg/l).

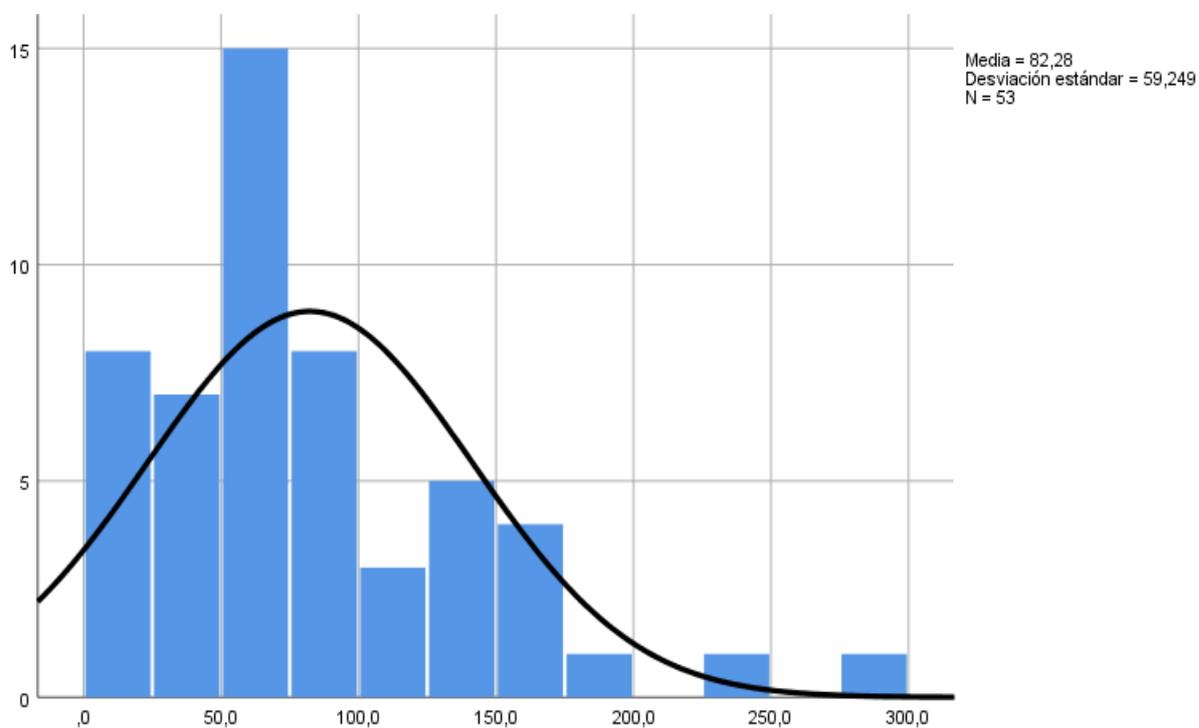


Figura 77: histograma con línea de tendencia de normalidad que representa los niveles de glucosa en líquido pericárdico (mg/l).

5.2 ESTUDIO DE LAS
ASOCIACIONES
ESTADÍSTICAS ENTRE LAS
VARIABLES ESTUDIADAS

5.2.1 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON LA DATA DE LA MUERTE

Tras la comprobación de los diferentes parámetros que tienden a la normalidad, hemos procedido al estudio del intervalo postmortem, el cual como demuestra la figura 72, se observa una tendencia hacia la normalidad.

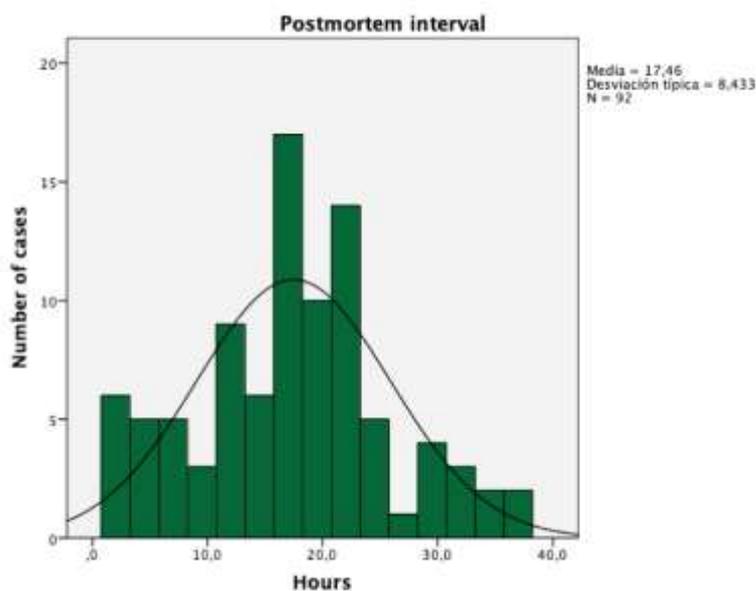


Figura 72: representación gráfica del intervalo postmortem en horas.

Tras este paso, a nosotros lo que nos interesa son aquellas variables que tengan una asociación estadística significativa con la data de la muerte y son los siguientes:

Fósforo:

DATA DE LA MUERTE	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Fósforo en s.p.	0.322	0.009	64
Fósforo en L.P.	0.438	0.001	54

Tabla 57: estudio de asociación entre el fósforo y la data de la muerte en suero.

Como se puede observar en la tabla 57, guarda una asociación significativa positiva en la que con el aumento de la data de la muerte se incrementan los niveles de

Fósforo en suero al ser la correlación de Pearson mayor de 0. Los emparejamientos encontrados entre estas dos variables son un total de 64.

En el líquido pericárdico se observa una asociación más significativa aún entre el aumento de la data de la muerte y el fósforo, demostrando que dicha muestra es más representativa que la vía periférica. Los grados de libertad han sido de 54 y la correlación en este caso es más elevada que en suero.

Cloro:

El parámetro cloro sólo se ha demostrado una asociación significativa (<0.05) con respecto la data de la muerte en el suero. Pero hay que destacar varias cosas, lo primero, que aquí dicha asociación es negativa, es decir, conforme aumenta la data de la muerte disminuye los niveles de cloro en suero y lo segundo, que el grado de libertad o de emparejamientos es mayor (85).

DATA DE LA MUERTE	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Cloro en s.p.	-0.248	0.022	85

Tabla 58: estudio de la asociación entre el cloro y la data de la muerte en suero.

Glucosa:

En este caso, la glucosa se observa una asociación significativa (<0.05) con respecto a la data de la muerte, pero como sucede en el cloro, es negativa, es decir, conforme aumenta la data disminuye los niveles de glucosa en sangre periférica. Sus grados de libertad en este caso son menores (63 casos hemos encontrado).

DATA DE LA MUERTE	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Glucosa en s.p.	-0.290	0.021	63

Tabla 59: estudio de la asociación entre la glucosa y la data de la muerte.

5.2.2 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON LA EDAD

Con respecto a la edad no se ha estudiado las posibles asociaciones con el resto de variables debido a que es una variable que depende de la causa de la muerte y por ello no se estudia.

5.2.3 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON LA TROPONINA I (MARCADORES CARDÍACOS)

En suero nos encontramos que guarda asociación positiva con:

- Protéina C Reactiva en líquido pericárdico
- BNP en suero
- Troponinas en líquido pericárdico

TROPONINAS s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
PCR en L.P.	0.427	0.005	41
Troponinas en L.P.	0.489	0.001	41
BNP en s.p.	0.418	0.001	74

Tabla 60: estudio de las asociaciones estadísticas de las troponinas en s.p.

Como se observa en la tabla 60 se observa dicha asociación positiva con BNP en sangre periférica y en líquido pericárdico con las troponinas y el BNP.

5.2.4 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON EL BNP (MARCADORES CARDÍACOS)

En suero, como se ha comentado antes, guarda una asociación significativa con las troponinas al ser ambos marcadores de daño cardíaco. Pero en líquido pericárdico no guardan ninguna relación con las troponinas (pues los estímulos de síntesis en el pericárdico son diferentes), aunque guarda una asociación significativa positiva con la

PCR en suero al ser un parámetro de reactante de fase aguda como se puede observar en la tabla 61.

BNP L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
PCR en s.p.	0.419	0.004	45

Tabla 61: estudio estadístico de la BNP en L.P.

5.2.5 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON EL COMPLEMENTO C3

Las variables que se asocian con el complemento C3 en sangre periférica son las siguientes:

C3 s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Urea en s.p.	-0.540	0.001	69
Urea en L.P.	-0.506	0.001	69
Complemento C4 en s.p.	0.737	0.001	79
Complemento C4 en L.P.	0.356	0.018	44
Complemento C3 en L.P.	0.490	0.002	38

Tabla 62: estudio de las asociaciones estadísticas del complemento C3 en sangre periférica

Como vemos en la tabla 62 se observa una asociación positiva entre el complemento C3 con respecto a C4 pues ambos actúan conjuntamente para desencadenar la respuesta inmune necesaria ante cualquier daño. También se observa dicha asociación positiva con el complemento C3 en líquido pericárdico por la difusión que se produce. En cambio, se observó una asociación estadística negativa del C3 en sangre periférica con respecto a la urea tanto en sangre periférica como en líquido pericárdico.

C3 L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Fósforo en L.P.	-0.330	0.043	38
Complemento C4 en s.p.	0.337	0.038	38
Complemento C4 en L.P.	0.862	0.001	44
Complemento C3 en s.p.	0.490	0.002	38

Tabla 63: estudio de las asociaciones estadísticas del complemento C3 en L.P.

Como se puede observar en la tabla, el complemento C3 guarda una asociación significativa positiva con el complemento C4 tanto en sangre periférica como en líquido pericárdico (en especial con este último al estar en el mismo compartimento y no tener que sufrir la difusión que conllevaría una pérdida de dicha asociación). Con respecto al fósforo en líquido pericárdico se observan una asociación significativa, pero en este caso es negativa.

5.2.6 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON EL COMPLEMENTO C4

El complemento C4 en sangre periférica guarda una correlación con un total de 6 variables de las cuales se podría agrupar en dos grupos:

- Correlación positiva: C3 en sangre periférica / líquido pericárdico y C4 en líquido pericárdico.
- Correlación negativa: Fósforo en líquido pericárdico y Urea en sangre periférica / líquido pericárdico.

C4 s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Fósforo en L.P.	-0.317	0.034	45
Complemento C3 en s.p.	0.737	0.001	79
Complemento C3 en L.P.	0.337	0.038	38
Complemento C4 en L.P.	0.503	0.001	44
Urea en s.p.	-0.339	0.004	69
Urea en L.P.	-0.343	0.004	69

Tabla 64: estudio de las asociaciones estadísticas del complemento C4 en sangre periférica

En el líquido pericárdico (tabla 65) el complemento C4 se asocia con su activador (complemento C3) de manera positiva como sucede en sangre periférica (observándose que dicha asociación es mayor en caso de estar en la misma localización anatómica). Con respecto al fósforo, sucede lo mismo que en la sangre periférica, relación negativa al tener un gasto de energía ATP.

C4 L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Adrenomedulina L.P.	0.294	0.032	53
Fósforo en L.P.	-0.315	0.037	44
Complemento C3 en s.p.	0.356	0.018	44
Complemento C3 en L.P.	0.862	0.001	44
Complemento C4 en s.p.	0.503	0.001	44

Tabla 65: estudio de las asociaciones estadísticas del complemento C4 en líquido pericárdico

Pero aquí hemos de destacar la asociación positiva que guarda con la adrenomedulina orientándonos que el complemento C4 en líquido pericárdico tienen en común sustancias activadoras en dicha localización (cosa que ninguna otra variable tiene).

5.2.7 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON EL *CORTISOL*

En suero nos encontramos que guarda una asociación significativa positiva con la Urea en líquido pericárdico pues ambos son marcadores de estrés (tabla 66). Y, lógicamente, con el cortisol en líquido pericárdico por difusión guarda una asociación estadística significativa positiva de mayor correlación.

CORTISOL s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Urea en L.P.	0.234	0.045	74
Cortisol en L.P.	0.651	0.001	59

Tabla 66: estudio de las asociaciones estadísticas del Cortisol en sangre periférica

En el líquido pericárdico, además de estar asociado por difusión con el cortisol de sangre periférica, también guarda una asociación significativa con diferentes parámetros:

CORTISOL L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Cloro en s.p.	-0.325	0.014	57
Cloro en L.P.	-0.272	0.041	57
Urea en s.p.	0.267	0.043	58
Urea en L.P.	0.270	0.039	59

Tabla 67: estudio de las asociaciones estadísticas del Cortisol en líquido pericárdico.

En el caso del cloro dicha asociación es negativa en ambos compartimentos, por lo que los niveles de cloro disminuyen cuando aumentan los de cortisol y viceversa. Con respecto a la Urea dicha asociación es positiva.

5.2.8 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON LA ADRENOMEDULINA

En sangre periférica se ha demostrado una asociación significativa positiva con el Cortisol en suero con un elevado grado de libertad (N=82).

ADM s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Cortisol en s.p.	0.249	0.024	82

Tabla 68: estudio de la asociación estadística de la adrenomedulina en sangre periférica

En cambio, nos encontramos en líquido pericárdico una asociación estadísticamente positiva con el sodio en LP y el complemento C4. En el caso del sodio (N=59), los grados de libertad son mayores que con el complemento (N=53).

ADM L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Sodio en L.P.	0.289	0.026	59
Complemento C4 en L.P.	0.294	0.032	53

Tabla 69: estudio de las asociaciones estadísticas de la adrenomedulina en líquido pericárdico.

5.2.9 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON EL SODIO

El sodio en sangre periférica guarda una asociación estadística positiva con el fósforo a dicho nivel y con la PCR en el líquido pericárdico (también con el sodio en líquido pericárdico debido a la difusión circulatoria).

SODIO s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Sodio en L.P.	0.800	0.001	83
Fósforo en s.p.	0.354	0.006	60
PCR en L.P.	0.296	0.035	51

Tabla 68: estudio de las asociaciones estadísticas del sodio en sangre periférica

SODIO L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Sodio en s.p.	0.800	0.001	83
Fósforo en s.p.	0.387	0.002	59
Adrenomedulina en L.P.	0.289	0.026	59

Tabla 69: estudio de las asociaciones estadística del sodio en líquido pericárdico.

En el pericárdico guarda la misma asociación estadísticamente positiva con el sodio en otra localización anatómica, con el fósforo en sangre periférica y con la adrenomedulina en líquido pericárdico.

5.2.10 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON EL FÓSFORO

El fósforo en sangre periférica guarda asociaciones estadísticas positivas con las siguientes variables:

FÓSFORO s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Sodio en s.p.	0.354	0.006	60
Sodio en L.P.	0.387	0.002	59
Fósforo en L.P.	0.495	0.001	41

Tabla 70: estudio de las asociaciones estadísticas del fósforo en sangre periférica

En el líquido pericárdico, el fósforo guarda relaciones con muchas más variables. Con respecto al complemento (tanto C3 como C4) se emplea como gasto energético (ATP) por lo que al aumentar uno disminuye el otro (asociación estadística negativa). En caso contrario nos encontramos con asociación estadística positiva con la Urea en ambas localizaciones anatómicas (sangre periférica y líquido pericárdico).

FÓSFORO L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Urea en s.p.	0.286	0.038	53
Urea en L.P.	0.328	0.015	54
Fósforo en s.p.	0.495	0.001	41
Complemento C3 en L.P.	-0.330	0.043	38
Complemento C4 en s.p.	-0.317	0.034	45
Complemento C4 en L.P.	-0.315	0.037	44

Tabla 71: estudio de las asociaciones estadísticas del fósforo en el líquido pericárdico.

Destacar que el fósforo es de los pocos elementos analíticos que *guarda relación con la data de la muerte.*

5.2.11 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON EL *CLORO*

A la hora de realizar el estudio de asociaciones estadística del cloro en sangre periférica nos encontramos que guarda asociación estadística positiva en caso del cloro en líquido pericárdico y negativa con el cortisol en líquido pericárdico (tabla 72).

CLORO s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Cloro en L.P.	0.752	0.001	85
Cortisol en L.P.	-0.325	0.014	57

Tabla 72: Estudio de las asociaciones estadísticas del cloro en sangre periférica.

Destacar que el cloro en sangre periférica es de los pocos elementos analíticos que guarda una asociación estadística negativa con respecto a la data de la muerte.

En líquido pericárdico el cloro guarda una asociación estadística positiva con el cloro en sangre periférica, mientras que con el resto de analitos guarda una asociación estadística negativa (cortisol en líquido pericárdico, fósforo en líquido pericárdico. y glucosa en sangre periférica).

CLORO L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Cloro en s.p.	0.752	0.001	85
Cortisol en L.P.	-0.272	0.041	57
Fósforo en L.P.	-0.313	0.026	49
Glucosa en s.p.	-0.379	0.003	59

Tabla 73: estudio de las asociaciones estadísticas del cloro en líquido pericárdico.

5.2.12 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA
CON LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

La proteína C reactiva (PCR) en sangre periférica guarda una asociación estadística significativa con los siguientes parámetros:

PCR s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
PCR en L.P.	0.580	0.001	45
BNP en L.P.	0.419	0.004	45

Tabla 74: estudio de las asociaciones estadísticas de la PCR en sangre periférica.

En el líquido pericárdico nos encontramos con una asociación estadísticamente significativa positiva en líquido pericárdico con el sodio, la urea, las troponinas y la PCR. Y también guarda dicha asociación estadística positiva con la urea en líquido pericárdico. En cambio, dispone de una asociación estadística negativa con la glucosa en líquido pericárdico (tabla 75).

PCR L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Sodio en s.p.	0.296	0.035	51
Glucosa en L.P.	-0.300	0.048	44
Urea en s.p.	0.450	0.001	48
Urea en L.P.	0.430	0.002	48
Troponinas en s.p.	0.427	0.005	41
PCR en s.p.	0.580	0.001	45

Tabla 75: estudio de las asociaciones estadísticas de la PCR en líquido pericárdico.

5.2.13 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON LA *GLUCOSA*

La glucosa en sangre periférica guarda una asociación estadística positiva con respecto a la glucosa en líquido pericárdico y negativa con el cloro en líquido pericárdico (tabla 76).

GLUCOSA s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Cloro en L.P.	-0.379	0.003	59
Glucosa en L.P.	0.422	0.009	37

Tabla 76: estudio de las asociaciones estadísticas de la glucosa en sangre periférica

La glucosa en líquido pericárdico dispone una asociación estadística positiva con la glucosa en sangre periférica y negativa con la PCR en líquido pericárdico (tabla 77).

GLUCOSA L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Glucosa en s.p.	0.422	0.009	37
PCR en L.P.	-0.300	0.048	44

Tabla 77: estudio de las asociaciones estadísticas de la glucosa en líquido pericárdico.

5.2.14 VARIABLES QUE GUARDAN UNA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA CON LA *UREA*

La urea en sangre periférica guarda asociación estadística significativa positiva con la urea en líquido pericárdico., PCR en líquido pericárdico y cortisol en líquido pericárdico. En cambio, dispone de una asociación estadística negativa con el complemento C3 y C4 en sangre periférica (tabla 78).

UREA s.p.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Urea en L.P.	0.961	0.001	78
Complemento C3 en s.p.	-0.540	0.001	69
Complemento C4 en s.p.	-0.339	0.004	69
PCR en L.P.	0.450	0.001	48
Cortisol en L.P.	0.267	0.043	58

Tabla 78: estudio de asociaciones estadísticas de la urea en sangre periférica

En líquido pericárdico la urea guarda las siguientes asociaciones estadísticas positivas en sangre periférica con la urea y cortisol, y en líquido pericárdico. con el fósforo, PCR y el cortisol. En cambio, dispone de una asociación estadística negativa la urea en líquido pericárdico con el complemento C3-C4 en sangre periférica.

UREA L.P.	Correlación de Pearson	Significación (bilateral)	N
Fósforo en L.P.	0.328	0.015	54
Urea en s.p.	0.961	0.001	78
Complemento C3 en s.p.	-0.506	0.001	69
Complemento C4 en s.p.	-0.343	0.004	69
PCR en L.P.	0.430	0.002	48
Cortisol en s.p.	0.234	0.045	74
Cortisol en L.P.	0.270	0.039	59

Tabla 79: estudio de las asociaciones estadísticas de la urea en líquido pericárdico.

5.3 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DIFERENTES CAUSAS DE MUERTE

5.3.1 ESTUDIO DE LA VARIABLE EDAD

Al realizar el estudio estadístico de las medias de edad con respecto al sexo vimos que no había diferencias significativas entre mujeres-hombres y que la media de edad fue de 62 años en las mujeres y 77 años en los varones.

EDAD	Sexo	N	Media	Desviación estándar
	V	77	56	15,67
	M	15	62	11,82

Tabla 80: medias de edades en función del sexo

EDAD	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	3,52	0,064	-1,43	90	0,155	-6,13	4,27	-14,61	2,36
No se asumen varianzas iguales			-1,73	24,69	0,096	-6,13	3,54	-13,41	1,16

Tabla 81: estudio de diferencias estadísticas entre el sexo con respecto a la edad

En el estudio estadístico sobre la asociación estadística con respecto a las diferentes causas de la muerte hemos encontrado que *hay diferencias significativas* entre ellas.

EDAD	TRAUMA	IAM	ASF-VIOL	OTRAS	INTOX
Media	58	62	51	56	49
Error Estándar	4	2	4	3	6
Desviación Estándar	19	12	17	12	15
Intervalo de Confianza	49-67	57-66	43-60	51-62	35-63

Tabla 82: estudio estadístico de la edad con las diferentes causas de muerte.

Al realizar una representación gráfica mediante el diagrama de cajas se observa que no hay grandes varianzas de edad entre las diferentes causas de muerte (Figura 73).

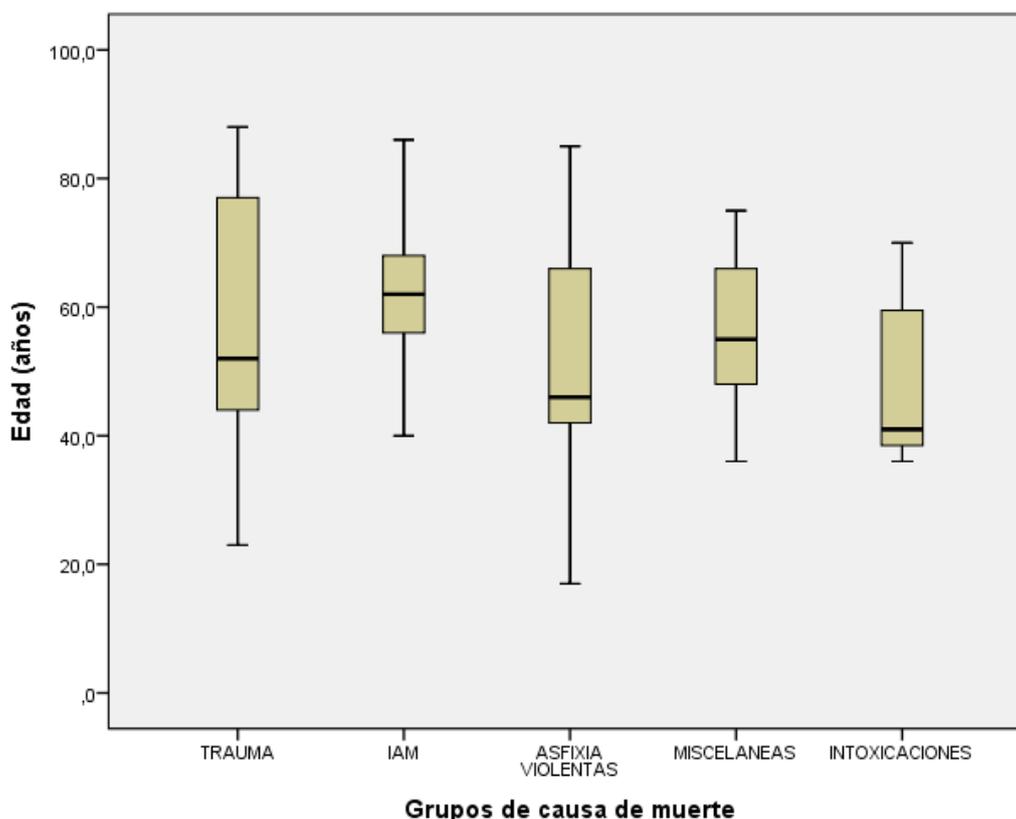


Figura 73: diagrama de cajas que representa la edad con respecto a nuestras 5 causas de muerte.

Se realizó la prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes, donde se observó que había varianzas entre las diferentes causas de muerte con respecto a la edad y por ello se rechazó la hipótesis nula (Tabla 83).

Resumen de prueba de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Edad años es la misma entre las categorías de CausaGrupVAR00002.	Prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes	29,000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,05.

Tabla 83: prueba de Kruskal-Wallis no significativa para causas de la muerte con respecto a la edad.

5.3.2 ESTUDIO DE LA VARIABLE DATA DE LA MUERTE

Con respecto a la data, *no se ha observado diferencias significativas* con las diferentes causas de la muerte y debido a ello se retiene la hipótesis nula (Tabla 84).

Resumen de prueba de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Data es la misma entre las categorías de CausAgrupVAR00002.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	289,000	Retener la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,0

Tabla 84: contraste de hipótesis Kruskal-Wallis entre la data y las diferentes causas de muerte.

5.3.3 ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS ENTRE LAS MUERTES POR TRAUMATISMO E I.A.M.

Hemos realizado un estudio para ver la relación que guarda las diferentes causas de muerte con respecto a los resultados de los diferentes parámetros analizados. En este primer caso se estudian los diferentes parámetros de las muertes por traumatismo y las de I.A.M. en sangre periférica. (Tabla 85) y en líquido pericárdico (Tabla 86).

TRAUMATISMO				
I.A.M.		N	Rango promedio	Suma de rangos
Data	Trauma	21	26,43	555,00
	I.A.M	26	22,04	573,00
	Total	47		
Complemento C3 en s.p. (mg/dl)	Trauma	20	15,53	310,50
	I.A.M	22	26,93	592,50
	Total	42		
Complemento C3 en L.P.	Trauma	12	9,50	114,00
	I.A.M	15	17,60	264,00

(mg/dl)	Total	27		
Complemento C4 en s.p.	Trauma	20	17,20	344,00
	I.A.M	22	25,41	559,00
(mg/dl)	Total	42		
Complemento C4 en L.P.	Trauma	13	11,77	153,00
	I.A.M	17	18,35	312,00
(mg/dl)	Total	30		
PCR en s.p.	Trauma	20	22,83	456,50
	I.A.M	22	20,30	446,50
(mg/L)	Total	42		
PCR en L.P.	Trauma	13	14,62	190,00
	I.A.M	17	16,18	275,00
(mg/L)	Total	30		
BNP en s.p.	Trauma	19	23,08	438,50
	I.A.M	22	19,20	422,50
(pg/ml)	Total	41		
BNP en L.P.	Trauma	15	16,73	251,00
	I.A.M	16	15,31	245,00
(pg/ml)	Total	31		
Troponinas en s.p.	Trauma	18	18,06	325,00
	I.A.M	22	22,50	495,00
(pg/ml)	Total	40		
Troponinas en L.P.	Trauma	16	12,44	199,00
	I.A.M	21	24,00	504,00
(pg/ml)	Total	37		
Cortisol en s.p.	Trauma	20	21,25	425,00
	I.A.M	22	21,73	478,00
(µg/dl)	Total	42		
Cortisol en L.P.	Trauma	16	16,78	268,50
	I.A.M	20	19,88	397,50
(µg/dl)	Total	36		

Tabla 85: comparación de medias independientes de las muertes por traumatismo e I.A.M. en sangre periférica y en líquido pericárdico.

Del estudio de significación de los diferentes parámetros entre la causa de muerte por traumatismo e IAM se encontró diferencias significativas entre los siguientes:

Traumatismo & IAM	U de Mann-Whitney	Significación Bilateral
C3 en s.p.	100.5	0.003
C3 en L.P.	36	0.008
C4 en s.p.	134	0.030
C4 en L.P.	62	0.042
Tropos en L.P.	63	0.001

Tabla 86: estudio de significación estadística (<0.05) mediante prueba T para igualdad de medias.

5.3.4 ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS ENTRE LAS MUERTES POR TRAUMATISMO Y ASFIXIA-VIOLENCIA

A continuación, se demuestra el estudio estadístico comparativo de medias entre las muertes por traumatismo y asfixia-violencia, por si hay algún parámetro que guarde diferencias significativas entre ambas causas (Tabla 88).

TRAUMATISMO ASFIXIA-VIOLEN		N	Rango promedio	Suma de rangos
Data	Traumatismo	20	17,00	340,00
	Asfixia-Violentas	17	21,35	363,00
	Total	37		
Complemento C3 en s.p. (mg/dl)	Traumatismo	19	12,82	243,50
	Asfixia-Violentas	13	21,88	284,50
	Total	32		
Complemento C3 en L.P. (mg/dl)	Traumatismo	12	8,63	103,50
	Asfixia-Violentas	8	13,31	106,50
	Total	20		
Complemento C4 en s.p. (mg/dl)	Traumatismo	19	12,74	242,00
	Asfixia-Violentas	13	22,00	286,00
	Total	32		
Complemento C4 en L.P.	Traumatismo	12	9,17	110,00

(mg/dl)	Asfixia-Violentas	10	14,30	143,00
	Total	22		
PCR en s.p. (mg/L)	Traumatismo	19	18,00	342,00
	Asfixia-Violentas	13	14,31	186,00
	Total	32		
PCR en L.P. (mg/L)	Traumatismo	12	12,50	150,00
	Asfixia-Violentas	10	10,30	103,00
	Total	22		
BNP en s.p. (pg/ml)	Traumatismo	18	20,19	363,50
	Asfixia-Violentas	15	13,17	197,50
	Total	33		
BNP en L.P. (pg/ml)	Traumatismo	14	14,93	209,00
	Asfixia-Violentas	10	9,10	91,00
	Total	24		
Troponinas en s.p. (pg/ml)	Traumatismo	17	17,88	304,00
	Asfixia-Violentas	13	12,38	161,00
	Total	30		
Troponinas en L.P. (pg/ml)	Traumatismo	15	13,07	196,00
	Asfixia-Violentas	10	12,90	129,00
	Total	25		
Cortisol en s.p. (μ g/dl)	Traumatismo	19	16,95	322,00
	Asfixia-Violentas	14	17,07	239,00
	Total	33		
Cortisol en L.P. (μ g/dl)	Traumatismo	15	13,10	196,50
	Asfixia-Violentas	12	15,13	181,50
	Total	27		

Tabla 88: comparación de parámetros entre muertes Traumáticas y Asfixia-Violencia.

Del estudio de todos estos parámetros entre las dos variables hemos encontrado que hay diferencias significativas entre los siguientes:

Traumatismo & IAM	U de Mann-Whitney	Significación Bilateral
BNP en s.p.	77.5	0.037
BNP en L.P.	36	0.046

Tabla 89: estudio de significación estadística (<0.05) mediante prueba T para igualdad de medias.

5.3.5 ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS ENTRE LAS MUERTES POR I.A.M. Y ASFIXIA-VIOLENTAS.

En la tabla 90 se demuestra el estudio comparativo de medias entre los diferentes parámetros de las causas de muerte por I.A.M. y las muertes por asfixia-violentas.

I.A.M. ASFIXIA-VIOLEN		N	Rango promedio	Suma de rangos
Data	I.A.M.	26	19,12	497,00
	Asfixia-Violenta	17	26,41	449,00
	Total	43		
Complemento C3 en s.p. (mg/dl)	I.A.M.	22	18,18	400,00
	Asfixia-Violenta	13	17,69	230,00
	Total	35		
Complemento C3 en L.P. (mg/dl)	I.A.M.	15	12,27	184,00
	Asfixia-Violenta	8	11,50	92,00
	Total	23		
Complemento C4 en s.p. (mg/dl)	I.A.M.	22	16,75	368,50
	Asfixia-Violenta	13	20,12	261,50
	Total	35		
Complemento C4 en L.P. (mg/dl)	I.A.M.	17	13,65	232,00
	Asfixia-Violenta	10	14,60	146,00
	Total	27		
PCR en s.p. (mg/L)	I.A.M.	22	21,23	467,00
	Asfixia-Violenta	13	12,54	163,00
	Total	35		
PCR en L.P.	I.A.M.	17	15,94	271,00

(mg/L)	Asfixia-Violenta	10	10,70	107,00
	Total	27		
BNP en s.p. (pg/ml)	I.A.M.	22	20,48	450,50
	Asfixia-Violenta	15	16,83	252,50
	Total	37		
BNP en L.P. (pg/ml)	I.A.M.	16	15,81	253,00
	Asfixia-Violenta	10	9,80	98,00
	Total	26		
Troponinas en s.p. (pg/ml)	I.A.M.	22	21,18	466,00
	Asfixia-Violenta	13	12,62	164,00
	Total	35		
Troponinas en L.P. (pg/ml)	I.A.M.	21	18,90	397,00
	Asfixia-Violenta	10	9,90	99,00
	Total	31		
Cortisol en s.p. (µg/dl)	I.A.M.	22	19,41	427,00
	Asfixia-Violenta	14	17,07	239,00
	Total	36		
Cortisol en L.P. (µg/dl)	I.A.M.	20	16,83	336,50
	Asfixia-Violenta	12	15,96	191,50
	Total	32		

Tabla 90: comparación de parámetros entre muertes I.A.M. y Asfixia-Violencia.

Del estudio comparativo de medias de los diferentes parámetros que tienen las dos variables, hemos encontrado que hay diferencias significativas entre los siguientes elementos analíticos:

I.A.M. & Asfixia-Violenta	U de Mann-Whitney	Significación Bilateral
PCR en s.p.	72	0.015
Troponinas en s.p.	73	0.017
Troponinas en L.P.	44	0.010

Tabla 91: Estudio de significación estadística (<0.05) mediante prueba T para igualdad de medias.

5.3.6 ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS ENTRE LAS MUERTES POR I.A.M. Y OTRAS CAUSAS

A continuación, se demuestra el estudio estadístico comparativo entre las muertes por I.A.M. y otras causas, por si hay algún parámetro que guarde diferencias significativas entre ambas causas (Tabla 92).

I.A.M. Otras causas		N	Rango	Suma de
			promedio	rangos
Data	I.A.M.	26	20,94	544,50
	Otras	20	26,83	536,50
	Total	46		
Complemento C3 en s.p. (mg/dl)	I.A.M.	22	21,39	470,50
	Otras	17	18,21	309,50
	Total	39		
Complemento C3 en L.P. (mg/dl)	I.A.M.	15	12,83	192,50
	Otras	7	8,64	60,50
	Total	22		
Complemento C4 en s.p. (mg/dl)	I.A.M.	22	20,64	454,00
	Otras	17	19,18	326,00
	Total	39		
Complemento C4 en L.P. (mg/dl)	I.A.M.	17	14,82	252,00
	Otras	10	12,60	126,00
	Total	27		

PCR en s.p. (mg/L)	I.A.M.	22	20,27	446,00
	Otras	18	20,78	374,00
	Total	40		
PCR en L.P. (mg/L)	I.A.M.	17	14,76	251,00
	Otras	10	12,70	127,00
	Total	27		
BNP en s.p. (pg/ml)	I.A.M.	22	20,86	459,00
	Otras	18	20,06	361,00
	Total	40		
BNP en L.P. (pg/ml)	I.A.M.	16	12,00	192,00
	Otras	8	13,50	108,00
	Total	24		
Troponinas en s.p. (pg/ml)	I.A.M.	22	22,36	492,00
	Otras	17	16,94	288,00
	Total	39		
Troponinas en L.P. (pg/ml)	I.A.M.	21	16,86	354,00
	Otras	8	10,13	81,00
	Total	29		
Cortisol en s.p. (µg/dl)	I.A.M.	22	21,77	479,00
	Otras	19	20,11	382,00
	Total	41		
Cortisol en L.P. (µg/dl)	I.A.M.	20	16,25	325,00
	Otras	12	16,92	203,00
	Total	32		

Tabla 92: comparación de parámetros entre muertes I.A.M. y otras causas.

Del estudio comparativo de medias de todos estos parámetros entre las muertes por I.A.M. y otras causas de muerte, no hemos encontrado diferencias significativas.

5.4 ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA DE LA ADRENOMEDULINA Y EAP

Se ha realizado un estudio donde se demuestre la posible asociación de la adrenomedulina en suero con respecto a la gravedad del edema pulmonar. Hemos clasificado el edema agudo de pulmón en tres grupos en función de su gravedad (tabla 93):

- Leve (7 casos).
- Moderado (16 casos).
- Grave (58 casos).

Grado del Edema Agudo de Pulmón	Número de casos	Porcentaje
Leve	7	8.65%
Moderado	16	19.75%
Grave	58	71.60%
<i>Total</i>	81	100%

Tabla 93: estadística en sangre periférica de los casos de edema agudo de pulmón.

El resultado demuestra que los niveles de adrenomedulina son más elevados en los fallecidos de edema agudo de pulmón de grado intenso, llegando a tener un intervalo por ello más amplio (figura 75).

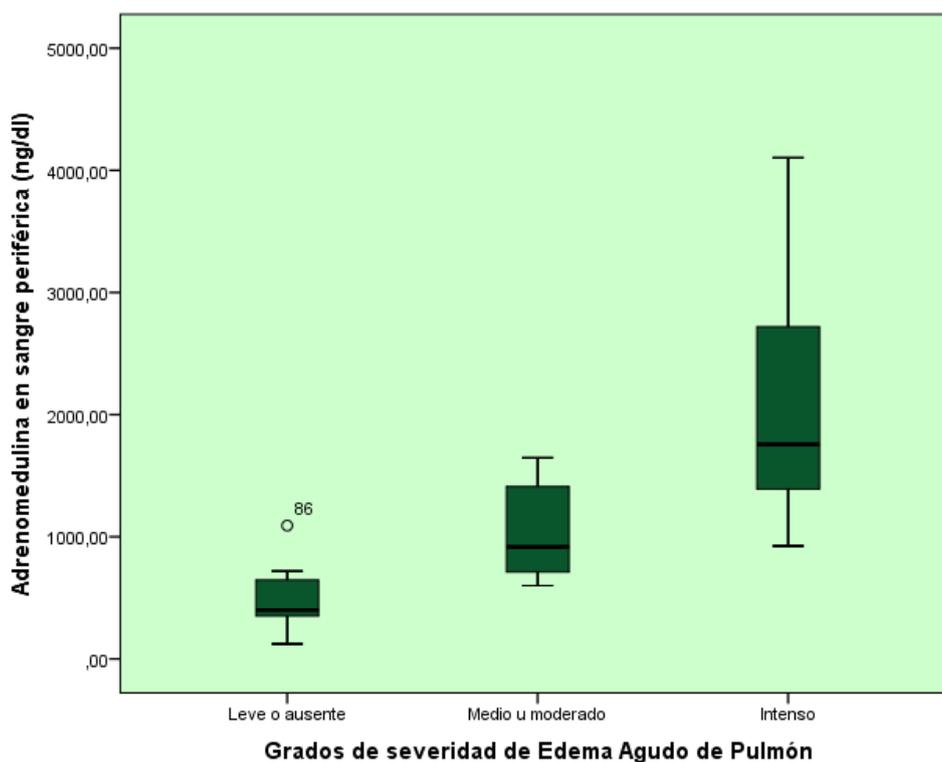


Figura 75: diagrama de cajas de los diferentes grados de edema agudo de pulmón y los niveles de adrenomedulina (ng/dl) en sangre periférica.

En el líquido pericárdico, estos grupos tienen diferentes porcentajes con respecto a los anteriores casos (tabla 94):

- Leves (2 casos).
- Moderados (12 casos).
- Graves (40 casos).

Grado del Edema Agudo de Pulmón	Número de casos	Porcentaje
Leve	2	3.7%
Moderado	12	22.22%
Grave	40	74.08%
<i>Total</i>	54	100%

Tabla 94: estadística en líquido pericárdico de los casos de edema agudo de pulmón.

Al realizar el estudio asociativo entre la variable adrenomedulina en líquido pericárdico y los diferentes grados de edema agudo de pulmón, se observa que las medias de los grupos no tienen diferencias (al menos entre el grupo leve y el intenso) pero el coeficiente de variación del grupo leve es mayor que el resto (figura 76).

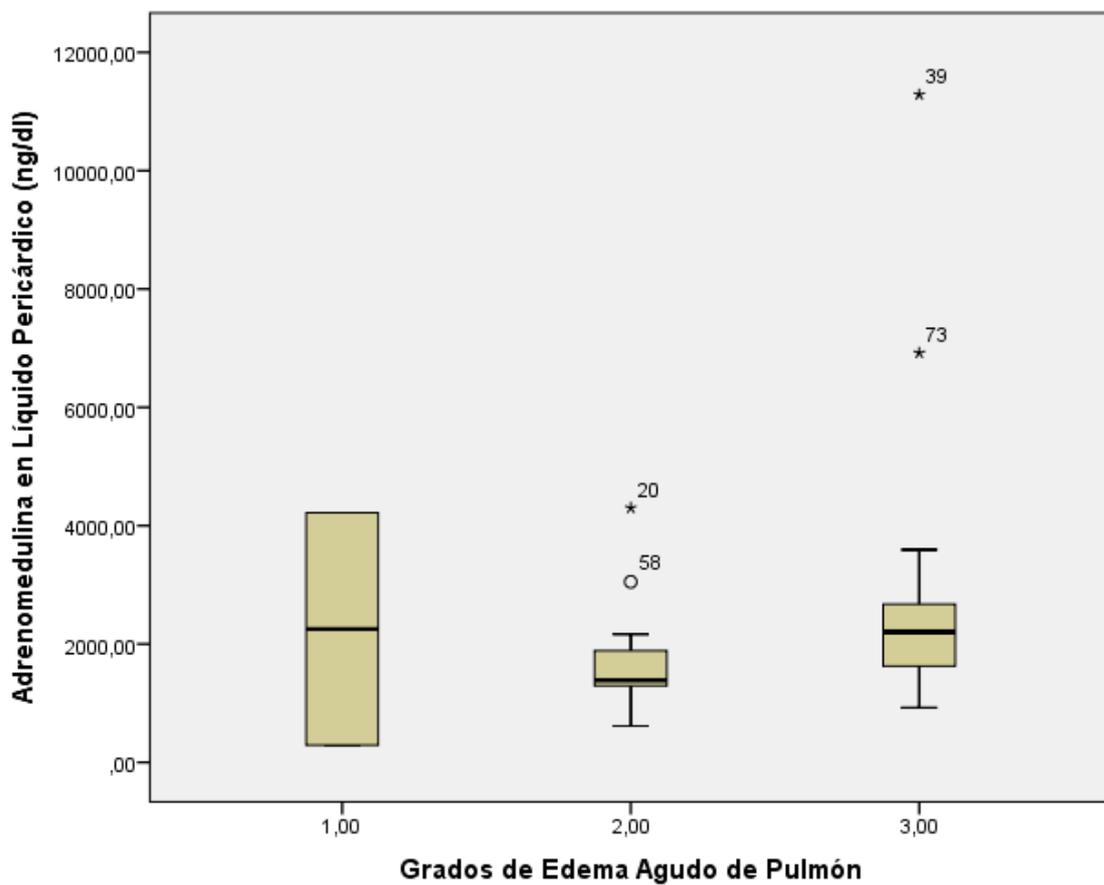


Figura 76: diagrama de cajas de los diferentes grados de edema agudo de pulmón y los niveles de adrenomedulina (ng/dl) en líquido pericárdico.

5.5 ANÁLISIS DISCRIMINANTE ENTRE GRUPOS POR ETIOLOGÍA DE MUERTE

La finalidad de este análisis discriminante es buscar la capacidad de predecir en qué grupo de causa de muerte le corresponde en función de los elementos analizados. Para ello, hemos realizado un análisis discriminante de los diferentes elementos analíticos que hemos empleado en el estudio y posteriormente hecho una clasificación en función de éstos.

Causas de muerte y variables	Media	Desv. típ.	N válido (según lista)		
			No ponderados	Ponderados	
TRAUMA. (1)	C3 suero (mg/dl)	78,20	41,43	10	10,00
	C3 L.P. (mg/dl)	34,20	8,40	10	10,00
	C4 suero (mg/dl)	18,61	13,18	10	10,00
	C4 L.P. (mg/dl)	6,53	3,44	10	10,00
	Troponina I suero (pg/ml)	3061,65	2873,11	10	10,00
	Troponina I L.P. (pg/ml)	19202,66	18433,40	10	10,00
IAM (2)	C3 suero (mg/dl)	152,800	30,93	10	10,00
	C3 L.P. (mg/dl)	87,00	54,92	10	10,00
	C4 suero (mg/dl)	36,16	11,24	10	10,00
	C4 L.P. (mg/dl)	17,42	11,54	10	10,00
	Troponina I suero (pg/ml)	2786,63	2550,31	10	10,00
	Troponina I L.P. (pg/ml)	39216,48	17891,19	10	10,00
Asf-Viol (3)	C3 suero (mg/dl)	121,20	49,92	5	5,00
	C3 L.P. (mg/dl)	70,00	38,33	5	5,00
	C4 suero (mg/dl)	30,94	8,26	5	5,00
	C4 L.P. (mg/dl)	21,50	17,53	5	5,00
	Troponina I suero (pg/ml)	1246,38	1387,17	5	5,00
	Troponina I L.P. (pg/ml)	28370,10	22800,56	5	5,00
TOTAL	C3 suero (mg/dl)	116,64	50,82	25	25,00
	C3 L.P. (mg/dl)	62,48	44,70	25	25,00
	C4 suero (mg/dl)	28,10	13,79	25	25,00
	C4 L.P. (mg/dl)	13,88	12,06	25	25,00
	Troponina I suero (pg/ml)	2588,59	2517,97	25	25,00
	Troponina I L.P. (pg/ml)	29041,68	20436,91	25	25,00

Tabla 95: Análisis estadístico de las variables Troponina I, complemento C3 y C4 en los tres principales grupos de muerte de nuestro estudio.

	Lambda de Wilks	F	gl1	gl2	Sig.
C3 suero (mg/dl)	0,549	9,038	2	22	0,001
C3 L.P. (mg/dl)	0,702	4,671	2	22	0,020
C4 suero (mg/dl)	0,651	5,885	2	22	0,009
C4 L.P. (mg/dl)	0,726	4,148	2	22	0,030
Troponina I suero (pg/ml)	0,924	,911	2	22	0,417
Troponina I L.P. (pg/ml)	0,800	2,751	2	22	0,086

Tabla 96: pruebas de igualdad de las medias de los diferentes grupos de muerte.

Función	Autovalor	% de varianza	% acumulado	Correlación canónica
1	2,045	56,4	56,4	0,819
2	1,579	43,6	100,0	0,782

Tabla 97: autovalores y correlación canónica.

Contraste de las funciones	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1 a la 2	0,127	40,183	12	0,000
2	0,388	18,472	5	0,002

Tabla 98: comparación de la varianza entre grupos mediante Lambda de Wilks.

	Función	
	1	2
C3 suero (mg/dl)	0,830	-1,768
C3 L.P. (mg/dl)	-0,789	3,991
C4 suero (mg/dl)	-0,685	2,641
C4 L.P. (mg/dl)	1,869	-4,246
Troponina I suero (pg/ml)	-0,926	0,217
Troponina I L.P. (pg/ml)	0,922	-0,147

Tabla 99: Coeficientes estandarizados de las funciones discriminantes canónicas.

Matriz de estructura

	Función	
	1	2
C3 suero (mg/dl)	0,539*	0,379
C3 L.P. (mg/dl)	0,462*	0,249
C4 suero (mg/dl)	0,429*	-0,021
C4 L.P. (mg/dl)	0,408*	0,232
Troponina I suero (pg/ml)	0,276*	0,244
Troponina I L.P. (pg/ml)	-0,145	0,159*

Tabla 100: Matriz de estructura de los elementos analíticos troponinas I, complemento C3 y C4

		Causas de Muerte	Grupo de pertenencia pronosticado			Total
			Politrauma	IAM	Asf-Viol	
Original	Recuento	Politraumatismos	8	2	0	10
		IAM	0	9	1	10
		Asfixias-Violentas	0	0	5	5
		Casos desagrupados	3	0	1	4
	Porcentaje (%)	Politraumatismos	80,0	20,0	,0	100,0
		IAM	,0	90,0	10,0	100,0
		Asfixias-Violentas	,0	,0	100,0	100,0
		Casos desagrupados	75,0	,0	25,0	100,0

Clasificados correctamente el 88,0% de los casos agrupados originales.

Tabla 101: resultados de la clasificación en función de la causa de la muerte.

Como resultado de dicha clasificación en función de la combinación de la troponina I, el complemento C3 y C4 obtenemos una correcta clasificación del 88% de los casos agrupados originalmente.

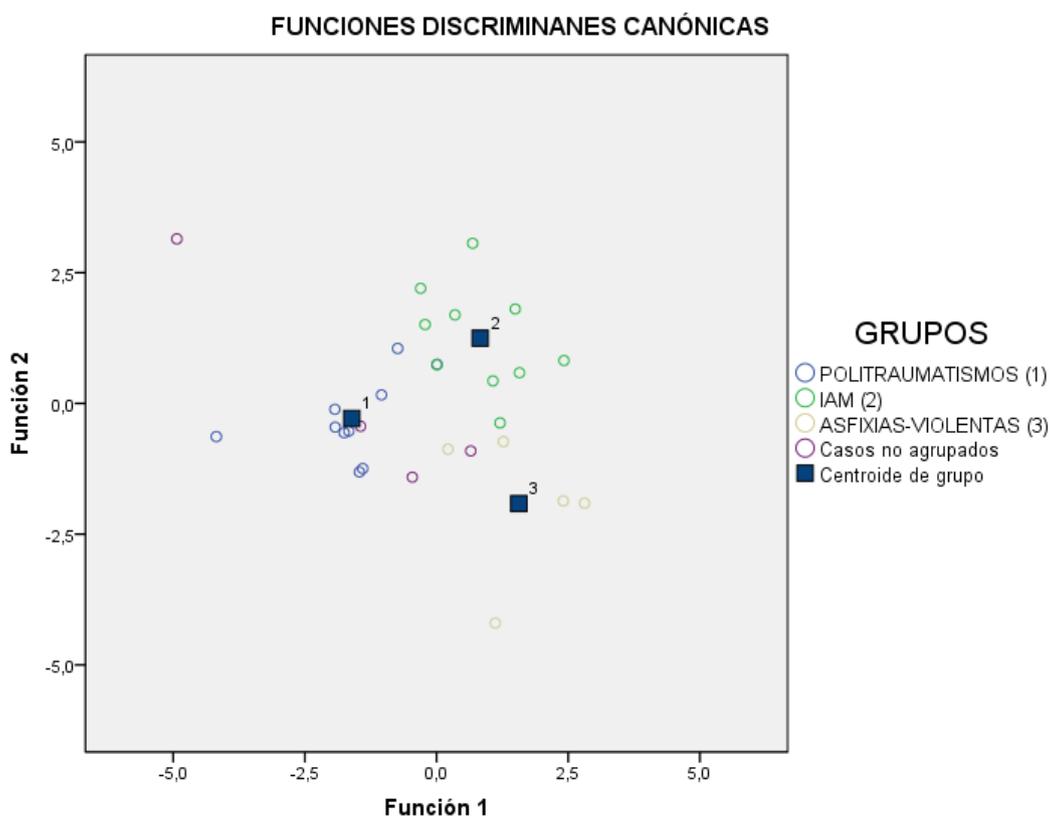


Figura 77: Representación gráfica de los resultados de la clasificación de la causa de la muerte empleando la troponina I, complemento C3 y C4.

6 DISCUSIÓN

Para agilizar la lectura de la presente memoria, vamos a discutir únicamente los datos que consideramos más relevantes desde el punto de vista práctico. Al analizar las asociaciones significativas entre fluidos y parámetros bioquímicos en los fluidos, conviene tener presente que un elemento básico, para explicar las relaciones entre ellos, tiene que ver con la fisiopatología del proceso que determina su producción y el lugar principal donde se producen. Como ejemplo claro de esto, tenemos la troponina I que son de origen cardíaco cuya liberación en dicho órgano o el BNP que se libera principalmente desde dicho órgano. Con lo cual, aquellos estímulos que produzcan la liberación sobre estos elementos generarán una liberación más intensos y precoz en el líquido pericárdico que en el suero, pero siempre habrá una relación entre ambos. Sin embargo, en aquellos parámetros cuya liberación sea fuera del tejido cardíaco (como por ejemplo el cortisol o adrenomedulina), los estímulos que desencadenen su liberación (hipoxia, fracaso vascular, shock...) originarán una liberación más elevada y precoz en la sangre, aunque también llegarán a líquido pericárdico por ultrafiltración en el proceso de liberación general sobre el organismo.

Habrán otros elementos como sucede con la PCR que se liberan de forma homogénea en una serie de tejidos a partir de cualquier estímulo inespecífico (infeccioso, traumático, hipoxémico o incluso isquémico) que desencadene una respuesta inflamatoria. Estos elementos que se generan en muchos tejidos, estarán distribuidos de forma más precoz e intensa en suero, aunque también nos los encontraremos en líquido pericárdico por ultrafiltración.

Como vemos, las relaciones estadísticas significativas que encontramos entre estos parámetros y que se recogen en el capítulo de resultados, son coincidentes con lo explicado anteriormente. Como ejemplo claro de esto, es el caso del cortisol en suero y líquido pericárdico o entre la adrenomedulina en suero y líquido pericárdico donde ambos parámetros no guardan asociación entre los dos fluidos al ser ambas sintetizadas por la suprarrenal a partir de unos estímulos comunes entre ellos.

Por lo tanto, los elementos que hemos analizado, guardan una asociación estadística positiva entre la concentración en sangre periférica y líquido pericárdico (figura 78). Dicha relación es más destacada en moléculas de pequeño tamaño molecular debido a su facilidad en los diferentes mecanismos de transporte que existe en nuestro organismo. Esto no es así en las moléculas que son de mayor peso molecular o aquellas que sean específicas de cada órgano donde sus niveles son mayores en dichos órganos, demostrado ya por Osuna et al. (115). También destacar que los resultados de las moléculas procedentes del corazón presentan unas cifras más elevadas en las muestras procedentes del líquido pericárdico debido a que es un espacio de menor volumen y, por lo tanto, alcanza una mayor concentración.



Figura 78: relaciones de parámetros bioquímicos entre sangre periférica y líquido pericárdico.

De todos los parámetros analizados en nuestro estudio sólo tres guardan una asociación estadística significativa con la data de la muerte, es decir, que conforme aumenta el tiempo desde el fallecimiento se alteran sus niveles y, por lo tanto, no son estables para un examen post-mortem coincidente con estudios previos(116). Dichos elementos son:

- Glucosa en sangre periférica.
- Cloro en sangre periférica.
- Fósforo en sangre periférica y en líquido pericárdico.

6.1 Troponinas I

La Troponina I es un marcador de daño cardíaco muy específico(106), por lo que sus niveles estarán elevados ante la lesión de dicho órgano.

En nuestro estudio, la troponina I guarda una asociación estadística significativa positiva con el BNP debido a la fisiopatología que genera el aumento de ambos. Pero, no es el único parámetro con el que hemos encontrado una asociación estadística significativa positiva, también existe dicha asociación con la PCR debido a que es un reactante de fase aguda que aumenta ante cualquier estímulo que provoque la liberación de los mediadores de la inflamación como sucede en el IAM.

Fijándonos en los resultados de Osuna y colaboradores(9), hemos encontrado resultados semejantes a los nuestros tanto en de sangre periférica (donde la media fue de 1000 pg/ml) como de líquido pericárdico (cuya media fue de 2400 pg/ml) en los fallecidos por IAM con respecto a nuestro estudio donde obtenemos mayores niveles de troponina (2676.37 pg/ml en sangre periférica y 40610.43 pg/ml en líquido pericárdico).

Pérez-Cárceles y colaboradores en 2004 realizó un estudio para demostrar la eficacia de los biomarcadores en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica post-mortem(27). Hemos tenido la coincidencia de los grupos de tipos de muertes, y coincidimos con ella en que los resultados de troponina I más elevados se hayan en las muertes por IAM y dichos valores son más elevados en el líquido pericárdico. Sucede lo mismo en el estudio realizado por Aissaoui y colaboradores, donde se observó valores más altos de troponinas en personas que había tenido un IAM teniendo como antecedente un accidente cerebrovascular que les permitió gracias a este dato corroborar la medición de la troponina para identificar problemas cardíacos(25).

Dentro de nuestro estudio, en el líquido pericárdico nos encontramos con una diferencia estadísticamente significativa entre los cuatro grupos (figura 79). De los cuatro grupos establecidos (politraumatismos, IAM, asfixias-violentas y misceláneas) el que tiene los niveles medios más elevados es el grupo de defunciones por I.A.M. (40610.43 pg/ml). Este resultado es lógico porque está más cerca del corazón que es donde se sintetiza dicho parámetro y también es un espacio de ultrafiltración cardíaca. El grupo por causas de asfixia-violentas es el segundo en tener dichas cifras elevadas (1055.89 pg/ml), pero como podemos comprobar no llega a adquirir un valor tan alto como las muertes por causa cardíaca.

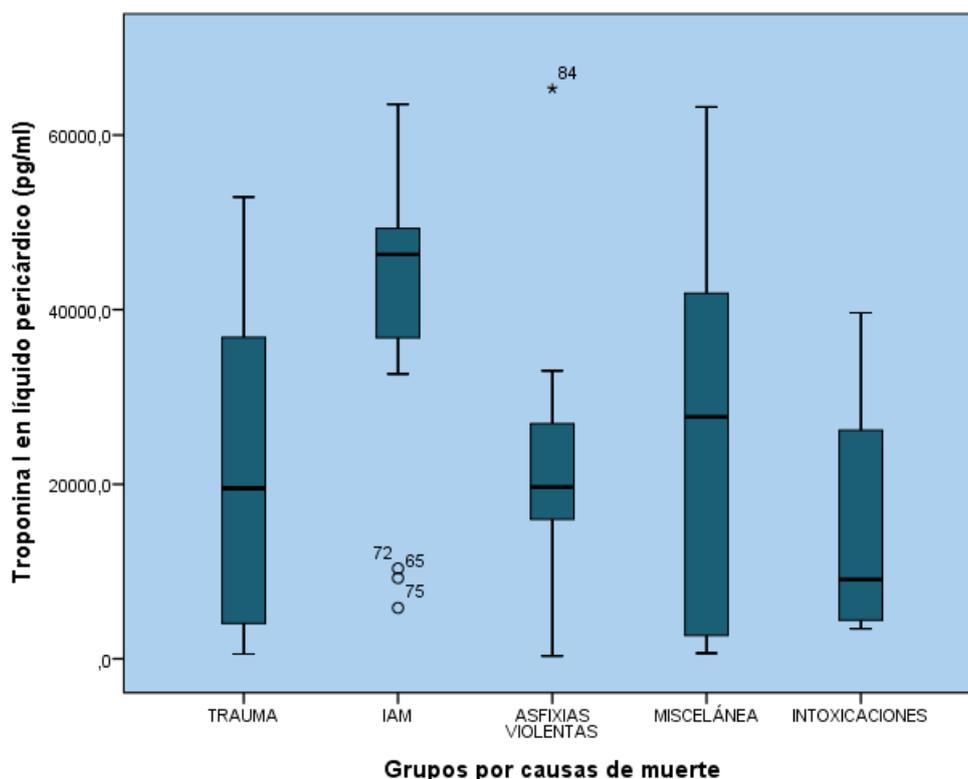


Figura 79: representación en diagrama de cajas de los grupos de muerte y de la troponina I en líquido pericárdico.

En el estudio de las troponinas en sangre periférica, hemos obtenido diferencias significativas entre el grupo por muertes cardíaca (2676.37 pg/ml) y las muertes por asfixias-violentas (1055.89 pg/ml), siendo las cifras más altas en las de causa cardíaca como era de esperar por lo explicado en anteriormente.

6.2 BNP

El péptido natriurético cerebral es un polipéptido sintetizado ante la insuficiencia cardíaca. En el estudio realizado por Bañón R. y colaboradores la conclusión obtenida fue que el BNP es un marcador de insuficiencia cardíaca congestiva ya que se demostró unas cifras más elevadas en las muertes por insuficiencia cardíaca congestiva (1200 ng/L) que en IAM (417 ng/L)(37).

De los resultados obtenidos no obtuvimos diferencias significativas entre los diferentes grupos de muerte pues la elevación de dicho parámetro se genera también en otras situaciones aparte de la insuficiencia cardíaca congestiva como puede ser ante un incremento de presión arterial producido por la estimulación del sistema renal y/o sistema nervioso central. En los politraumatismos casi siempre se produce un daño en alguno de estos sistemas generando dicho incremento de la presión arterial. Destacar que en el líquido pericárdico los valores medios no son tan distantes entre las muertes por politraumatismos (744.83 pg/ml) y las causadas por IAM (695.54 pg/ml).

El BNP también se emplea como indicador de sufrimiento cardíaco al ser sintetizado principalmente por el ventrículo izquierdo del corazón como demostró M.D. Pérez-Cárceles en 1998. Además, dichos niveles medios de BNP no se afectan ante la realización de la reanimación cardiopulmonar, siendo dichos resultados fiables ante la aplicación de dicha maniobra tal como describió R.Bañón(37).

Dentro de todos los parámetros analizados en nuestro estudio, hemos encontrado asociación estadística significativa positiva entre en BNP en líquido pericárdico y la PCR en sangre periférica.

6.3 Complemento C3

El complemento C3, como comentamos en la introducción, es una proteína que forma parte del sistema inmune(18).

Al analizar las asociaciones estadísticas con otros elementos analíticos se observa una asociación estadísticamente positiva con su complementario en dicha reacción inmunológica (C4), tanto en el líquido pericárdico como en sangre periférica. En cambio, tanto con la Urea (en sangre periférica) como con el fósforo (en líquido pericárdico) dichas asociaciones estadísticas son negativa.

No hemos encontrado estudios postmortem sobre los valores del complemento C3 para poder comparar nuestros resultados.

En nuestro estudio hay diferencias significativas entre las muertes de etiología cardíaca y politraumatismos. Tanto en sangre periférica (figura 80) como en líquido pericárdico (figura 81) nos hemos encontrado que las cifras más elevadas del complemento C3 se encuentra en el grupo de muertes por I.A.M. (129.05 mg/dl y 72.47 mg/dl respectivamente). Las cifras del complemento C3 son más elevadas en las muertes de origen cardíaco.

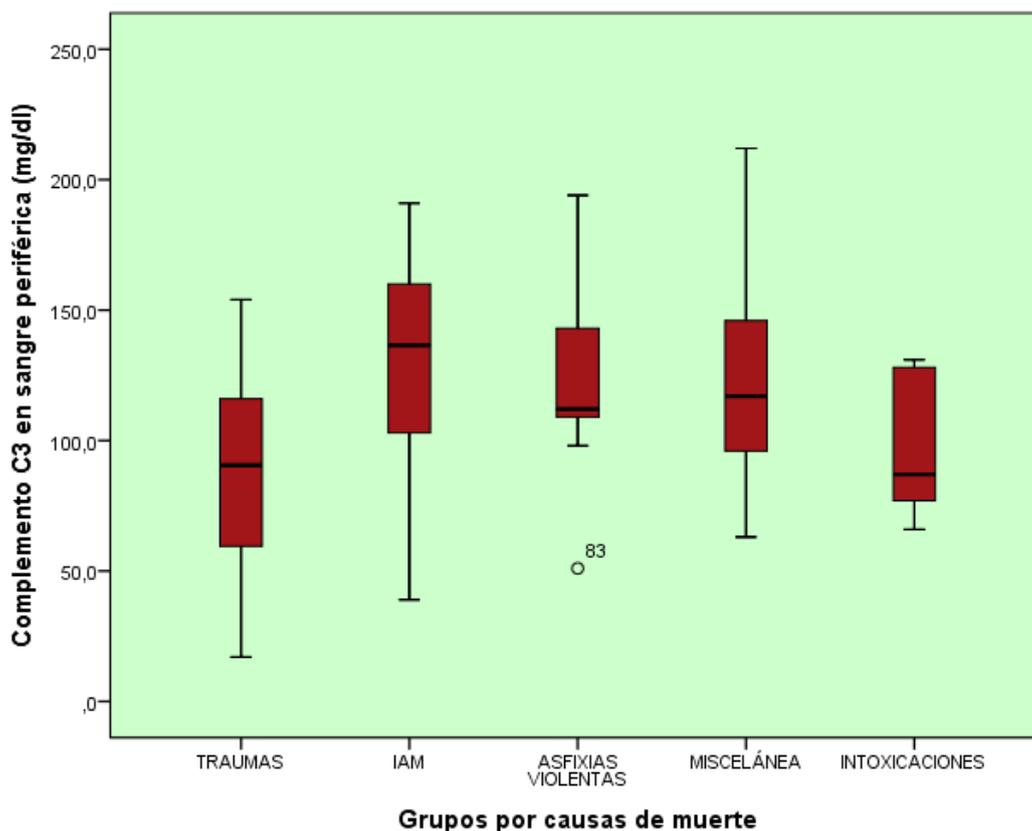


Figura 80: representación en diagrama de cajas de los grupos de muerte y valores del complemento C3 en sangre periférica.

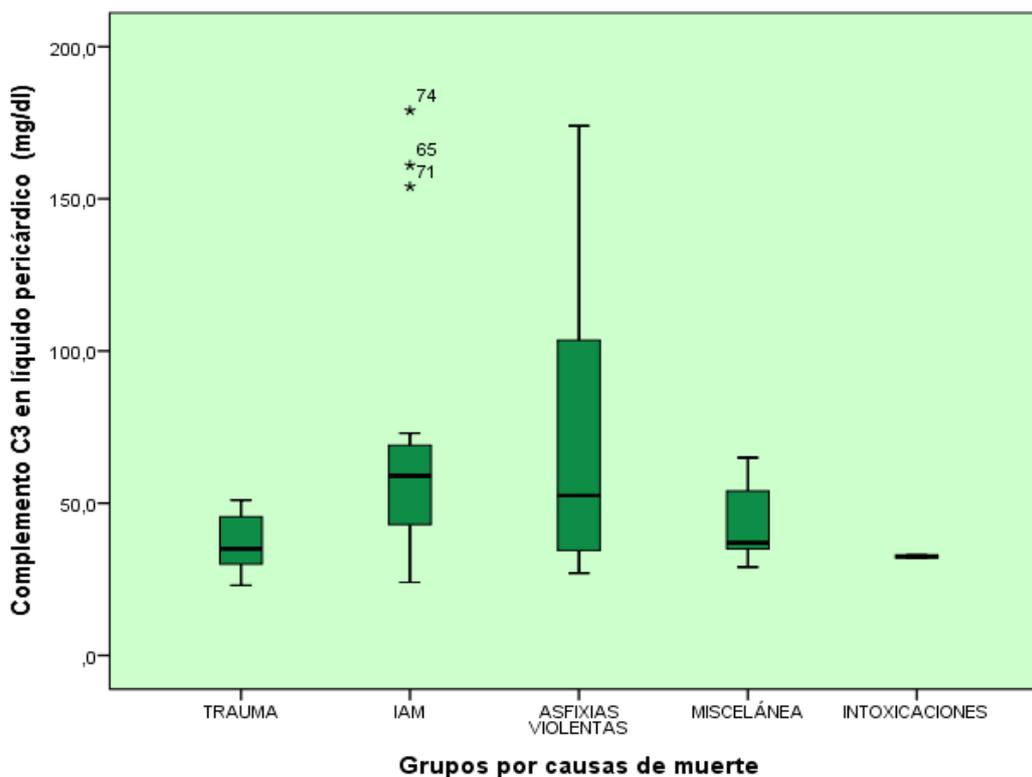


Figura 81: representación en diagrama de cajas de los grupos de muerte y valores del complemento C3 en líquido pericárdico.

6.4 Complemento C4

El complemento c4 es el resultado de la activación de un conjunto de proteínas ante una respuesta inflamatoria o inmune(18).

Con respecto a otros elementos analizados también se observa una asociación estadística positiva con los valores de su activador en la repuesta inmunológica del complemento (C3), más elevados aún si se encuentra en la misma localización (sangre periférica o líquido pericárdico). Aquí hemos de destacar la asociación estadística positiva que guarda con la adrenomodulina en el líquido pericárdico.

No hemos encontrado estudios post-mortem sobre los valores del complemento C4 para poder comparar nuestros resultados.

En la comparación entre las distintas causas de muertes que hemos realizado, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las muertes por causa cardíaca y politraumatismos (figura 82). Tanto en sangre periférica (29.14 mg/dl) como en líquido pericárdico (14.04 mg/dl) nos encontramos con cifras más elevadas del complemento C4 en el grupo de muertes de etiología cardíaca debido a que la cronología de la muerte es más elevada en causa cardíaca que en traumática, dando posibilidad a adquirir cifras más elevadas.

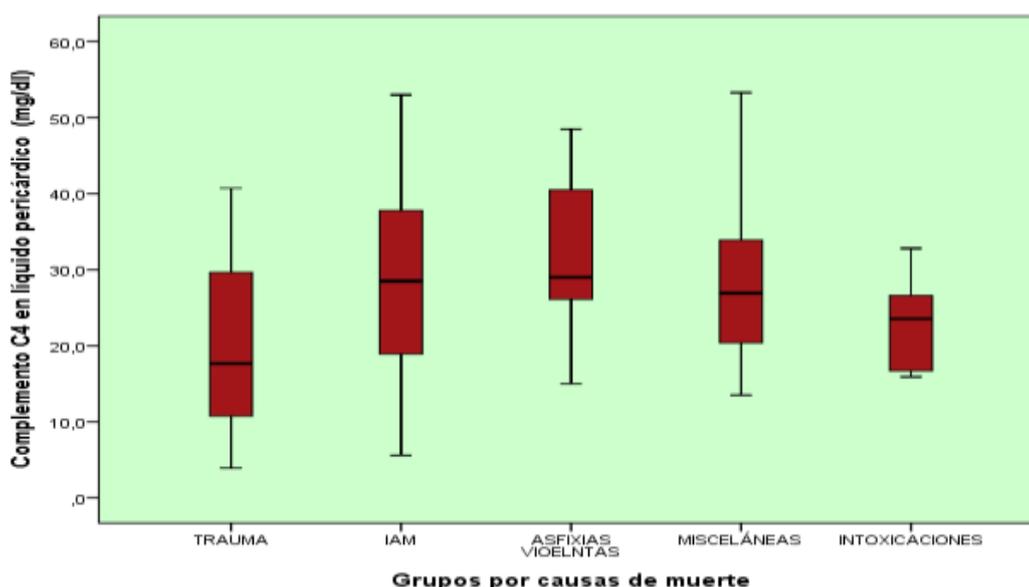


Figura 82: representación en diagrama de cajas de los grupos de muerte y valores del complemento C3 en sangre periférica.

6.5 PCR

Como hemos visto en la introducción, la PCR es un reactante de fase aguda que se eleva con cualquier daño inflamatorio. En nuestro estudio, los niveles de PCR en líquido pericárdico demuestran una asociación estadísticamente significativa positiva con la urea (tanto en sangre periférica como en líquido pericárdico) y, como se ha comentado en el apartado anterior, con las troponinas (en sangre periférica). Con respecto a la urea dicha asociación es debida a que es un elemento que se asocia con la homeostasis al estar implicado en los mecanismos de la inflamación.

Dentro de las cuatro causas de muerte estudiadas, obtuvimos diferencias significativas con respecto a la PCR en sangre periférica entre los fallecidos a causa de IAM y asfixia-violentas. De ellos, las cifras más altas encontradas de PCR en sangre periférica se obtuvo en las muertes de etiología cardíaca (21.50 mg/l). Una de las posibles explicaciones a dicho resultado es que las muertes por causa asfixia-violentas (que en nuestro caso la mayoría fueron por ahorcadura) no se produce un fracaso cardíaco hasta que se genere la anoxia y por lo tanto la PCR tarda más en comenzar a aumentar sus niveles en sangre periférica. Otra explicación vendría dada por el tiempo de supervivencia en el que las muertes de tipo cardíaco son más elevadas y por lo tanto dan más posibilidad a ese aumento de los niveles de la PCR.

Lindroos-Jokinen encuentra en sangre periférica valores de PCR menos elevados que nosotros, pudiendo deberse por el tipo de muerte y la duración del tiempo de agonía(63).

6.6 Adrenomedulina

La adrenomedulina como hemos comentado en la introducción, es un vasodilatador que se genera en las médulas suprarrenales y que actúa en el pulmón, en el sistema circulatorio-vascular y sobre en el corazón al interactuar con sus receptores específicos hallados en dichos sistemas(50). Su acción vasodilatadora se cree que en parte es debida a la posible estimulación de los receptores de la calcitonina al tener una estructura similar(117).

En nuestro estudio hemos obtenido unos niveles medios en sangre periférica elevados con respecto a los niveles normales de la clínica habitual(118). Esto nos demuestra que ante una insuficiencia respiratoria se desencadena un estímulo para la síntesis de la adrenomedulina por parte del sistema simpático. Por lo tanto, corrobora la hipótesis de ser un parámetro analítico que nos ayude a demostrar la insuficiencia respiratoria sin alteraciones por la data de la muerte(119). Conviene recordar que no hemos encontrado ninguna asociación estadística con la data de la muerte.

Zapata estudió en 2017 la adrenomedulina como marcador de riesgo de muerte ante una ventilación mecánica invasiva encontrando valores inferiores a los que nosotros hemos obtenido. En dicho estudio se obtuvo una media de adrenomedulina de 0.57 nmol/L que equivale a 16.44 ng/dl(120).

En nuestro estudio se ha observado en sangre periférica que la adrenomedulina tiene una asociación estadística significativa positiva con el cortisol en suero. Esto es debido a que ambas sustancias se sintetizan en las suprarrenal y por los mismos estímulos. En el líquido pericárdico, la adrenomedulina tiene una asociación estadística positiva con el complemento C4, porque ambos tienen estímulos de síntesis comunes que hace que aumenten ambos parámetros en líquido pericárdico.

Entre las diferentes causas de muerte no hay diferencias estadísticas significativas con respecto a la adrenomedulina.

Con respecto al edema agudo de pulmón, en nuestro estudio sí hemos encontrado diferencia significativa entre la intensidad del edema agudo de pulmón con los niveles de adrenomedulina tanto en sangre periférica (figura 83) como en líquido pericárdico (figura 84). Hemos dividido en tres clases el edema agudo de pulmón en función de gravedad: leve-ausente, moderado e intenso. Los hallazgos de nuestro estudio reflejan niveles más elevados de adrenomedulina conforme aumenta la gravedad(121). Esto podría explicarse ya que la adrenomedulina se libera ante situaciones de hipoxia, además de ser unos de los órganos donde se encuentra sus principales receptores(117).

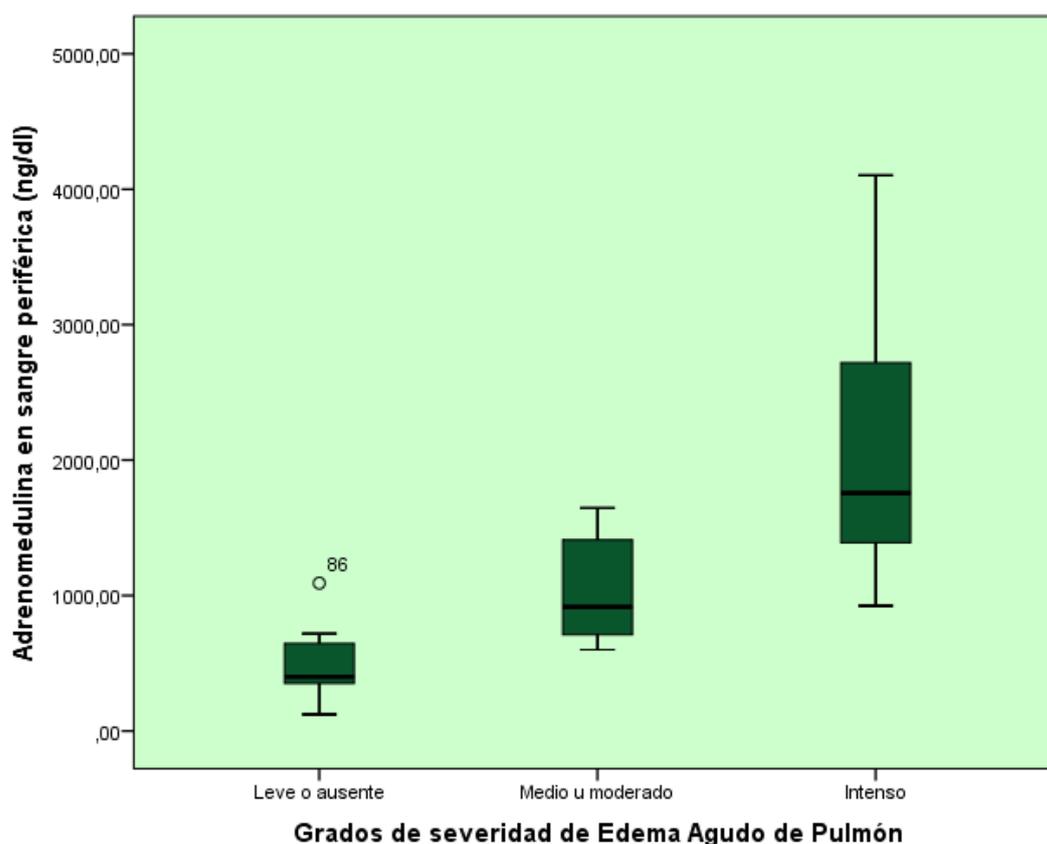


Figura 83: diagrama de cajas de los diferentes grados de edema agudo de pulmón y los niveles de adrenomedulina en sangre periférica.

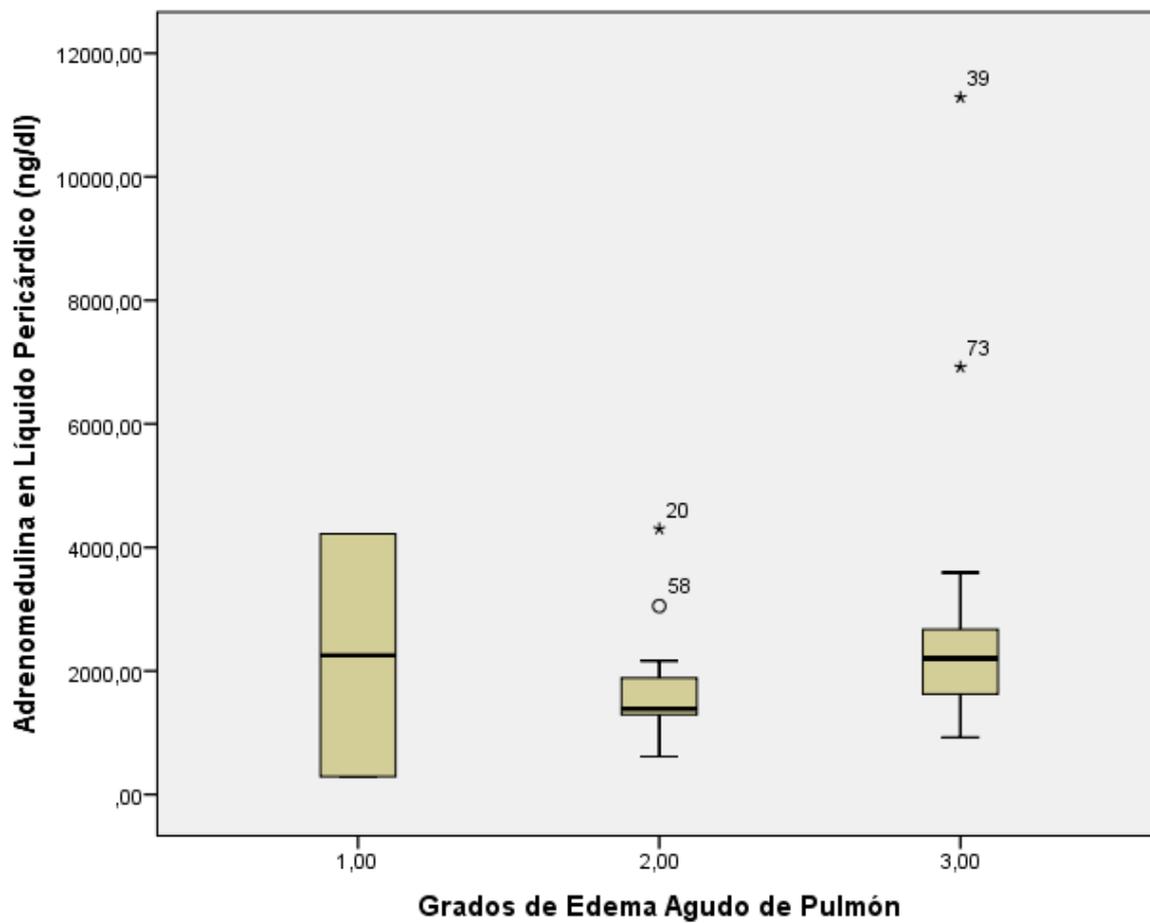


Figura 84: diagrama de cajas de los diferentes grados de edema agudo de pulmón y los niveles de adrenomedulina (ng/dl) en líquido pericárdico.

6.7 Cortisol:

El cortisol es un glucocorticoide sintetizado de manera circadiana, aunque también se le da prioridad a su síntesis en situaciones como el estrés, como hemos comentado en la introducción(18). Esto explica algunos de los hallazgos que nos hemos encontrado en nuestro estudio que comentaremos a continuación.

M.D. Norris y B. Finlayson estudiaron los niveles de cortisol en sangre periférica tanto en niños como adultos postmortem(41). En él obtuvieron una media de cortisol de 18.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en los adultos. En nuestro estudio la media más elevada de cortisol se encuentra en las muertes por politraumatismo (16.85 $\mu\text{g}/\text{dl}$) cuyos resultados son más elevados en sangre periférica. Las diferencias encontradas pueden explicarse por la causa de muerte, pero también por la eficacia-eficiencia de las diferentes técnicas de laboratorio empleadas en 1965 con respecto a la actualidad.

De nuestro estudio, en el líquido pericárdico, nos encontramos con unas cifras de cortisol más elevadas en las muertes causadas por I.A.M. (16.89 $\mu\text{g}/\text{dl}$).

6.8 ANÁLISIS DISCRIMINANTE ENTRE GRUPOS POR ETIOLOGÍA DE MUERTE

Cuando analizamos la capacidad para clasificar correctamente un caso dentro de los grupos establecidos de causa de muerte (politraumatismo, IAM y asfixias-violentas), podemos realizar una clasificación correcta en el diagnóstico en el 88% de los casos utilizando los valores de estos tres parámetros en los dos fluidos (sangre periférica y líquido pericárdico):

- Complemento C3 en suero (mg/dl).
- Complemento C3 en líquido pericárdico (mg/dl).
- Complemento C4 en suero (mg/dl).
- Complemento C4 en líquido pericárdico (mg/dl).
- Troponina I en suero (pg/dl).
- Troponina I en líquido pericárdico (pg/dl).

Se puede comprobar dichos resultados en la gráfica que mostramos a continuación (figura 83).

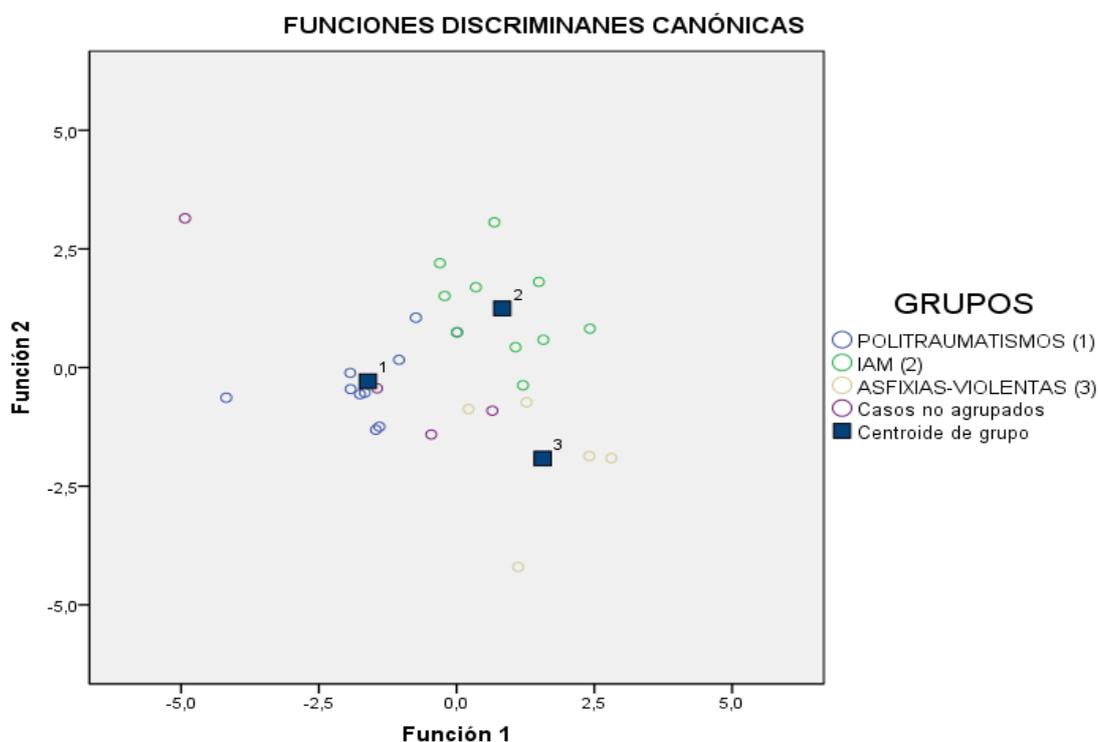


Figura 85: Representación gráfica de los resultados de la clasificación de la causa de la muerte empleando la troponina I, complemento C3 y C4.

		Causas de Muerte	Grupo de pertenencia pronosticado			Total
			Politrauma	IAM	Asf-Viol	
Original	Recuento	Politraumatismos	8	2	0	10
		IAM	0	9	1	10
		Asfixias-Violentas	0	0	5	5
		Casos desagrupados	3	0	1	4
	Porcentaje (%)	Politraumatismos	80,0	20,0	,0	100,0
		IAM	,0	90,0	10,0	100,0
		Asfixias-Violentas	,0	,0	100,0	100,0
		Casos desagrupados	75,0	,0	25,0	100,0

Tabla 102: Clasificación en función de las variables troponina I, complemento C3 y C4 con respecto a las causas de muerte.

Como podemos observar, la sensibilidad a la hora de emplear la combinación troponina I, complemento C3 y C4 para la clasificación en función de las muertes (Tabla 102) por politraumatismos es del 80%. La sensibilidad es mayor en las muertes por IAM donde la sensibilidad es del 90%. Y el máximo de sensibilidad lo obtenemos en las muertes por asfixia-violentas donde la sensibilidad es del 100%. En resumen, la sensibilidad de clasificación global en función de dichos parámetros es del 88%.

Estos resultados, en nuestro estudio, nos demuestra que desde el punto de vista práctico resulta muy útil la combinación analítica de la troponina I, complemento C3 y C4 en los dos fluidos (sangre periférica y líquido pericárdico) para realizar una correcta clasificación en la causa de la muerte.

De nuestros resultados se observan la conveniencia de medir los parámetros en al menos dos fluidos diferentes del cadáver. Esto es debido a que las relaciones entre dos fluidos corporales donde uno recoge información preferentemente del corazón (líquido pericárdico) y otro preferentemente del resto del organismo (sangre periférica), aunque también recoge del corazón, nos permite una mayor precisión diagnóstica que el estudio de un solo fluido. En este sentido, nuestros resultados refuerzan el trabajo publicado por Pérez-Cárceles en el American Journal(122).

7 CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en dicho estudio se pueden considerar las siguientes conclusiones:

1º Con relación a la urea, el calcio, el fósforo, el sodio, y la glucosa, nuestros resultados son coincidentes con estudios anteriores tanto en suero como en líquido pericárdico.

2º Hay una asociación estadísticamente significativa entre cortisol y la adrenomedulina postmortem en suero, pero no se ha encontrado esta asociación en líquido pericárdico. Esto refleja que tanto la adrenomedulina como el cortisol disponen de una distribución y producción por estímulos inespecíficos comunes a nivel de la suprarrenal.

3º La adrenomedulina refleja una asociación estadísticamente significativa positiva, tanto en sangre periférica como en líquido pericárdico, con respecto a los diferentes grados de intensidad del edema agudo de pulmón.

4º En las diferentes causas de muerte estudiadas se encontraron diferencias significativas en los elementos analíticos siguientes: Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las distintas causas de muerte con:

- Troponina I tanto en líquido pericárdico como en sangre periférica.
- Complemento C3 tanto en líquido pericárdico como en sangre periférica.
- Complemento C4 tanto en líquido pericárdico como en sangre periférica.
- Proteína C reactiva tanto en líquido pericárdico como en sangre periférica.
- Cortisol en líquido pericárdico.

Dentro de la agrupación por causa de muerte hemos encontrado niveles más elevados en las muertes por IAM.

5° La capacidad de clasificar la etiología de muerte mediante el análisis discriminante empleando la combinación de los marcadores inflamatorios (complemento C3 y C4) junto al de daño miocárdico (troponina I) fue del 88%. Destacar que la mayor sensibilidad a la hora de clasificar en los grupos de muerte, ha sido en el grupo de asfixias-violentas donde se obtuvo una sensibilidad del 100%.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Madea B, Musshoff F. Postmortem biochemistry. *Forensic Sci Int.* enero de 2007;165(2-3):165-71.
2. Luna A, Villanueva E, Castellano M, Jimenez G. The determination of CK, LDH and its isoenzymes in pericardial fluid and its application to the post-mortem diagnosis of myocardial infarction. *Forensic Sci Int.* enero de 1982;19(1):85-91.
3. Luna A. Is postmortem biochemistry really useful? Why is it not widely used in forensic pathology? *Leg Med.* abril de 2009;11:S27-30.
4. Osuna E, Perez-Carceles MD, Luna A, Pounder DJ. Efficacy of cerebro-spinal fluid biochemistry in the diagnosis of brain insult. *Forensic Sci Int.* 1 de enero de 1992;52(2):193-8.
5. Perez-Carceles MD, Osuna E, Vieira DN, Martinez A, Luna A. Biochemical assessment of acute myocardial ischaemia. *J Clin Pathol.* 1 de febrero de 1995;48(2):124-8.
6. Belsey SL, Flanagan RJ. Postmortem biochemistry: Current applications. *J Forensic Leg Med.* julio de 2016;41:49-57.
7. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. Apoptosis in Myocytes in End-Stage Heart Failure. *N Engl J Med.* 17 de octubre de 1996;335(16):1182-9.
8. D'Costa M, Fleming E, Patterson MC. Cardiac Troponin I for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in the Emergency Department. *Am J Clin Pathol.* 1 de noviembre de 1997;108(5):550-5.
9. Osuna E, Pérez-Cárceles MD, Alvarez MV, Noguera J, Luna A. Cardiac troponin I (cTn I) and the postmortem diagnosis of myocardial infarction. *Int J Legal Med.* 25 de mayo de 1998;111(4):173-6.
10. Tenzer ML. The spectrum of myocardial contusion: a review. *J Trauma.* julio de 1985;25(7):620-7.
11. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation.* agosto de 1993;88(2):750-63.
12. Mair J. Cardiac troponin I and troponin T: Are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta.* enero de 1997;257(1):99-115.
13. Remmer S, Kuudeberg A, Tönisson M, Lepik D, Väli M. Cardiac troponin T in forensic autopsy cases. *Forensic Sci Int.* diciembre de 2013;233(1-3):154-7.
14. Misao Jun, Hayakawa Yukihiro, Ohno Michiya, Kato Satoshi, Fujiwara Takako, Fujiwara Hisayoshi. Expression of bcl-2 Protein, an Inhibitor of Apoptosis, and Bax, an Accelerator of Apoptosis, in Ventricular Myocytes of Human Hearts With Myocardial Infarction. *Circulation.* 1 de octubre de 1996;94(7):1506-12.
15. Woydt L, Bernhard M, Kirsten H, Burkhardt R, Hammer N, Gries A, et al. Intra-individual alterations of serum markers routinely used in forensic pathology depending on increasing post-mortem interval. *Sci Rep.* diciembre de 2018;8(1):12811.

16. Zhu B-L, Ishikawa T, Michiue T, Li D-R, Zhao D, Bessho Y, et al. Postmortem cardiac troponin I and creatine kinase MB levels in the blood and pericardial fluid as markers of myocardial damage in medicolegal autopsy. *Leg Med Tokyo Jpn.* septiembre de 2007;9(5):241-50.
17. Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol.* julio de 1995;10(4):355–360.
18. Hall JE. Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica.* Elsevier Health Sciences; 2011. 4264 p.
19. Martínez Díaz F, Rodríguez Morlensín M, Pérez Cárceles MD, Noguera J, Luna A, Osuna E. Biochemical analysis and immunohistochemical determination of cardiac troponin for the postmortem diagnosis of myocardial damage. *Histol Histopathol [Internet].* 2005 [citado 5 de junio de 2020]; Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/22476>
20. Sarko J, Pollack CV. *Clinical Laboratory in Emergency Medicine.* :9.
21. Ahn S-H, Lee J-S, Kim Y-H, Kim BJ, Kim Y-J, Kang D-W, et al. Prognostic Significance of Troponin Elevation for Long-Term Mortality after Ischemic Stroke. *J Stroke.* septiembre de 2017;19(3):312-22.
22. Beausire T, Faouzi M, Palmiere C, Fracasso T, Michaud K. High-sensitive cardiac troponin hs-TnT levels in sudden deaths related to atherosclerotic coronary artery disease. *Forensic Sci Int.* 1 de agosto de 2018;289:238-43.
23. González-Herrera L, Valenzuela A, Ramos V, Blázquez A, Villanueva E. Cardiac troponin T determination by a highly sensitive assay in postmortem serum and pericardial fluid. *Forensic Sci Med Pathol.* junio de 2016;12(2):181-8.
24. Barberi C, van den Hondel KE. The use of cardiac troponin T (cTnT) in the postmortem diagnosis of acute myocardial infarction and sudden cardiac death: A systematic review. *Forensic Sci Int.* noviembre de 2018;292:27-38.
25. Aissaoui A, Haj Salem N, Zaqout A, Boughattas M, Belhaj M, Mosrati MA, et al. Intérêt du dosage post-mortem des troponines I cardiaques dans l'identification des lésions myocardiques. *Ann Cardiol Angéiologie.* agosto de 2013;62(4):248-52.
26. Batalis NI, Marcus BJ, Papadea CN, Collins KA. The Role of Postmortem Cardiac Markers in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction*: THE ROLE OF POSTMORTEM CARDIAC MARKERS. *J Forensic Sci.* 25 de marzo de 2010;55(4):1088-91.
27. Pérez-Cárceles MD, Noguera J, Jiménez JL, Martínez P, Luna A, Osuna E. Diagnostic efficacy of biochemical markers in diagnosis post-mortem of ischaemic heart disease. *Forensic Sci Int.* mayo de 2004;142(1):1-7.
28. Perry SV. The Regulation of Contractile Activity in Muscle. *Biochem Soc Trans.* 1 de agosto de 1979;7(4):593-617.
29. Cina SJ, Li DJ, Chan DW, Boitnott JK, Hruban RH, Smialek JE. Serum Concentrations of Cardiac Troponin I in Sudden Death: A Pilot Study. *Am J Forensic Med Pathol.* diciembre de 1998;19(4):324–328.

30. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* marzo de 2004;6(3):257-60.
31. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 1 de abril de 1991;87(4):1402-12.
32. Mejía GÁ, Ramelli MA. Interpretación clínica del laboratorio. Ed. Médica Panamericana; 2006. 740 p.
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation [Internet].* 8 de agosto de 2017 [citado 23 de mayo de 2020];136(6). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000509>
34. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* octubre de 2014;176(3):611-7.
35. Michaud K, Augsburger M, Donzé N, Sabatasso S, Faouzi M, Bollmann M, et al. Evaluation of postmortem measurement of NT-proBNP as a marker for cardiac function. *Int J Legal Med.* septiembre de 2008;122(5):415-20.
36. Romero Palanco JL. Muertes por sumersión: Revisión y actualización de un tema clásico de la medicina forense. *Cuad Med Forense.* julio de 2007;(48-49):99-130.
37. Bañón R, Hernández-Romero D, Navarro E, Pérez-Cárceles MD, Noguera-Velasco JA, Osuna E. Combined determination of B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin I in the postmortem diagnosis of cardiac disease. *Forensic Sci Med Pathol.* diciembre de 2019;15(4):528-35.
38. Bañón González R, Escayola EN, Noguera Velasco JA, Benali L, de Albornoz EOC. Utilidad de la determinación de troponina T, CK-MB, NT-proBNP y mioglobina en humor vítreo en autopsias forenses. *Rev Esp Med Leg.* enero de 2008;34(1):18-24.
39. Nishikimi Toshio, Tadokoro Kazuyoshi, Mori Yosuke, Wang Xin, Akimoto Kazumi, Yoshihara Fumiki, et al. Ventricular Adrenomedullin System in the Transition From LVH to Heart Failure in Rats. *Hypertension.* 1 de marzo de 2003;41(3):512-8.
40. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics - E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2012. 2259 p.
41. Finlayson NB. Blood cortisol in infants and adults: A postmortem study. *J Pediatr.* 1 de agosto de 1965;67(2):248-52.
42. Hernandez-Cueto C, Villanueva E, Luna A. Differential Diagnosis Between Vital and Postmortem Wounds: Ions as Markers. :10.

43. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated from Human Pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 30 de abril de 1993;192(2):553-60.
44. Eguchi S, Hirata Y, Iwasaki H, Sato K, Watanabe TX, Inui T, et al. Structure-activity relationship of adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 1 de diciembre de 1994;135(6):2454-8.
45. Morimoto Atsushi, Nishikimi Toshio, Yoshihara Fumiki, Horio Takeshi, Nagaya Noritoshi, Matsuo Hisayuki, et al. Ventricular Adrenomedullin Levels Correlate With the Extent of Cardiac Hypertrophy in Rats. *Hypertension*. 1 de mayo de 1999;33(5):1146-52.
46. Shimosawa Tatsuo, Shibagaki Yugo, Ishibashi Kotaro, Kitamura Kazuo, Kangawa Kenji, Kato Shigeaki, et al. Adrenomedullin, an Endogenous Peptide, Counteracts Cardiovascular Damage. *Circulation*. 1 de enero de 2002;105(1):106-11.
47. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Nakao K. Adrenomedullin in Cardiovascular Disease: A Useful Biomarker, its Pathological Roles and Therapeutic Application. *Curr Protein Pept Sci*. 1 de junio de 2013;14(4):256-67.
48. Yoshihara F, Nishikimi T, Horio T, Yutani C, Nagaya N, Matsuo H, et al. Ventricular adrenomedullin concentration is a sensitive biochemical marker for volume and pressure overload in rats. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 de febrero de 2000;278(2):H633-42.
49. Miyao Y, Nishikimi T, Goto Y, Miyazaki S, Daikoku S, Morii I, et al. Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity. *Heart*. 1 de enero de 1998;79(1):39-44.
50. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Nakao K. Chapter 2 - Adrenomedullin. En: Schisler JC, Lang CH, Willis MS, editores. *Endocrinology of the Heart in Health and Disease* [Internet]. Academic Press; 2017 [citado 24 de mayo de 2020]. p. 41-58. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128031117000026>
51. Torres C, Lima-Martínez MM, Rosa FJ, Guerra E, Paoli M, Iacobellis G, et al. Epicardial adipose tissue and its association to plasma adrenomedullin levels in patients with metabolic syndrome. *Endocrinol Nutr Engl Ed*. octubre de 2011;58(8):401-8.
52. Nakamura Ryosai, Kato Johji, Kitamura Kazuo, Onitsuka Hisamitsu, Imamura Takuroh, Cao Yuanning, et al. Adrenomedullin Administration Immediately After Myocardial Infarction Ameliorates Progression of Heart Failure in Rats. *Circulation*. 27 de julio de 2004;110(4):426-31.
53. Kataoka Y, Miyazaki S, Yasuda S, Nagaya N, Noguchi T, Yamada N, et al. The First Clinical Pilot Study of Intravenous Adrenomedullin Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. octubre de 2010;56(4):413-419.
54. Chini EN, Choi E, Grande JP, Burnett JC, Dousa TP. Adrenomedullin Suppresses Mitogenesis in Rat Mesangial Cells via cAMP Pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 24 de octubre de 1995;215(3):868-73.
55. Gill JR. From Death to Death Certificate: What do the Dead say? *J Med Toxicol*. marzo de 2017;13(1):111-6.

56. Macdonald G. Harrison's Internal Medicine, 17th edition. - by A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo. Intern Med J. 2008;38(12):932-932.
57. Hubbard JD. Jacobs & DeMott Laboratory Test Handbook with Key Word Index, 5th ed. David S. Jacobs, Dwight K. Oxley, and Wayne R. DeMott, eds. Hudson (Cleveland), OH: Lexi-Comp, 2001, 1031 pp., \$64.95, hardcover. ISBN 1-930598-42-4. Laboratory Test Handbook Concise with Disease Index, 2nd ed. David S. Jacobs, Dwight K. Oxley, and Wayne R. DeMott, eds. Hudson (Cleveland), OH: Lexi-Comp, 2002, 1348 pp., \$35.95, softcover. ISBN 1-930598-50-5. Clin Chem. 1 de enero de 2003;49(1):205-205.
58. Pardo MLJ, Espinosa LMP, Fernández MA, Pérez YMC. Vías de activación y funciones biológicas del sistema complemento. Mediciego [Internet]. 2013 [citado 6 de junio de 2020];19(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=43254>
59. Liszewski MK, Atkinson JP. Complement regulators in human disease: lessons from modern genetics. J Intern Med. marzo de 2015;277(3):294-305.
60. Wells TJ, Tree JJ, Ulett GC, Schembri MA. Autotransporter proteins: novel targets at the bacterial cell surface. FEMS Microbiol Lett. septiembre de 2007;274(2):163-72.
61. Matsuura Y, Hatakeyama K, Imamura T, Tsuruda T, Shibata Y, Kodama T, et al. Different Distribution of Pentraxin 3 and C-Reactive Protein in Coronary Atherosclerotic Plaques. J Atheroscler Thromb. 2012;19(9):837-45.
62. Abascal JV, Mosqueda MRG, Hernández YG, Bermúdez YG, Abascal LAV. Proteína C reactiva de alta sensibilidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. :12.
63. Lindroos-Jokinen K, Keltanen T, Vanhala T, Valonen T, Sajantila A. Postmortem measurement of C-reactive protein and interpretation of results in ketoacidosis. Leg Med. mayo de 2012;14(3):140-6.
64. Uhlin-Hansen L. C-reactive protein (CRP), a comparison of pre- and post-mortem blood levels. Forensic Sci Int. diciembre de 2001;124(1):32-5.
65. Uemura K, Shintani-Ishida K, Saka K, Nakajima M, Ikegaya H, Kikuchi Y, et al. Biochemical blood markers and sampling sites in forensic autopsy. J Forensic Leg Med. julio de 2008;15(5):312-7.
66. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. Am Heart J. abril de 1956;51(4):533-41.
67. Ege T, Us MH, Cikirikcioglu M, Arar C, Duran E. Analysis of C-Reactive Protein and Biochemical Parameters in Pericardial Fluid. Yonsei Med J. 2006;47(3):372.
68. Kernbach-Wighton G, Luna LA. Postmortem Biochemistry as an Aid in Determining the Cause of Death. En: Madea B, editor. Handbook of Forensic Medicine [Internet]. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 23 de mayo de 2020]. p. 630-46. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118570654.ch34>

69. Alzahrani AS, Clarke W. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Evidence-Based Practice Guidelines for Point of Care Testing in Evaluation of Renal Analytes. *Point Care*. diciembre de 2007;6(4):261–264.
70. Pagana KD, Pagana TJ. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2017. 1171 p.
71. Zhu B-L, Ishikawa T, Michiue T, Li D-R, Zhao D, Quan L, et al. Evaluation of postmortem urea nitrogen, creatinine and uric acid levels in pericardial fluid in forensic autopsy. *Leg Med*. octubre de 2005;7(5):287-92.
72. Reyes ARAGR. *Fundamentos de Interpretación Clínica de los Exámenes de Laboratorio*. 3ª Ed. Edición: 3. Editorial Médica Panamericana S.A.; 2017. 396 p.
73. Sturmer WilliamQ. THE VITREOUS HUMOUR: POSTMORTEM POTASSIUM CHANGES. *The Lancet*. abril de 1963;281(7285):807-8.
74. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2011. 1769 p.
75. Gold EM. The Cushing syndromes: changing views of diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*. mayo de 1979;90(5):829-44.
76. Hsu TH. Advances in Diagnosis. En: Javadpour N, editor. *Principles and Management of Adrenal Cancer* [Internet]. London: Springer; 1987 [citado 6 de junio de 2020]. p. 57-68. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-3134-2_4
77. Stewart PM. Adrenal cortex. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. junio de 1999;6(3):177.
78. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*. octubre de 1998;19(5):647-72.
79. Contreras LN, Hane S, Tyrrell JB. Urinary cortisol in the assessment of pituitary-adrenal function: utility of 24-hour and spot determinations. *J Clin Endocrinol Metab*. mayo de 1986;62(5):965-9.
80. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. diciembre de 1960;20:1539-60.
81. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. *Br Med J*. 21 de abril de 1973;2(5859):147-9.
82. Gwirtsman H, Gerner RH, Sternbach H. The overnight dexamethasone suppression test: clinical and theoretical review. *J Clin Psychiatry*. agosto de 1982;43(8):321-7.
83. Leszyk J, Dumaswala R, Potter JD, Collins JH. Amino acid sequence of bovine cardiac troponin I. *Biochemistry*. 19 de abril de 1988;27(8):2821-7.
84. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and

- cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem*. septiembre de 1995;41(9):1266-72.
85. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem*. abril de 2007;53(4):552-74.
 86. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. diciembre de 2011;32(23):2999-3054.
 87. Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem*. noviembre de 1994;40(11 Pt 1):2066-70.
 88. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med*. 10 de marzo de 1994;330(10):670-4.
 89. Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 9 de febrero de 1996;245(1):19-38.
 90. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. octubre de 2012;33(20):2551-67.
 91. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh S-H, Hise M, Christenson RH, et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*. septiembre de 2012;58(9):1342-51.
 92. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. noviembre de 2012;58(11):1574-81.
 93. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 28 de diciembre de 2011;306(24):2684-93.
 94. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 12 de julio de 2011;124(2):136-45.
 95. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 4 de julio de 2000;102(1):118-22.
 96. Mills NL, Churchhouse AMD, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah ASV, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 23 de marzo de 2011;305(12):1210-6.

97. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *The Lancet*. noviembre de 1999;354(9192):1757-62.
98. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. diciembre de 2000;140(6):917-27.
99. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 14 de agosto de 2012;60(7):645-81.
100. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 8 de diciembre de 2010;304(22):2503-12.
101. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 24 de diciembre de 2009;361(26):2538-47.
102. Tang WHW, Wu Y, Nicholls SJ, Brennan DM, Pepoy M, Mann S, et al. Subclinical myocardial necrosis and cardiovascular risk in stable patients undergoing elective cardiac evaluation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. marzo de 2010;30(3):634-40.
103. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 15 de mayo de 2008;358(20):2117-26.
104. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MTV, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 6 de junio de 2012;307(21):2295-304.
105. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 1 de septiembre de 2012;5(5):596-603.
106. Ford I, Shah ASV, Zhang R, McAllister DA, Strachan FE, Caslake M, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin, Statin Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 27 de diciembre de 2016;68(25):2719-28.
107. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 7 de agosto de 2016;37(30):2428-37.
108. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, Ridker PM, Blankenberg S. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Circulation*. 26 de mayo de 2015;131(21):1851-60.

109. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, Dalen H, Benth JS, Nygård S, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem*. abril de 2015;61(4):646-56.
110. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*. 1 de febrero de 2014;35(5):271-81.
111. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 26 de marzo de 2013;61(12):1240-9.
112. Cavender MA, White WB, Jarolim P, Bakris GL, Cushman WC, Kupfer S, et al. Serial Measurement of High-Sensitivity Troponin I and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in the EXAMINE Trial (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care). *Circulation*. 16 de mayo de 2017;135(20):1911-21.
113. Eisen A, Bonaca MP, Jarolim P, Scirica BM, White HD, Tendera M, et al. High-Sensitivity Troponin I in Stable Patients with Atherosclerotic Disease in the TRA 2°P - TIMI 50 Trial. *Clin Chem*. enero de 2017;63(1):307-15.
114. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, Dalen H, Hveem K, Røsjø H, et al. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol*. 15 de 2018;121(8):949-55.
115. Osuna E, García-Víllora A, Pérez-Cárceles M, Conejero J, Abenza JM, Martínez 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*. septiembre de 2001;22(3):244-9.
116. Coe JI. Postmortem chemistry update. Emphasis on forensic application. *Am J Forensic Med Pathol*. junio de 1993;14(2):91-117.
117. Owji AA, Smith DM, Coppock HA, Morgan DG, Bhogal R, Ghatei MA, et al. An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology*. 1 de mayo de 1995;136(5):2127-34.
118. Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update part II. *Int J Legal Med*. marzo de 2012;126(2):199-215.
119. Dobrzynski Eric, Wang Cindy, Chao Julie, Chao Lee. Adrenomedullin Gene Delivery Attenuates Hypertension, Cardiac Remodeling, and Renal Injury in Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertensive Rats. *Hypertension*. 1 de diciembre de 2000;36(6):995-1001.
120. Zapata MP. Mid-Regional Proadrenomedullin as a Prognosis Biomarker of Mortality in Patients Treated with Non-Invasive Ventilation in the Emergency Room. *Int J Crit Care Emerg Med [Internet]*. 30 de junio de 2017 [citado 23 de mayo de 2020];3(1). Disponible en: <https://clinmedjournals.org/articles/ijccem/international-journal-of-critical-care-and-emergency-medicine-ijccem-3-024.php?jid=ijccem>

121. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1994 [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/117573/scanned-page/2160>
122. Osuna E, Pérez-Cárceles MD, Vieira DN, Luna A. Distribution of Biochemical Markers in Biologic Fluids: Application to the Postmortem Diagnosis of Myocardial Infarction. *Am J Forensic Med Pathol.* junio de 1998;19(2):123–128.

