



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FEMINICIDIO: APORTES DE LA PATOLOGÍA FORENSE EN LAS
INVESTIGACIONES MÉDICO LEGALES**

**PRESENTADA POR
HUGO VLADIMIR CASTRO PIZARRO**

TESIS PARA OPTAR GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

LIMA – PERÚ

2014



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**FEMINICIDIO: APORTES DE LA PATOLOGÍA FORENSE EN LAS
INVESTIGACIONES MÉDICO LEGALES**

TESIS

PARA OPTAR GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

PRESENTADA POR:

HUGO VLADIMIR CASTRO PIZARRO

LIMA-PERÚ

2014

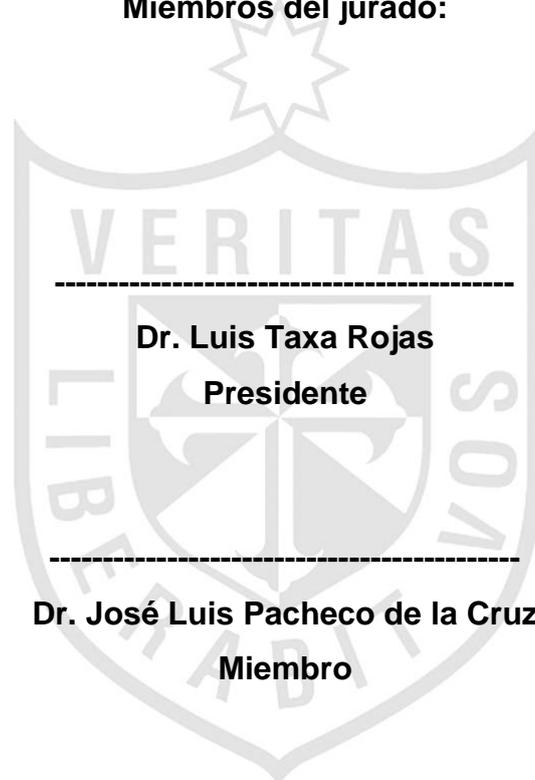


**FEMINICIDIO: APORTES DE LA PATOLOGÍA FORENSE EN LAS
INVESTIGACIONES MÉDICO LEGALES**

ASESOR:

Dr. Luis Taxa Rojas
Especialidad en Patología
Subespecialidad en Patología Oncológica
Doctor en Medicina

Miembros del jurado:



Dr. Luis Taxa Rojas
Presidente

Dr. José Luis Pacheco de la Cruz
Miembro

Dr. Javier Huamán Abregú
Miembro

DEDICATORIA

A mi esposa Mary y a mi hija Melanie, por su apoyo incansable y comprensión infinita



AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Winston Orrillo Ledesma por su experiencia transmitida

Al Dr. José Antonio Peláez Bardales ex fiscal de la Nación por su apoyo con la información para la presente tesis

Al Dr. José Luis Pacheco de la Cruz por sus enseñanzas, conocimientos y ejemplo de profesional

A la Escuela del Ministerio Público

Al Observatorio de Criminalidad del Ministerio Público

Al Ministerio de La Mujer y Poblaciones Vulnerables



ÍNDICE

	Pág.
TÍTULO	i
ASESOR Y MIEMBROS DEL JURADO	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE	v
ÍNDICE DE CUADROS	vi
ÍNDICE DE ILUSTRACIÓN GRÁFICOS	vii
ÍNDICE DE ILUSTRACIÓN DE FIGURAS	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIAL Y MÉTODO	4
III. RESULTADOS	6
IV. DISCUSIÓN	31
V. CONCLUSIONES	37
VI. RECOMENDACIONES	38
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
VIII. ANEXO	46

ÍNDICE DE CUADROS

		Pág.
Cuadro 1	Marcadores inmunohistoquímica en tejido cerebral	19
Cuadro 2	Inmunoexpresión de la ubiquitina en cerebro	21
Cuadro 3	Análisis de inmunohistoquímica ubiquitina	22
Cuadro 4	Hallazgos de alteraciones de hematíes en tejidos	23
Cuadro 5	Resultados de los análisis de autólisis	23
Cuadro 6	Resultados de prueba del chi cuadrado de Pearson	25

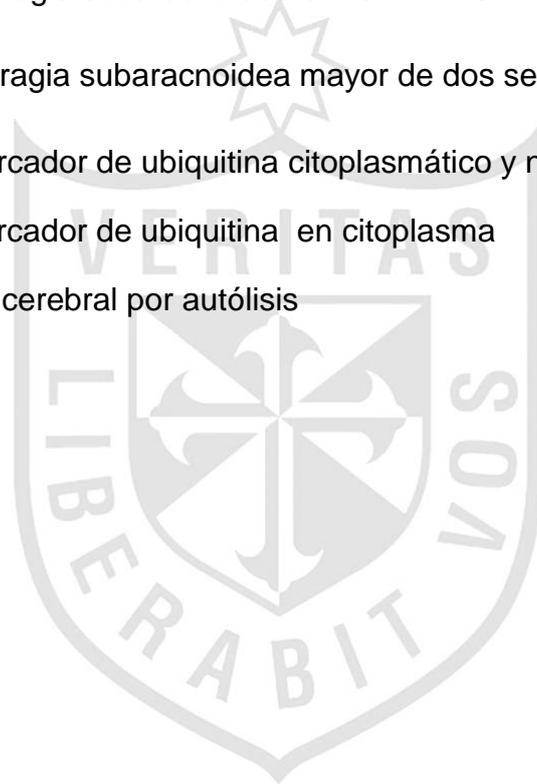


ÍNDICE DE ILUSTRACIÓN DE GRÁFICOS

		Pág.
Gráfico 1	Hallazgos histomorfologicos del SNC	7
Gráfico 2	Hallazgos histomorfologicos del CLT	9
Gráfico 3	Hallazgos microscópicos por trauma torácico	11
Gráfico 4	Hallazgos morfológicos por trauma abdominal	13
Gráfico 5	Hallazgos microscópicos en útero y anexos	14
Gráfico 6	Cruce de variables ubiquitina con data histológica	26
Gráfico 7	Cruce de variables ubiquitina con HE	27
Gráfico 8	Cruce de variables ubiquitina con autólisis	28
Gráfico 9	Cruce de variables HE con data histológica	29

ÍNDICE DE ILUSTRACIÓN DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Data de injuria menor de cuatro horas	16
Figura 2	Hemorragia subaracnoidea menor de una hora	16
Figura 3	Hemorragia subaracnoidea entre 12 y 24 horas	17
Figura 4	Hemorragia subaracnoidea entre 24 – 48 horas	17
Figura 5	Hemorragia subaracnoidea mayor de dos semanas	18
Figura 6	Biomarcador de ubiquitina citoplasmático y nuclear	19
Figura 7	Biomarcador de ubiquitina en citoplasma	19
Figura 8	Tejido cerebral por autólisis	24



RESUMEN

Objetivo: se evaluó la expresión de ubiquitina con daño neuronal en casos de feminicidio registrados en la Morgue Central de Lima, durante los años 2009 y 2010.

Material y método: se registraron los datos de 62 occisas en la Morgue Central de Lima, durante el período 2009-2010. Se revisaron las láminas coloreadas con hematoxilina eosina, mediante microscopio óptico, y se aplicó un biomarcador de trauma cerebral (ubiquitina). Mediante paquete estadístico SPSS v.22, se analizó los resultados de las variables ubiquitina, coloración de hematoxilina eosina y autólisis con chi cuadrado de Pearson, con un valor de significancia $p < 0,05$. Se obtuvieron tablas de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas.

Resultados: el análisis histoquímico reveló que los tejidos fueron anormales en un 22,0% de muestras de cerebelo; 50,0%, en tráquea; 33,9%, en piel; 83,9% en pulmón; 29,0% en corazón; 83,9%, en cerebro, 25,8% en arterias carótidas. Se obtuvo significación estadística entre ubiquitina con expresión del 75,0% y data histológica entre 4 – 12 horas, $gl = 12$, con $p = 0,008$, ubiquitina – HE, con $gl = 24$, con $p = 0,001$, al igual que ubiquitina – autólisis, con $gl = 16$, con $p = 0,001$, autólisis - data histológica, con $p = 0,012$, con significancia estadística. Las relaciones de las variables entre hematoxilina eosina – causa básica con $p = 0,850$, ubiquitina – causa básica con $p = 0,115$ y autólisis - causa básica, con $p = 0,166$, no se encontró significancia estadística.

Los resultados de la inmunoexpresión de la ubiquitina mostraron que el 59,6% de casos fue positivo, el 11,6%, negativo y el 28,8% resultó en duda o no se pudo determinar; mientras que los resultados de autólisis revelaron que el 61,3 % de casos analizados presentó un proceso de autólisis al 25,0%, 16,1% de casos estudiados mostró una autólisis al 50,0%; 8,1% de casos tuvo una autólisis al 100,0%.

Conclusión: se encontró correlación entre el biomarcador de ubiquitina con 75,0% de expresión núcleo – citoplasma en la célula neuronal: con data histológica post injuria entre 4 y 12 horas, autólisis y hematoxilina eosina; en casos de feminicidios registrados en la Morgue Central de Lima.

ABSTRACT

Objective: the expression of ubiquitin was assessed with neuronal damage in cases of femicide registered in the Central Morgue of Lima, during the years 2009 and 2010.

Material and methods: data from 62 deceased women were recorded in the Morgue Central de Lima during 2009 - 2010. Colored with hematoxylin eosin, by optical microscope sheets were reviewed, and a biomarker of brain trauma (ubiquitin) was applied. Using SPSS v.22, the results of the variables was analyzed ubiquitin, HE stain Autolysis and with Pearson Chi square, with a value of significance $p < 0,05$.

Results: histochemical analysis revealed that the tissues were abnormal in 22,6% of samples of cerebellum, 50,0% in trachea, 33,9% in skin, 83,9,% in lung, 29,0% in heart, 83,9% in brain, and 25,8% in carotid arteries. Statistical significance between ubiquitin was obtained by expression of 75,0% and standing histological between 4 to 12 hours, with $g1 = 12$, with $p = 0,008$, ubiquitin - HE, with $g1 = 24$, with $p = 0,001$, as ubiquitin - autolysis with $p = 0,001$ Autolysis - Data histological with $p = 0,012$, with significance statistics. The relationships of the variables between hematoxilin eosin basic cause, with $p = 0,850$, ubiquitin - basic cause, with $p = 0,115$ and autolysis - basic cause, with $p = 0,166$, no statistical significance was found.

The results of immunoexpression ubiquitin showed that 59,6% of cases were positive, 11,6% were negative and 28,8% were in doubt or could not be determined; while autolysis results showed that 61,3% cases had a process of autolysis at 25,0%, 16,1% cases showed a 50,0% autolysis; 8,1% cases was 100,0% autolysis.

Conclusion: post injury between 4 and 12 hours with histological data, with changes of autolysis and HE coloration: the neuronal cell cytoplasm - correlation between biomarker ubiquitin found 75,0% of core expression in cases registered in the Central Morgue of Lima femicide.

I. INTRODUCCIÓN

Con la modificación de La Ley N° 29819, el artículo 107 del Código Penal, se incorporó la figura legal de feminicidio, que describe al victimario como “el que, a sabiendas, mata a su ascendiente, descendiente, natural o adoptivo, o a quien es o ha sido su cónyuge, su conviviente, o con quien esté sosteniendo o haya sostenido una relación análoga”, quien recibirá “una pena privativa de libertad no menor de quince años”. (1,2)

La violencia contra la mujer es un fenómeno mundial, que se enmarca en documentos para luchar contra su expansión, que cobra diariamente víctimas pese a las campañas de sensibilización y prevención efectuadas por diversas instituciones nacionales e internacionales. (3,4)

La Organización de las Naciones Unidas (ONU), dispuso la Declaración sobre la eliminación de la violencia contra la mujer, en la 48 Asamblea General. El primer artículo de este documento refiere que la violencia contra la mujer es “todo acto de violencia basado en la pertenencia al sexo femenino, que tenga o pueda tener como resultado un daño o sufrimiento físico, sexual o psicológico para la mujer, así como las amenazas de tales actos, la coacción o la privación arbitraria de la libertad, tanto si se producen en la vida pública como en la vida privada”. (4)

La Organización de Estados Americanos (OEA) adoptó los lineamientos de la Convención Interamericana para prevenir, sancionar y erradicar la violencia contra la mujer (Convención de Belém do Pará), en el 24 período ordinario de sesiones de la Asamblea General. El primer artículo de este documento también menciona que la violencia contra la mujer está referida a “cualquier

acción o conducta, basada en su género, que cause muerte, daño o sufrimiento físico, sexual o psicológico a la mujer, tanto en el ámbito público como en el privado”. (5)

La patología forense aparece en este contexto como un área de la medicina que proporciona información relevante sobre las causas de muerte en los casos de feminicidio, con la finalidad de facilitar las investigaciones por parte de las autoridades competentes en nuestro país, y dictaminar, así, la culpabilidad o no de los presuntos implicados.

Las propiedades biomecánicas de los constituyentes de cabeza, cuello y sistema nervioso central y su implicancia en la constitución de los tejidos y la explicación fisiológica de los niveles críticos explican resultados de la injuria; y los criterios de tolerancia por mecanismos de aceleración, estrés, velocidad de impacto. Se debe considerar la neuropatofisiología de injuria difusa axonal y sus manifestaciones clínicas premortem y su impacto en el tejido cerebral postmortem. (6 – 10)

El biomarcador empleado en el presente trabajo, mediante el sistema ubiquitina – proteosoma, actúa tanto en el citoplasma como en el núcleo de las células y es responsable del reciclaje de la mayoría de las proteínas solubles, desempeñando un papel especialmente importante en la degradación de proteínas dañadas – injuria cerebral, mal plegada o de vida media muy corta. (11 - 14)

La ubiquitina es un biomarcador que expresa daño neuronal, y, que se encuentra articulado a muchos mecanismos celulares entre los que se encuentran la plasticidad de la célula neuronal ante el daño y la memoria. (15 -18)

En la degradación vía ubiquitina pueden diferenciarse claramente dos etapas: La primera es la conjugación de varias moléculas de ubiquitina al sustrato para formar la señal de degradación, y la segunda es la proteólisis del sustrato marcado por el complejo proteolítico 26S y liberación de las moléculas de ubiquitina. (19 - 22)

En la conjugación de las moléculas de ubiquitina al sustrato están involucradas varias enzimas. La ubiquitina es una proteína de 76 aminoácidos, universalmente distribuida entre los eucariotas y muy conservada. La unión covalente de la ubiquitina a las proteínas constituye la señal de degradación por el proteosoma. En el proceso de unión de la ubiquitina al sustrato intervienen hasta cuatro tipos de enzimas denominadas E1, E2, E3 y E4. (23 - 26)

El objetivo general de la investigación fue evaluar el uso de la ubiquitina en la determinación del daño neuronal en casos de feminicidio en la Morgue Central de Lima (MCL), durante los años 2009 y 2010.

Los objetivos específicos; establecer el daño producido en tejido cerebral en casos de feminicidio mediante marcadores de inmunohistoquímica. Establecer la correlación del daño neuronal con ubiquitina en casos de trauma cerebral. Determinar los hallazgos de inmunoexpresión de ubiquitina en casos de feminicidio por arma blanca y disparo de proyectil de arma de fuego. Determinar los hallazgos histológicos en órganos afectados por injuria y/o daño en casos de feminicidio. Determinar la presencia de alteraciones morfológicas por autólisis en casos de feminicidio

II. MATERIAL Y MÉTODO

La investigación consignó la información de 62 occisas de 73 casos de feminicidio, de un total de 2,469 occisas admitidas durante el período 2009 - 2010, registradas en la Morgue Central de Lima (MCL) quienes cumplieron ciertos criterios de selección (exclusión de decesos por causas naturales y casos de feminicidio que no hayan sido atendidos en la MCL).

El diseño del presente estudio es de carácter descriptivo debido a que no se determinan relaciones de causalidad, las variables de estudio fueron sometidas a un análisis explicativo, con prueba de “chi cuadrado de Pearson”, se cruzaron las siguientes variables: causa básica – ubiqutina, data histológica – ubiqutina, HE – ubiqutina, autólisis – ubiqutina, tiempo transcurrido – HE, causa básica – autólisis, tiempo transcurrido – autólisis; con la finalidad de aportar un nuevo sistema de evaluación médico legal del feminicidio, así como transversal y retrospectivo, ya que se evaluaron los casos de feminicidio hallados en la Morgue Central de Lima (MCL), durante los años 2009 y 2010.

Como la muestra de estudio corresponde al total de la población en cuestión, es suficientemente demostrativa para aplicar la prueba de chi cuadrado de Pearson y obtener análisis de significancia sobre la relación que existen las variables.

Se aplica los hallazgos morfológicos y alteraciones estructurales que se observan en los hematíes, cambios celulares, presencia de células inflamatorias a fin de determinar en casos de trauma o injuria la presencia de data de muerte y ruptura de tejidos por trauma en sus diferentes modalidades.

(Anexo 1)

Se revisaron las láminas coloreadas con hematoxilina eosina mediante microscopio óptico Leyca DM 750, en todos los casos de feminicidio en la MCL, y se aplicó un biomarcador de trauma cerebral (ubiquitina – Thermo Fisher Scientific), con el Sistema de Detección - Ultravision antipolivalente HRP / DAB – Diaminobencidina, listo para usar, reactivo streptavidina - biotina para membrana celular, citoplasma y núcleo, anticuerpo policlonal para muestras de parafina fijadas con formol en una concentración de 1:200, con citrato buffer, con pH 6.0 por 10 - 20 minutos.

La información de todas las variables obtenidas mediante la ficha de recolección de datos que fue registrada para formar luego una base de datos en el programa Microsoft Excel 2010, y se exportó al programa SPSS versión 22, con la prueba de “chi cuadrado de Pearson”, para su valor estadístico significativo, para el cálculo de las variables cuantitativas, y obtención de tablas de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas.

III. RESULTADOS

Se analizó la información de 62 casos hallados en la Morgue Central de Lima (MCL), durante el período de enero de 2009 a diciembre de 2010, y se muestran a continuación los resultados del análisis descriptivo de variables demográficas y los hallazgos patológicos encontrados.

1. Resultados del análisis histoquímico con tinción hematoxilina - eosina sobre muestras histológicas de las víctimas de feminicidio

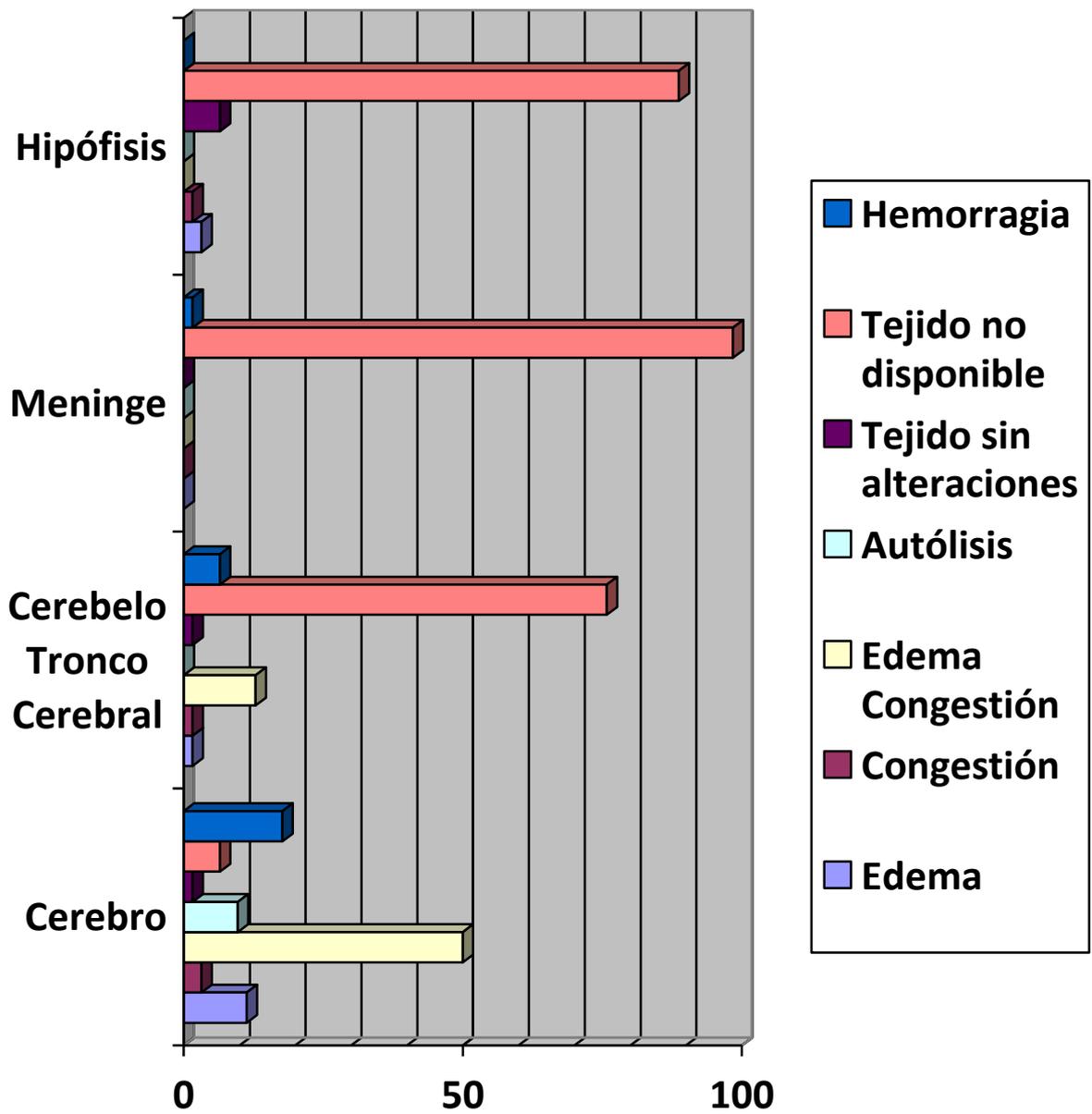
1.1 Tejidos del Sistema Nervioso Central en casos de trauma

En los resultados sobre el SNC correspondiente a tejido cerebral, cerebelosos y tejido meninge cuando ocurre un trauma o injuria se encontraron los siguientes datos como: hemorragia se encontró 17,74%, 6,5% y 1,6% respectivamente. Lo más resaltante es los tejidos no recibidos para análisis histológico correspondiente a duramadre y cerebelo con 98,4% y 75,8% respectivamente.

Sobre tejido que no se recibieron para análisis histomorfológicos podemos referir que tejido cerebral, cerebelosos y meninge se encontraron 8,06%, 75,8% y 98,4% respectivamente. Referente a la hipófisis el 88,7% no se recibe, 1,6% congestivo, 3,2% con edema y 6,5% sin alteraciones histológicas significativas no relacionadas a la causa de muerte. (Gráfico 1)

Gráfico 1: hallazgos histomorfológicos en los tejidos del Sistema Nervioso

Central



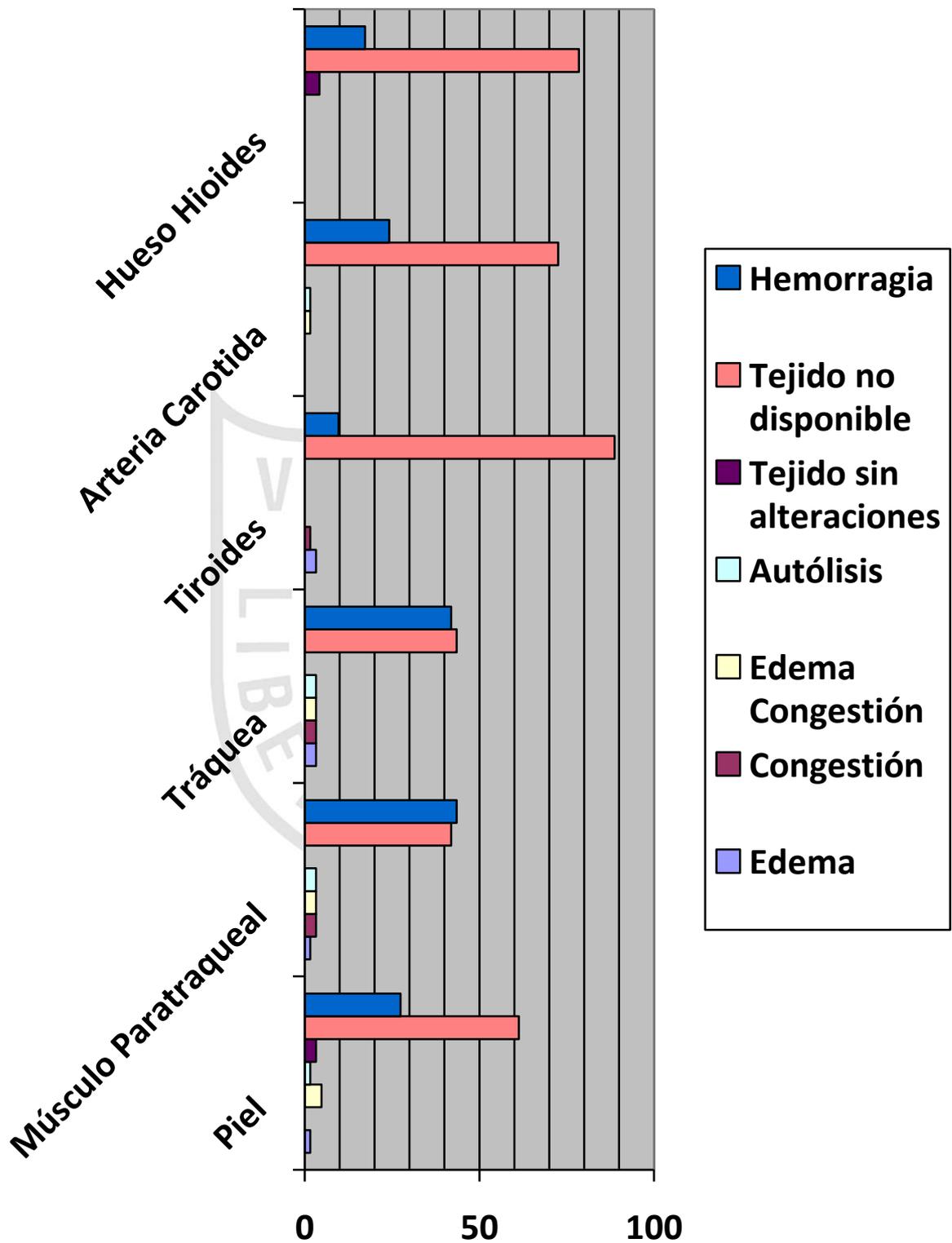
1.2 Complejo Laringo Traqueal

En lo referente a trauma cervical hemos encontrado los siguientes hallazgos de acuerdo a los análisis efectuados en los órganos, conjuntos de tejidos que se analizan cuando existe trauma cervical por asfixia mecánica – estrangulación encontrándose los siguientes hallazgos. A nivel de piel de cuello hemorrágico en un 27,4%, edema y congestión en el 4,8%, autolítico 1,6% y Tejido no disponible en el 61,0%. El esófago 8,1% hemorrágico, 1,6% autolítico, edema, congestión y edema – congestión, 85,5% tejido no disponible. Tráquea con 41,9% hemorrágico, 3,2% con autolítico, congestión, edema – congestión y sin alteraciones; 1,6% con edema y 43,0% tejido no disponible. Arteria carótida con 24,2% hemorrágico, 1,6% autolítico, edema-congestión y 72,6% tejido no disponible.

Los hallazgos en tejido tiroideo se reporta, 9,7% de carácter hemorrágico, 3,2% con edema – congestión, 1,6% sin alteraciones histológicas significativas, autolítico en 1,6% y 83,9% sin tejidos para su análisis microscópico.

Músculo para traqueal se encontraron con hemorragia 43,5% con hemorragia, 3,2% autolítico, sin alteraciones histológicas, congestión vascular, edema – congestión, 1,6% con edema y 41,9% tejido no fue enviado para análisis histológico. (Gráfico 2)

Gráfico 2: hallazgos histomorfológicos en los tejidos del Complejo Laríngeo Traqueal



1.3 Tejidos con trauma torácico

Los órganos afectados relacionados a trauma torácico son pulmón son hemorrágico en el 30,6%, edema – congestión 25,8%, con cambios autolíticos 9,7%, tejidos congestivos con 8,1%, tejidos sin alteraciones histológicas significativas 4,8%, edema 4,8%, material aspirado sangre en 1,6%, tejido no disponible en el 9,7% y hallazgos patológicos en el 4,8%.

El tejido cardiaco sin alteraciones histológicas significativas en un 35,5%, con edema 16,1%, con cambios autolítico 14,5%, 6,5% edema – congestión, 3,2% de carácter hemorrágico, 1,6% congestivo, tejido no disponible en el 21,0% y tejido cardiaco con hallazgos patológicos en el 1,6%. La arteria aorta no se envió para análisis histológico en un 98,4% y 1,6% con cambios autolíticos. (gráfico 3)

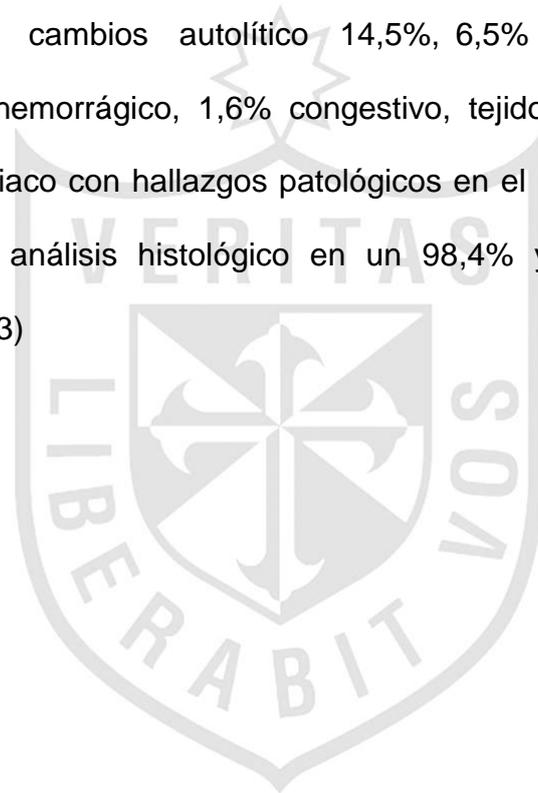
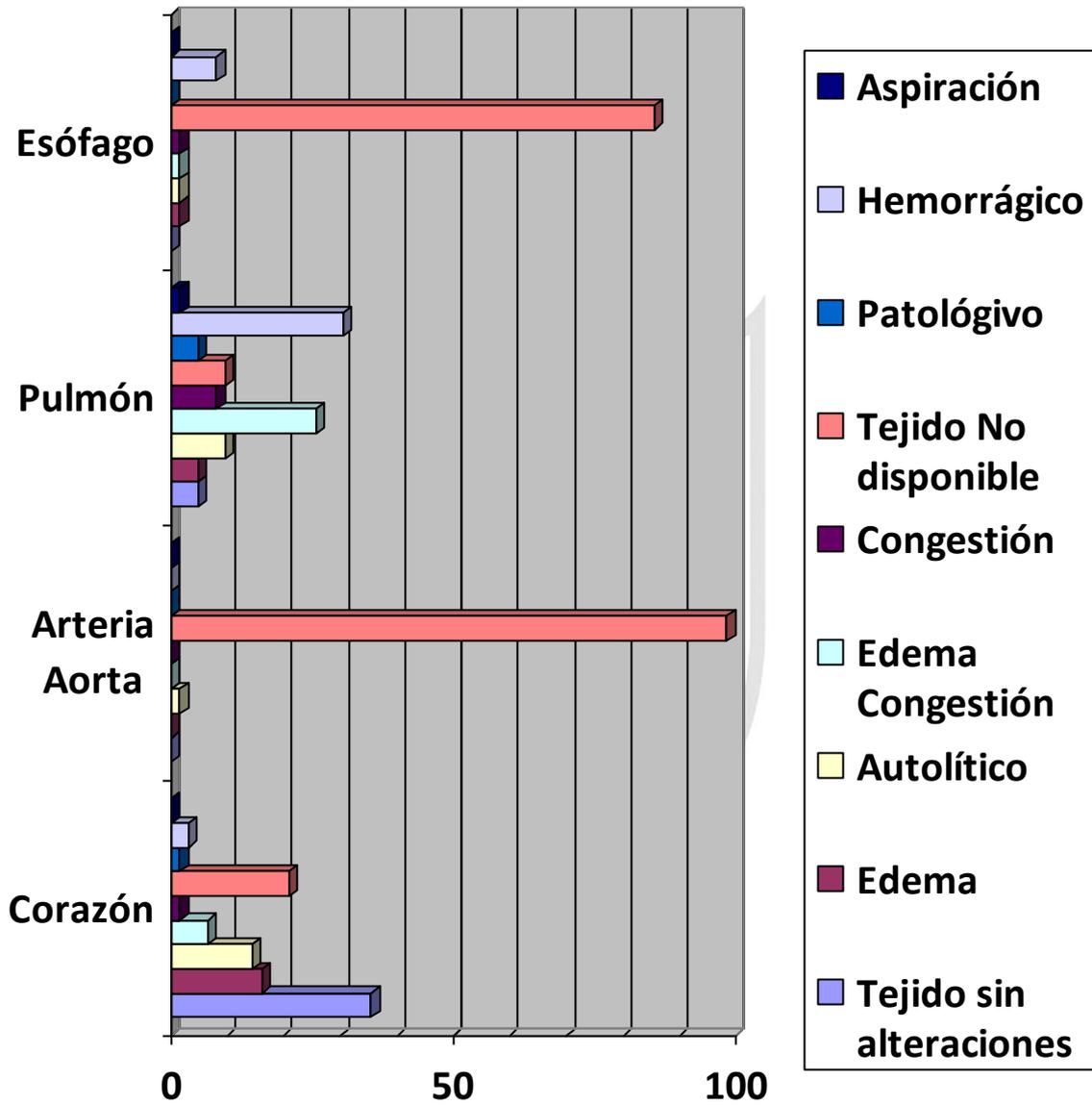


Gráfico 3: hallazgos microscópicos en órganos por trauma torácico



1.4 Tejidos con trauma abdominal

Se encontró los siguientes hallazgos microscópicos en tejido hepático, el 35,5 % se reporta sin alteraciones histológicas significativas, con cambios autolíticos en 11,3%, 8,1% con edema, 3,2% fue congestión vascular, 1,6% y edema – congestión, respectivamente; 21,0% sin tejido disponible.

A nivel del tejido gástrico encontramos 14,5% sin alteraciones histológicas significativas, 9,7% fueron tejidos con cambios autolíticos; 4,8% fueron hemorrágicos y edema y congestión vascular respectivamente; 3,2% congestión vascular, patológico y edema respectivamente, 56,5% sin tejido disponible.

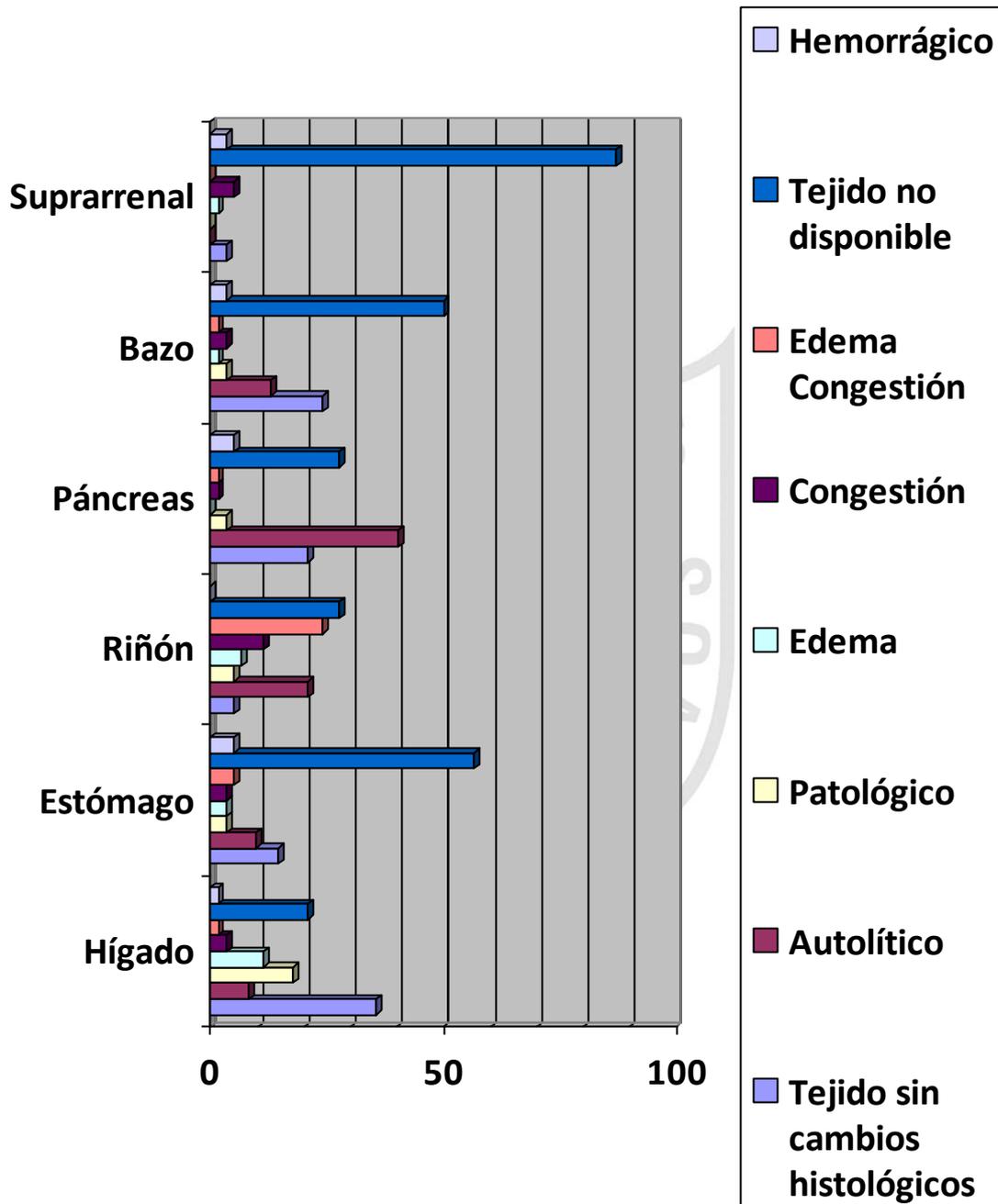
Los hallazgos microscópicos en tejido renal se encontró 4,8% sin cambios morfológicos, 27,4% no se recibió el tejido, 21,0% con cambios autolíticos, 11,3% con congestión vascular, 6,5% con edema, con edema – congestión vascular 24,2%, patológico con 4,8%.

A nivel de tejido pancreático se encontró en estado autolítico en el 40,3%, sin cambios histológicos significativos con 21,0%, 4,8% de aspecto hemorrágico, 3,2% con patología, 1,6% con congestión – edema y congestión vascular.

Los cambios morfológicos en tejido esplénico nos reporta sin cambios histomorfológicos con 24,2%, 12,9% con cambios autolíticos, 3,2% hemorrágico, congestión y patológicos respectivamente, 1,6% edema - congestión – edema; 50,0% sin tejido disponible.

La glándula suprarrenal encontró congestión vascular 4,8%, 3,2% sin alteraciones histológicas significativas y hemorrágico, respectivamente; 1,6% con edema; 87,1% sin tejido disponible. (Gráfico 4)

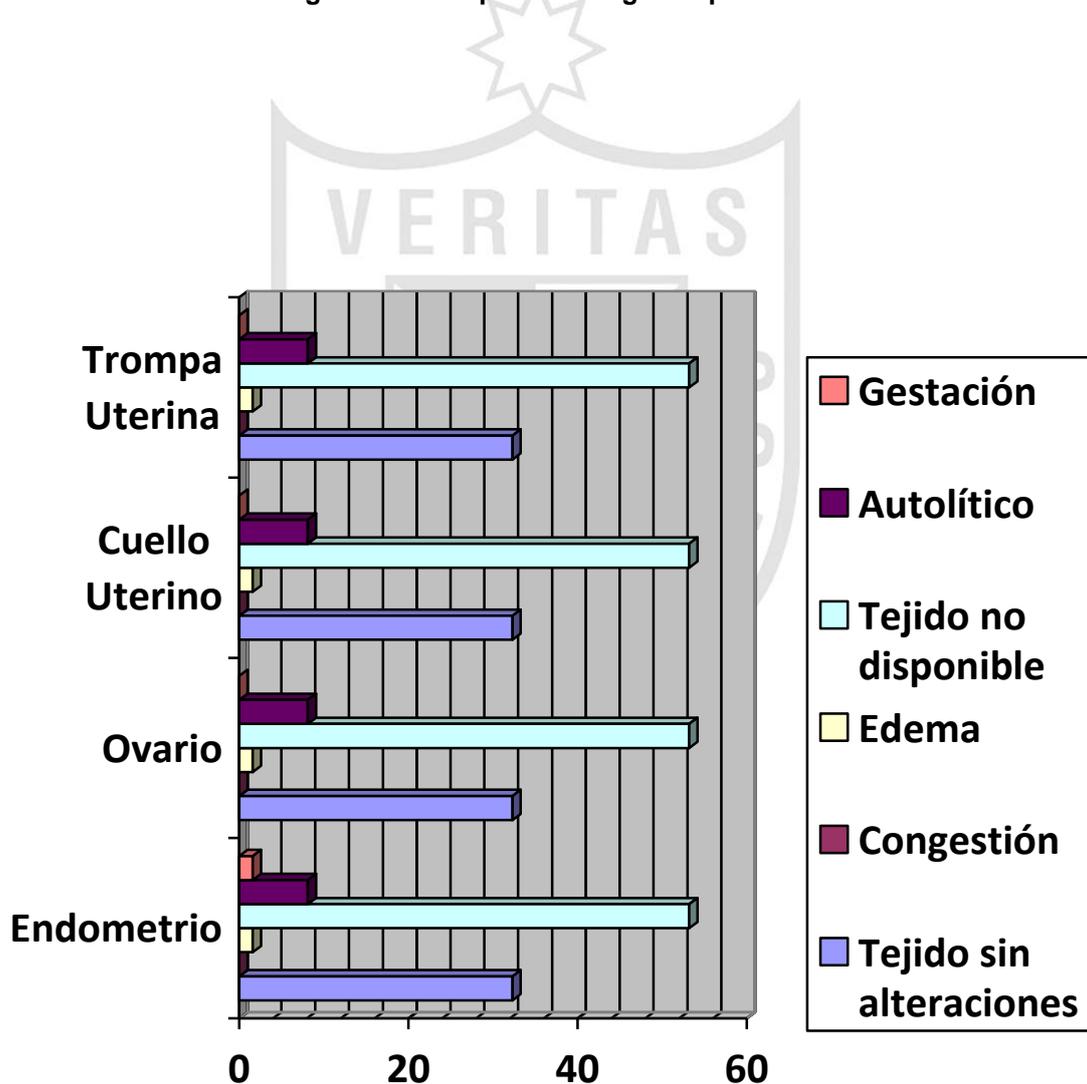
Gráfico 4: hallazgos microscópicos en órganos por trauma abdominal



1.5 Hallazgos histomorfológicos de útero y ovario

El 32,3% de los resultados microscópicos del útero - ovario fue sin alteraciones histológicas significativas; 8,1% fue con cambios autolíticos; 3,2% fue edema – congestión; 1,6%, fueron edema y útero conteniendo gestación, respectivamente; y 53,2%, sin tejido disponible. (Gráfico 5)

Gráfico 5: hallazgos microscópicos en órganos por trauma abdominal



2 Hallazgos de data histología de la injuria

Los tejidos analizados mediante microscopia con coloración de hematoxilina eosina, nos aporta información sobre los signos de inflamación que histológicamente se puede reportar, como la presencia de neutrófilos que aparecen alrededor de los vasos sanguíneos; asimismo como los macrófagos y fibroblastos. Se observa la migración de estas células al lugar de la lesión y su presencia aporta información sobre el tiempo de la lesión.



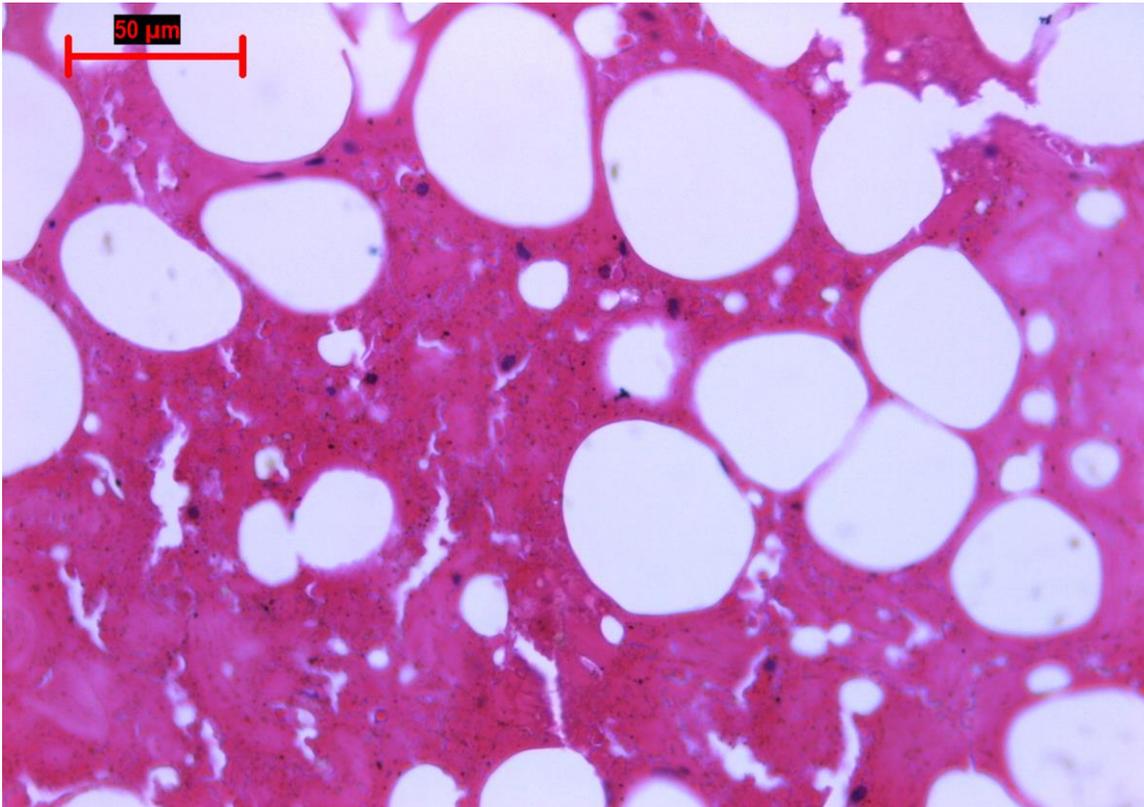


Figura 1. Data de injuria menor de cuatro horas se observa abundantes hematíes con presencia ocasionales neutrófilos con coloración de hematoxilina – eosina. (40X)

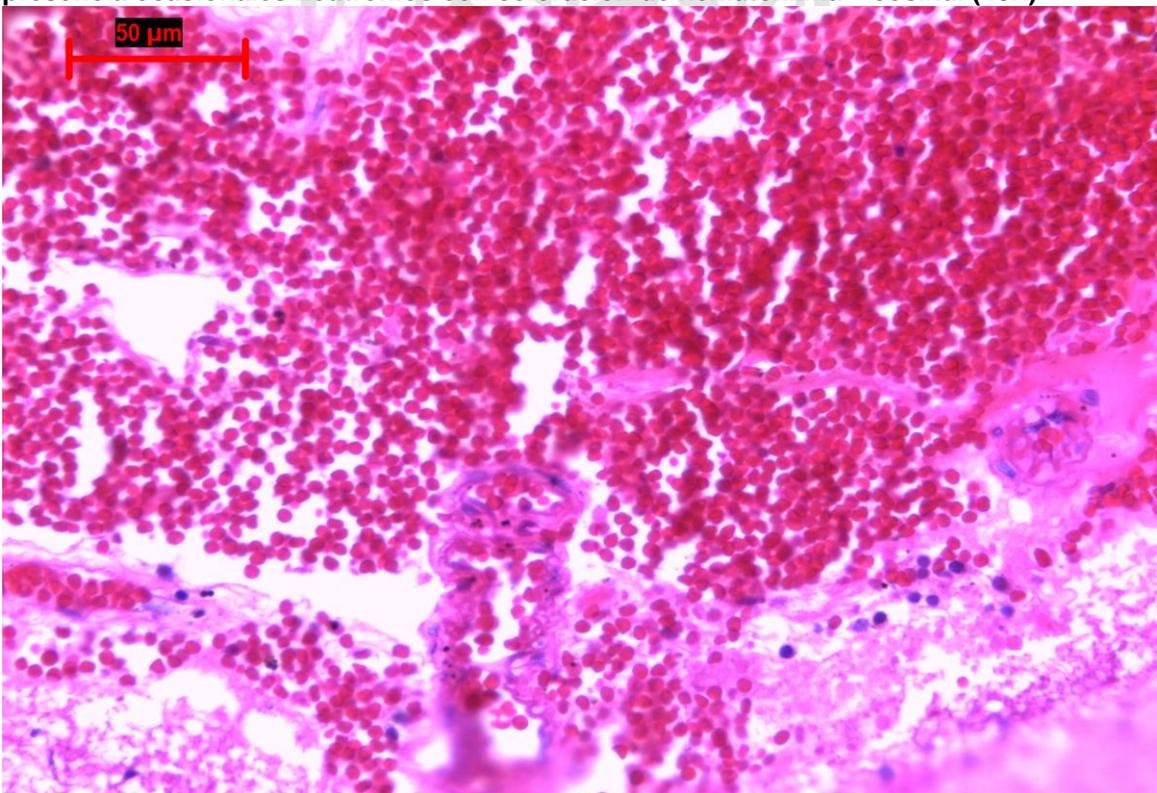


Figura 2. Hemorragia subaracnoidea menor de una hora, se observa compuesto por abundantes hematíes en el espacio subaracnoideo, con coloración de HE. (40X)

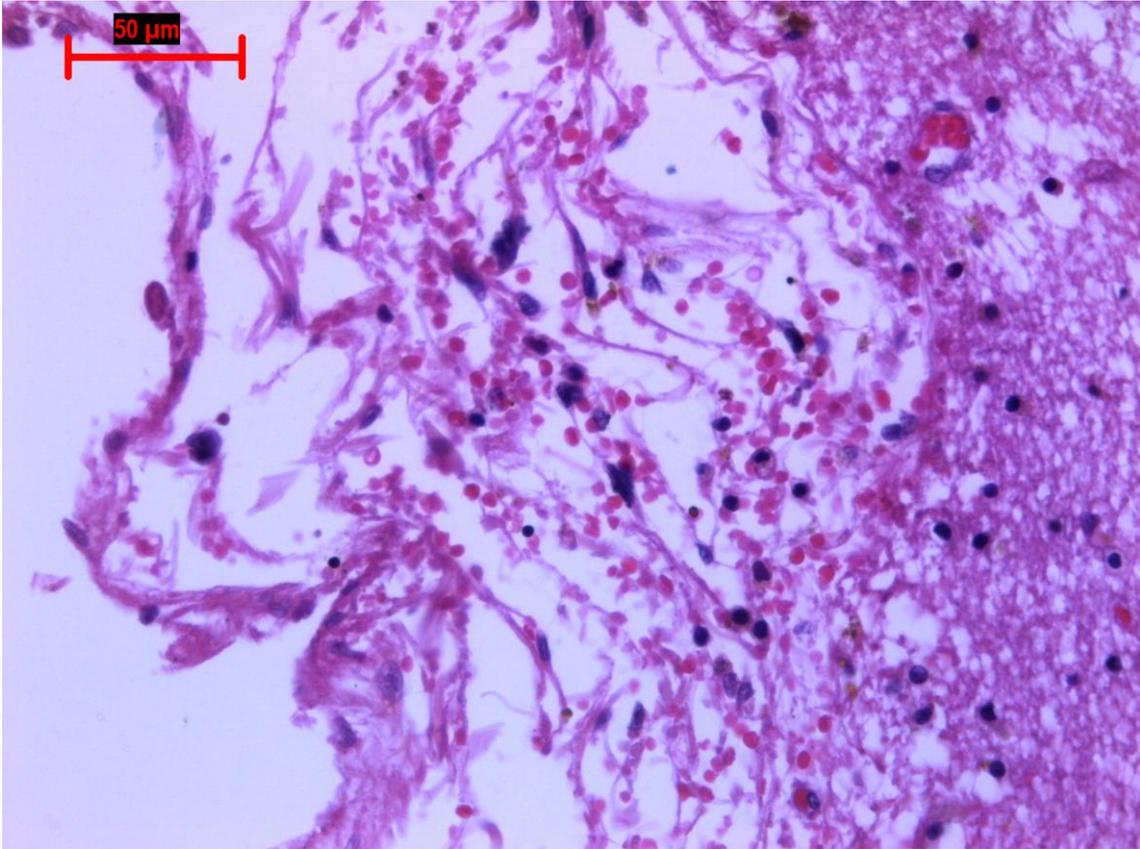


Figura 3. Hemorragia subaracnoidea con presencia de macrófagos, linfocitos, hematíes entre 12 y 24 horas, coloración de HE. (40X)

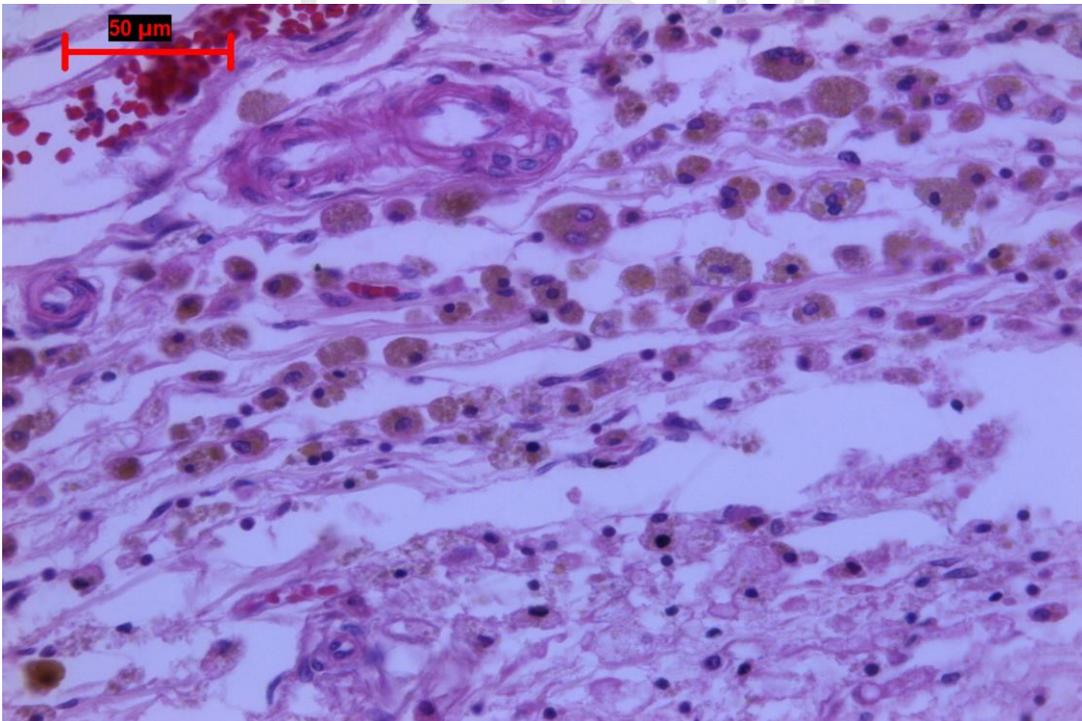


Figura 4. Hemorragia subaracnoidea con presencia de abundantes macrófagos, depósitos de hemosiderina, hematíes entre 24 – 48 horas, coloración de HE. (40X)

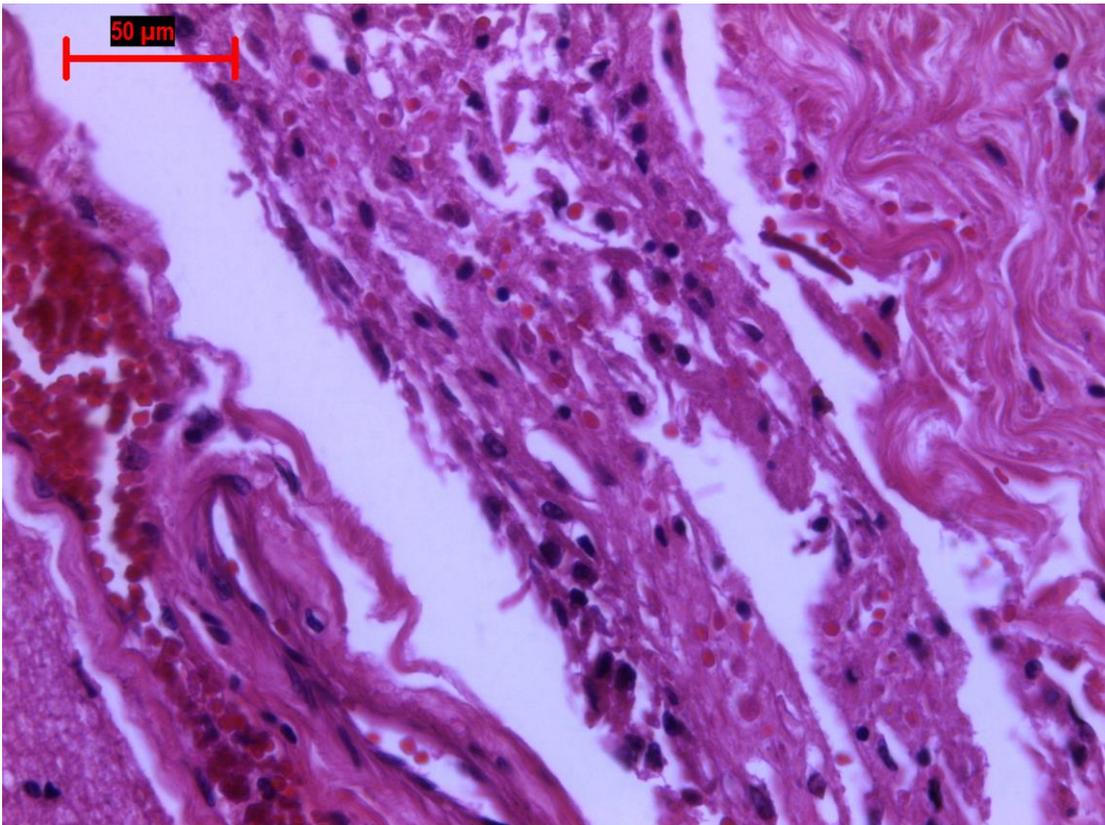


Figura 5. Hemorragia subaracnoidea con presencia de incrementos de fibras de colágeno, fibrina y celularidad mixta mayor de dos semanas, coloración de HE. (40X)

3. Resultados obtenidos de la inmunohistoquímica con ubiquitina

3.1 Inmunoexpresión e inmunohistoquímica - ubiquitina

Existen una gran variedad de marcadores de inmunohistoquímica que expresan daño a nivel del Sistema Nervioso Central, algunos a nivel de las células neuronales dentro de ellas la ubiquitina, un biomarcador proteico de la neurona, mediante la ubiquitinización la que participa en la regulación de vías de señalización intercelular y existen tres variantes: mono ubiquitinización, multi mono ubiquitinización y la poli ubiquitinización. Molecularmente el sistema de ubiquitinización está conformado por enzimas de activación, conjugación y de ligación, mediante enlace covalentes. Existen además otros marcadores como se muestra en el cuadro siguiente.

Cuadro 1: expresión de los marcadores de inmunohistoquímica en tejido cerebral

Antígeno	Marcador	Respuesta y expresión
Reacción Celular	CD 15	Presencia de fagocitosis, quimiotaxis, presencia de neutrófilos.
	LCA	Antígeno leucocitario común, superficie celular de los leucocitos de la sangre.
	CD3	Presencia de linfocitos y células T.
	Ubiquitina	Expresa específicamente daño a las neuronas.
Gliosis	1 – ACT	A 1 Antiquimiotripsina demuestra depósitos de β amiloide.
	Vimentina	Filamentos intermedios del cito esqueleto y uniones intercelulares.
	Tenascina C	Expresa matriz extracelular en la injuria del SNC.
Reacción Vascular	Factor VIII	Se expresa en células endoteliales.
	Trombomodulina	Membrana celular de las células endoteliales.
	MIB-1	Proliferación celular.

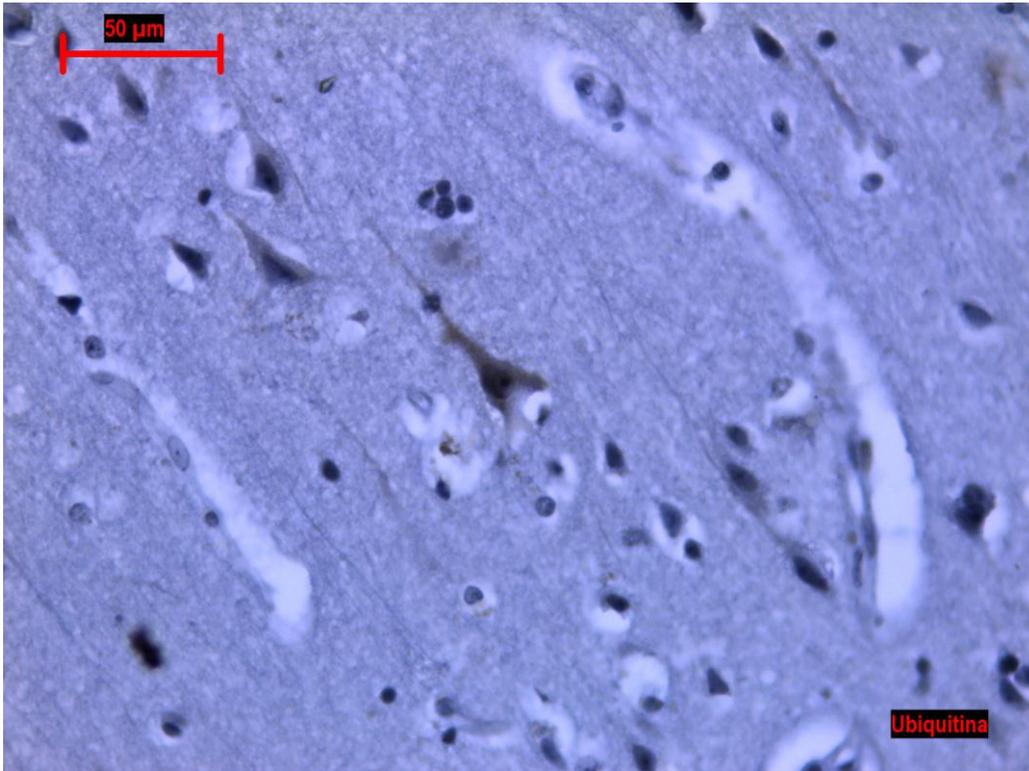


Figura 6. Biomarcador de ubiquitina a nivel del tejido cerebral expresado a nivel citoplasmático y nuclear. (40X)

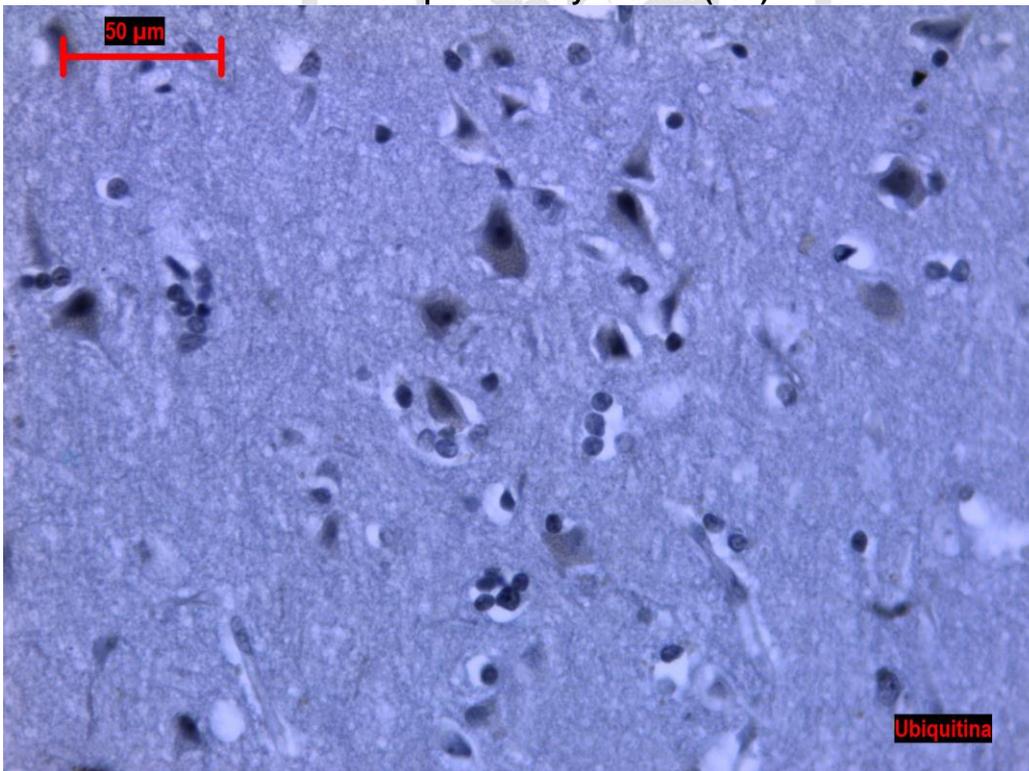


Figura 7. Biomarcador de ubiquitina a nivel del tejido cerebral expresado a nivel citoplasmático. (40X)

Es relevante ya que aporta información sobre daño en la neurona, en casos de trauma cerebral, a diferencia de otros biomarcadores que actúan sobre el axón, mielina o células gliales.

Cuadro 2: inmunoexpresión de la ubiquitina en cerebro según el tipo de agente.

Tipo de agente	+	++	+++	-	Total
Asfixia por estrangulación	1 (1.67)	4 (6.67)	10 (16.67)	3 (5.00)	18 (30.00)
Arma blanca	2 (3.33)	3 (5.00)	8 (13.33)	1 (1.67)	14 (23.33)
Arma de fuego	0 (0.00)	4 (6.67)	5 (8.33)	2 (3.33)	11 (18.33)
Objeto contundente	1 (1.67)	0 (0.00)	2 (3.33)	0 (0.00)	3 (5.00)
No se indica	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.33)	2 (3.33)
En investigación	1 (1.67)	0 (0.00)	6 (10.00)	2 (3.33)	9 (15.00)
Avanzado estado de putrefacción	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.33)	2 (3.33)
Tóxico	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.67)	0 (0.00)	1 (1.67)
Total	5 (8.33)	11 (18.33)	32 (53.33)	12 (20.00)	60 (100.00)

Los números en paréntesis indican valores porcentuales en función al total (n = 60).

Los resultados de la inmunoexpresión de la ubiquitina en cerebro, en 60 casos, revelaron que el 53,33% fue ubiquitina positivo (+++); 18,33%, fue ubiquitina en duda (++); y, 28,33%, fue ubiquitina negativo (+ / -). (Cuadro 2)

La asfixia por estrangulación (16,67%), arma blanca (13,33%) y arma de fuego (8,33%) fueron ubiquitina positivo (+++), de manera predominante (Cuadro 2), valores que mantienen la tendencia mostrada en. (Cuadro 2)

La asfixia por estrangulación (6,67%), arma blanca (5,00%) y arma de fuego (3,33%) fueron ubiquitina negativo (- / +) de manera predominante (cuadro 2).

Los resultados de la técnica de tinción inmunohistoquímica – ubiquitina, solo consideraron 52 casos, a quienes se les practicó posteriormente la prueba de biomarcador de trauma.

Cuadro 3: resultados de los análisis de inmunohistoquímica-ubiquitina de las víctimas de feminicidio (MCL 2009 - 2010).

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Inmunohistoquímica-ubiquitina		
+++	31	59.6
++	13	25.0
+	5	9.6
-	1	1.9
No determinado	2	3.8
Total	52	100.0
Clasificación – Inmunohistoquímica – ubiquitina		
Positivo (+++)	31	59.6
Duda (++)	13	25.0
Negativo (- / +)	6	11.6
No determinado	2	3.8
Total	52	100.0

El 59,6% del total reveló un valor de ubiquitina (+++), 25.0% fue ubiquitina (++); 9,6%, fue ubiquitina (+); 1,9% fue ubiquitina (-); y 3,8%, fue indeterminado. La reclasificación estableció que el 59.6% fueron ubiquitina positivo (+++); 25,0% fue ubiquitina en duda (++); 11,6% fue ubiquitina negativo (- / +) y 3,8% fue indeterminado. (Cuadro 3)

El contraste de los valores de inmunoexpresión e inmunohistoquímica, mostró lo siguiente: ubiquitina positivo (53,3% vs. 59,6%), ubiquitina en duda (18,3% vs. 25,0%) y ubiquitina negativo (28,3% vs. 11,6%). (Cuadros 2 y 3)

3.2 Resultados de autólisis

La autólisis es necesaria para conocer sobre la vitalidad de los tejidos y las alteraciones postmortem, constituidas por procesos fermentativos anaeróbicos y los glóbulos rojos que permanecen hasta días postmortem. (Cuadro 5)

Cuadro 4: alteraciones de los glóbulos rojos en muestras de tejidos de cerebro, cerebelo, duramadre, piel, carótidas y tráquea – tiroides - músculo de las víctimas de feminicidio (MCL 2009 - 2010).

Tejido	Primeras horas	4 horas	12-14 horas	24 horas	2-3 días	4 días	6-8 días	Total
Cerebro	0 (0,00)	0 (0,00)	7 (9,86)	3 (4,23)	1 (1,41)	0 (0,00)	0 (0,00)	11 (15,49)
Cerebelo	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (4,23)	1 (1,41)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	4 (5,63)
Duramadre	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,41)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,41)
Piel	0 (0,00)	0 (0,00)	12 (16,90)	3 (4,23)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,41)	16 (22,54)
Carótidas	0 (0,00)	0 (0,00)	8 (11,27)	3 (4,23)	2 (2,82)	1 (1,41)	0 (0,00)	14 (19,72)
Tráquea, tiroides, músculo	0 (0,00)	0 (0,00)	18 (25,35)	5 (7,04)	1 (1,41)	0 (0,00)	1 (1,41)	25 (35,21)
Total	0 (0,00)	0 (0,00)	49 (69,01)	15 (21,13)	4 (5,63)	1 (1,41)	2 (2,82)	72 (100,00)

Los números en paréntesis indican valores porcentuales en función al total (n = 72).

Se debe destacar que las autopsias se realizan después de las ocho horas; por ello no se reportan casos con hallazgos de alteraciones de los hematíes, menores de cuatro horas. (Cuadro 4)

Cuadro 5: resultados de los análisis de autólisis de las víctimas de feminicidio (MCL 2009 - 2010).

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Al 25 %	38	61,3
Al 50 %	10	16,1
Al 100 %	5	8,1
Al 75 %	4	6,5
No se realizó	5	8,1
Total	62	100,0

Los resultados de alteraciones postmortem de glóbulos rojos, en 72 muestras de tejidos dieron como resultado que el 69,0% de glóbulos rojos estuvieron presentes entre las 12 y 14 horas (puntas afiladas en la superficie citoplasmática); y el 21,1%, a las 24 horas (coloración de la capa íntima de los vasos). (Cuadro 4)

La mayor cantidad de muestras histológicas correspondieron al conjunto tráquea, tiroides, músculo (35,2%), seguido de piel (22,5%), carótidas (19,7%) y cerebro (15,5%). (Cuadro 4)

El 61,3 % presentó un proceso de autólisis al 25,0%; 16,1%, mostró una autólisis al 50,0%; 8,1%, reveló una autólisis al 100,0%; 6,5%, tuvo una autólisis al 75,0%; y no se realizó la prueba en el 8,1% de los casos. (Cuadro 5)

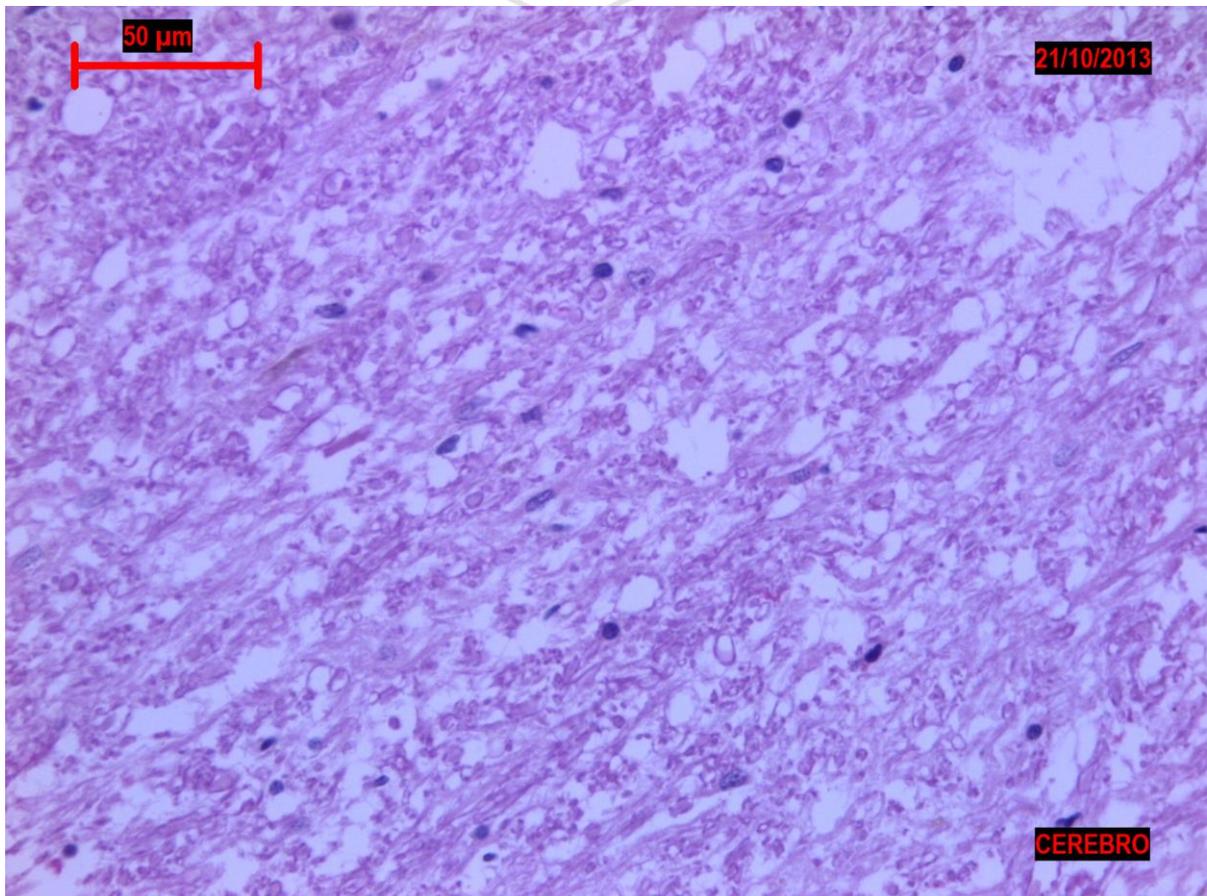


Figura 8. Ausencia de células neuronales en tejido cerebral por autólisis, coloración de hematoxilina – eosina, (40X).

Cuadro 6: resultados de significancia estadística: prueba del chi - cuadrado de Pearson

Variable principal	Variable secundaria	Valor del Chi-cuadrado de Pearson	glc	Sig. asintótica (2 caras)
Ubiquitina	Causa básica	27,753	20	0,115
Ubiquitina	Data histológica	26,714	12	0,008
Ubiquitina	HE	63,531	24	0,001
Ubiquitina	Autólisis	76,872	16	0,001
HE	Causa básica	41,096	30	0,850
HE	Data histológica	29,084	18	0,047
Autolisis	Causa básica	26,008	20	0,166
Autolisis	Data histológica	25,617	12	0,012

Al cruzar la variable principal – ubiquitina biomarcador con las variables secundarias de coloración de hematoxilina – eosina, autolisis y data histológica, con significancia estadística; asimismo, cuando correlacionamos coloración de hematoxilina – eosina con data histológica y autólisis con data histológica también encontramos significancia estadística. (cuadro 6)

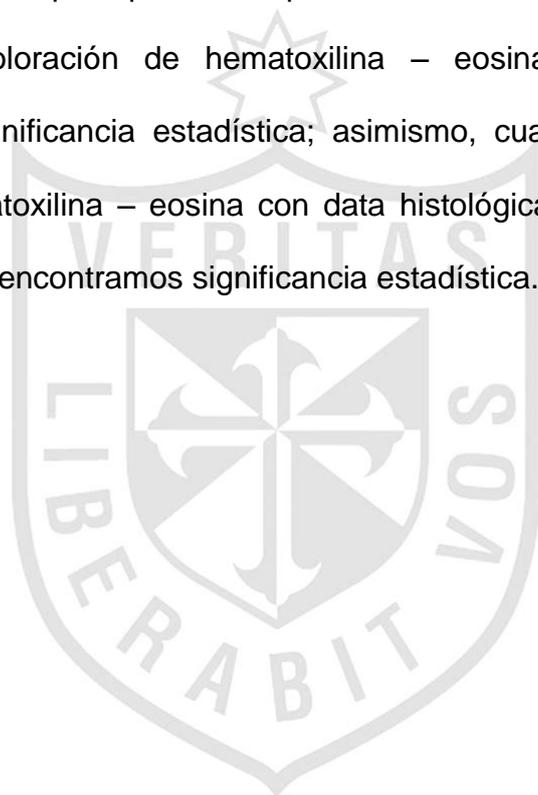


Gráfico 6: cruce de variables ubiquitina con data

Histológica

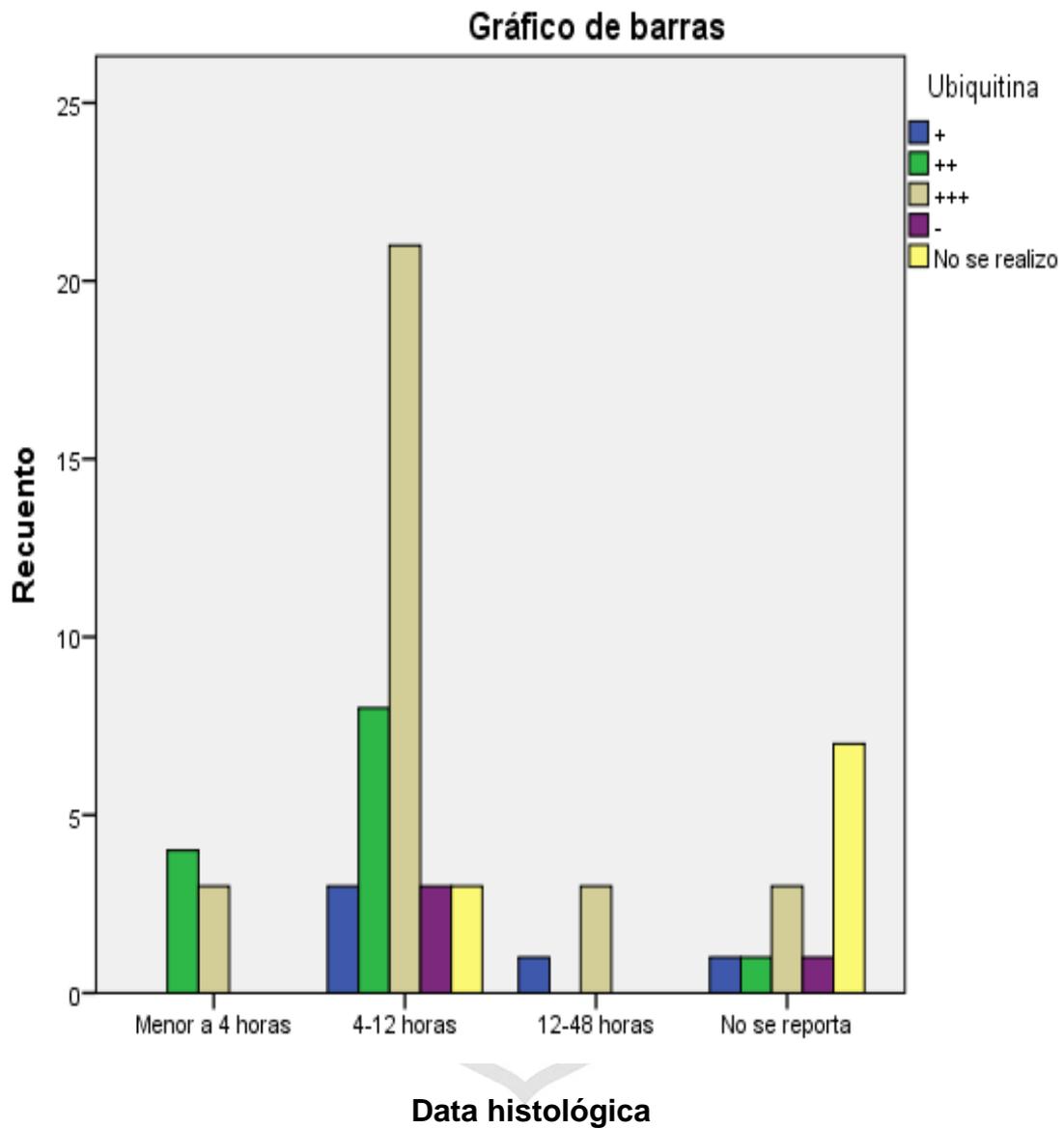


Gráfico 6: la presencia de *ubiquitina* se relaciona significativamente, con un $p < 0,05$; con la variable *data histórica* en un rango de 4 – 12 horas, este biomarcador se expresa en alta concentración (+++).

Gráfico 7: cruce de variables ubiquitina con HE

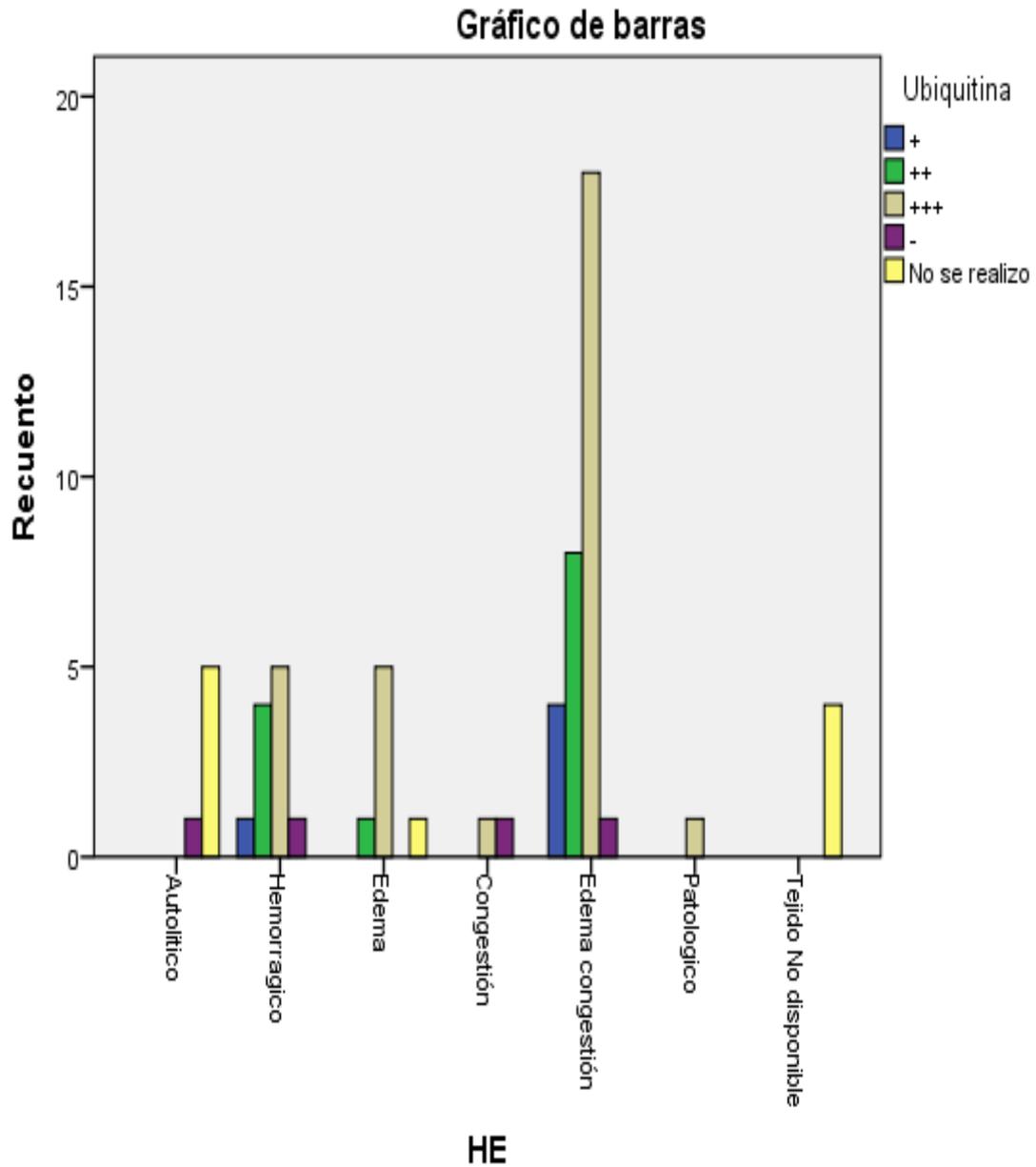


Gráfico 7: la presencia de *ubiquitina* con la coloración *hematoxilina eosina*, cuando se tienen el diagnóstico de edema y congestión tiene una correlación muy significativa, con un $p = 0,001$.

Gráfico 8: cruce de variables ubiquitina con autólisis

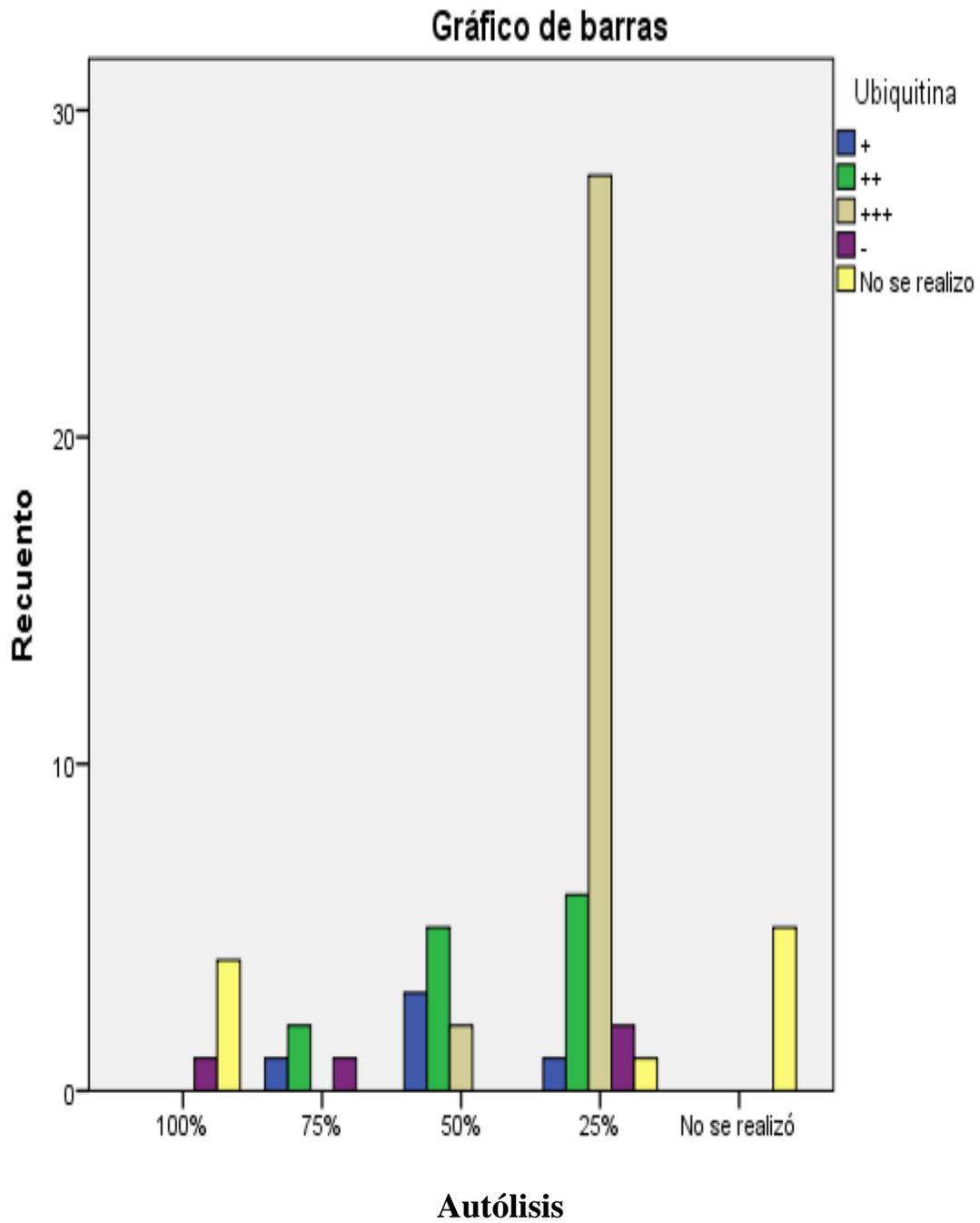


Gráfico 8: cuando se presenta 25% de autólisis, existe una mayor expresión del biomarcador *ubiquitina* (+++). Esta relación tienen una significancia con valor $p = 0,001$.

Gráfico 9: cruce de variables HE con data histológica

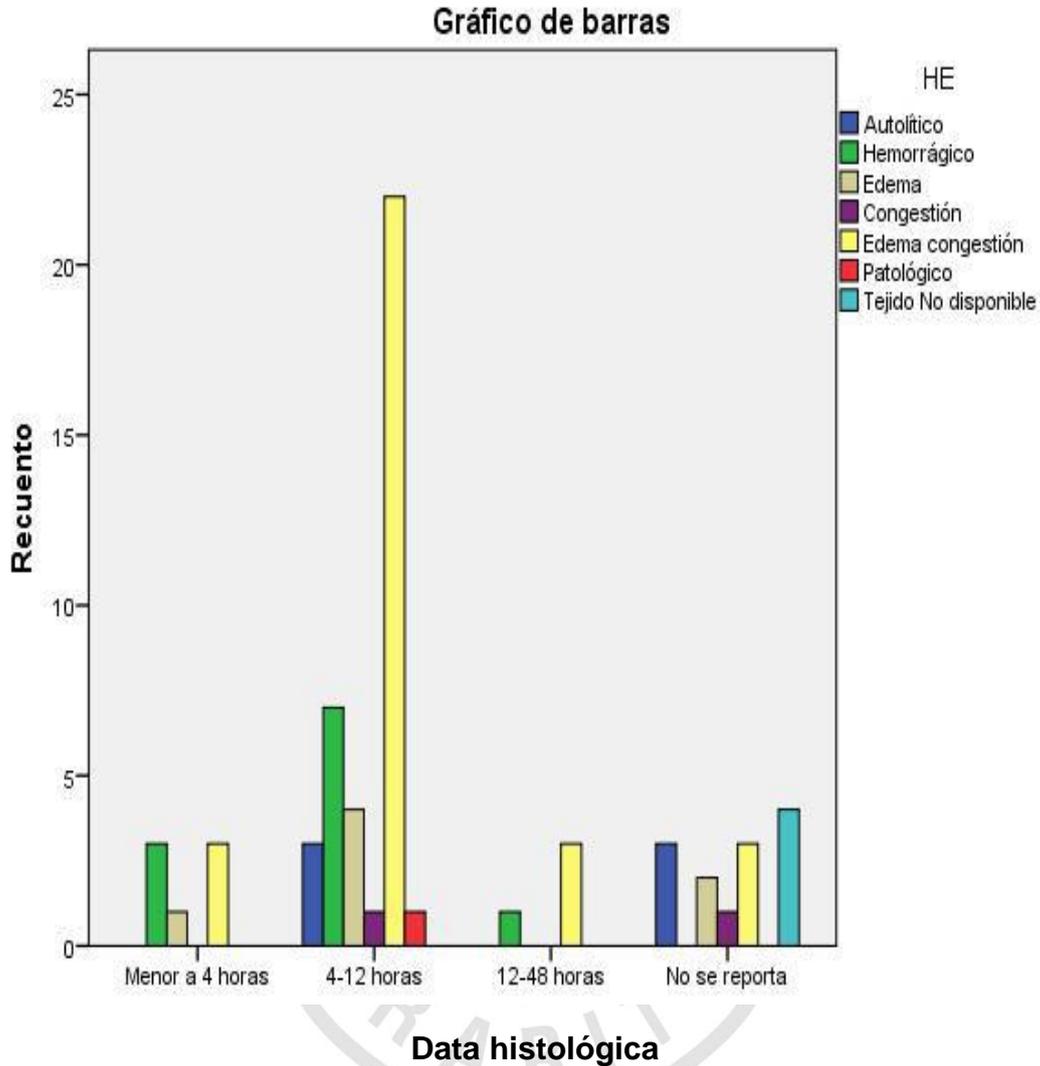


Gráfico 9: con la coloración *hematoxilina eosina*, el diagnóstico de edema congestión se encuentra correlacionado con la *data histológica* de rango 4 - 12 horas, con un valor $p = 0,047$.

IV.DISCUSIÓN

La patomorfología en trauma cerebral con presencia de infiltrado de células endoteliales, hematíes, macrófagos, fibroblastos, leucocitos, conteniendo depósitos de hemosiderina y células inflamatorias es un aporte en las investigaciones médico legales en casos de feminicidio - homicidios. Los hallazgos microscópicos con coloraciones de Hematoxilina - Eosina, que se presentan en la investigación, son inéditos en relación al trauma cerebral. (27 - 32)

Las reacciones tempranas como edema y hemorragia con la presencia de polimorfonucleares, se acumulan dentro de las primeras 24 horas producto de la injuria neuronal. (33, 34)

Observamos la aparición de macrófagos aparecen inmediatamente postrauma entre 12 y 24 horas; es importante mencionar que estos se pueden identificar con marcadores de inmunohistoquímica y con coloraciones HE. (35 - 43)

Hemos encontrado la hemosiderina y los siderofágos, son macrófagos que contiene hemosiderina, aparecen a los 5 días postinjuría, pero se hace muy obvia a los siete días. El pigmento de hematoidina de color rosado amarillento contiene pigmento de cristales de bilirrubina derivados de la hemoglobina que postinjuría. Las reacciones tardías e intermedias se encontraron reacciones vasculares, reacciones de producción de colágeno y fibrosis, como parte de la reparación. (44)

La ubiquitina C - terminal hidrolasa - L1 (UCH - L1) es un biomarcador prometedor para las investigaciones de lesión cerebral traumática, dado que ha

sido empleado como marcador histológico para neuronas, debido a su elevada abundancia y su expresión específica en neuronas. (45 - 48)

Algunos estudios clínicos en pacientes con lesión cerebral traumática, mostraron que la proteína UCH - L, se encontraba significativamente elevada en el fluido cerebroespinal, era detectable en una etapa temprana, luego de la lesión, y permaneció elevada luego de 168 horas postlesión. (49 - 54).

Determinaron la inmunoreactividad de la ubiquitina, en el fluido cerebroespinal, luego de una lesión cerebral traumática en 29 pacientes, y los resultados mostraron que los niveles de ubiquitina fueron 19 ± 3 ng / mL en pacientes control (no neurológicos), 81 ± 48 ng / mL a 7 ± 2 h luego de la lesión cerebral traumática, y 104 ± 68 ng / mL al final de la operación de pacientes con hemorragia sub aracnoidea no traumática. (55 - 58).

Los niveles de ubiquitina en el fluido cerebroespinal, se incrementaron más de cuatro veces en pacientes, luego de la lesión cerebral traumática, y en hemorragia sub aracnoidea no traumática.

Evaluaron la presencia de biomarcadores neuronales y gliales, en niveles séricos en 81 pacientes con lesión cerebral traumática y 167 pacientes control. Los resultados mostraron que los valores de UCH - L1 fueron mayores pacientes con lesiones difusas (1.55 ± 0.18 ng / ml) que con lesiones de masa (1.21 ± 0.15 ng / ml). (59 - 61)

La proteína UCH - L1 fue el único predictor independiente de muerte al alta, y predijo la muerte luego de seis meses de ocurrida la lesión. (62).

Los biomarcadores del sistema nervioso central son diversos algunos expresan a nivel de células gliales, macrófagos, endoteliales, oligodendrocitos y células neuronales cada uno con una reacción antígeno anticuerpo propia

para cada célula; como la proteína glial ácido fibrilar, (GFAP), Proteína S - 100, CD 68 y Ubiquitina. (63 – 64)

La expresión del biomarcador de ubiquitina en las neuronas con al menos 75 % a nivel de núcleo y citoplasma en relación con data histológica, se expresa mejor en el rango de cuatro y doce horas postinjuria. Aunque los resultados del presente estudio no contemplen la cuantificación de ubiquitina en el tejido cerebral, su determinación cualitativa constituye una primera aproximación para los estudios de inmunohistoquímica, con un biomarcador ubiquitina en occisos, y representa los primeros resultados asociados a daño neuronal en tejido cerebral, fijados en formol en los casos de feminicidio registrados en la Morgue Central de Lima, hecho que debe ser destacado como un aporte original a la Patología Forense en el Perú.

Los reportes anuales del Ministerio Público, mostraron que el 83,1% de víctimas se encontraban en edad fértil (16 y 49 años) (Villanueva 2009), 74,9% para el rango de 18 y 54 años (Villanueva 2010), 75,4% para edades entre 18 y 54 años (Villanueva 2011); y 77,6% para el intervalo entre 18 y 54 años. (65)

El análisis de las variables socio demográficas del presente estudio, revelaron que el 80,7 % de las víctimas de feminicidio se encontraba mayormente dentro del rango de menores de 20 hasta 40 años, valor que se acerca a los datos publicados por el Ministerio Público.

El Ministerio Público estableció que San Juan de Lurigancho (5), Ate (3), Comas (2), San Juan de Miraflores (2) y Callao (2), reportaron una mayor prevalencia de feminicidio (46,7%), para el período setiembre de 2008 a junio de 2009 (Villanueva 2009); Cercado de Lima (3), seguido de Independencia (3) y de San Juan de Lurigancho (3) para el período de enero a diciembre de 2009

(Huambachano 2010); San Juan de Lurigancho (5), Cercado de Lima (5), Los Olivos (4) e Independencia (3), para el período de enero a diciembre 2010 (Villanueva 2011); Comas (4), San Juan de Lurigancho (3), Villa María del Triunfo (3), Lurigancho (3), San Martín de Porres (3) y Ate (3), para el período de enero a diciembre 2011. (66)

La incidencia de feminicidio por distrito en el presente estudio, fue 35,5% para Cercado de Lima (22 casos); y 6,5% San Juan de Lurigancho (cuatro casos). La sectorización mostró que el Cercado de Lima fue predominante, con 39,0%, seguido por el Cono Norte (19,0%), Cono Este (16,0%) y Zona residencial (14,0%). Esta información coincide con los reportes del Ministerio Público, en los que predomina San Juan de Lurigancho en los cuatro informes mencionados; y Cercado de Lima, en dos informes.

El Ministerio Público clasificó los presuntos motivos de feminicidio en dos clases: feminicidio íntimo y feminicidio no íntimo. Los datos del período 2008 - 2009 para feminicidio íntimo, fueron celos (57,6%) y resistirse a continuar con la relación de pareja (18,1 %); mientras que para el no íntimo fue violación sexual (20,0%) (Villanueva 2009); los datos del período 2009, mostraron un escenario similar (feminicidio íntimo: 48,4% por celos, 19,4% por resistirse a continuar con la relación de pareja; feminicidio no íntimo: 29,4% por violación sexual) (Villanueva 2010); los datos del período 2010, también mantuvieron las tendencias anteriores (feminicidio íntimo: 40,5% por celos; 30,3%, por resistirse a continuar con la relación de pareja; feminicidio no íntimo: 61,9%, por violación sexual) (Villanueva 2011); mientras que los datos del período 2011 mostraron algunos cambios en los motivos (feminicidio íntimo: 42,7% por celos, 9,8% por

supuesta infidelidad; y 9,8%, por resistirse a continuar con la relación de pareja; feminicidio no íntimo: 53,2 % por violación sexual). (67)

Los principales motivos del feminicidio en el presente estudio fueron celos (43,5%), violación sexual (12,9%) y resistir a continuar la relación con el victimario (11,3%); razones que coinciden con las reportadas, principalmente, en todos los informes del Ministerio Público.

El Ministerio Público halló que los medios más empleados para el feminicidio fueron los siguientes: el 30,3% de las víctimas fue acuchillada con algún objeto punzo - cortante (navaja, cuchillo, machete, etc.); el 28,1%, fue asfixiada; el 22,4%, fue baleada para el período setiembre 2008 - junio 2009 (Villanueva 2009); víctimas acuchilladas (28,9%), asfixiadas (25,2%) y baleadas (18,5%) para el período 2009 (Villanueva 2010); asfixiadas (33,9%), acuchilladas (26,9%) y golpeadas (18,5%) para el período 2010 (Villanueva 2011); asfixiadas (27,6%), acuchilladas (27,6%) y golpeadas (26,7%) para el período 2011. (68)

Los tipos de agentes, reportados en este estudio, fueron asfixia por estrangulación (29,0%), arma blanca (24,2%) y arma de fuego (16,1%), patrones que coinciden con los reportes del Ministerio Público.

El Ministerio Público estableció que los feminicidios íntimos fueron presuntamente cometidos por el esposo o conviviente (53,0%) y por el enamorado o novio (21,2%); mientras que los feminicidios no íntimos fueron presuntamente cometidos por el cliente de una trabajadora sexual (60,0%), para el período setiembre 2008 - junio 2009 (Villanueva 2009); pareja o ex pareja de la víctima (conviviente, enamorado, esposo, exconviviente, pareja sentimental o ex enamorado) (69,6%), y algún familiar (padre, hijo, padrastro,

cuñado, primo, tío o ex yerno), (17,8%) para el período 2009 (Villanueva 2010); pareja o expareja (68,3%) y algún familiar (15,4%) para el período 2010 (Villanueva 2011); pareja o ex pareja (70,7%) y algún familiar (16,4%). (69)

La relación con el victimario, reveló que, el 48,4% de los casos, el homicida fue la pareja (conviviente), mientras que el 19,4% no tenía relación con la pareja (feminicidio no íntimo); y el 12,9%, se trató del esposo de la víctima, patrones que se asemejan con la información obtenida por el Ministerio Público.

El Ministerio Público mostró que el 40,5% de las víctimas de feminicidio eran amas de casa; el 10,1 %, estudiante; el 10,1%, profesional independiente; el 6,7%, trabajadora sexual; el 14,4%, empleada del hogar, comerciante, ambulante, empresaria, funcionaria pública y obrera únicamente para el período setiembre 2008 - junio 2009. (69)

La ocupación, en el presente estudio, reveló que el 27,4% eran trabajadoras independientes; 21,0%, con ocupación indeterminada; 17,7%, como amas de casa; y 17,7%, como estudiantes, valores que no coinciden con los reportes del Ministerio Público, debido al tamaño de la población evaluada durante el período de estudio.

Un aporte original de este estudio, constituyen las variables estado civil de las víctimas (51,6% de solteras, 19,4% de convivientes y 13,0% de casadas), y nivel socio - económico (51,6% en D y 38,7% en C), que no se reportan en los informes del Ministerio Público; y que pueden brindar más información acerca de las occisas, con la finalidad de elaborar un perfil de la víctima de feminicidio.

V. CONCLUSIONES

1. La inmunoexpresión del biomarcador cerebral con ubiquitina se manifiesta en las neuronas durante las primeras doce horas en forma significativa en los casos de feminicidio por estrangulación, por arma blanca y arma de fuego y trauma con agente contuso.
2. La expresión de ubiquitina en relación con el diagnóstico de autólisis inicial, se expresa fuertemente a nivel intracitoplasmático y disminuye significativamente cuando aumenta la autólisis en el tejido cerebral después de las veinticuatro horas.
3. La coloración de hematoxilina eosina en tejido cerebral, en relación con el diagnóstico de edema y congestión vascular, se visualiza en las primeras doce horas.
4. Los polimorfonucleares que emanan de los vasos sanguíneos postinjuria, se manifiestan dentro de las primeras veinticuatro primeras horas y disminuyen progresivamente hasta los catorce días.
5. Los macrófagos son visualizadas en casos de injuria, se incrementa en las primeras veinticuatro horas y se observa su disminución en el rango de siete a catorce días.
6. Los pigmentos como hemosiderina y hematoxina aparecen a los cinco días y persisten hasta los doce días.

VI. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda en los análisis de estudios histomorfológicos incluir la data histología de tiempo de lesión; además, los cambios que ocurren en la membrana de los hematíes, presencia de macrófagos, hemosiderina, hematoidina, linfocitos y la presencia de los polimorfonucleares en el sitio de la injuria; que aporta información científica importante.
2. Aplicar biomarcadores antígeno anticuerpo en trauma cerebral, complementario a los diferentes componentes del sistema nervioso central, como: axón, mielina, astrocitos, células gliales, componente vascular que expresan daño de la estructura molecular, en casos de muerte violenta en investigaciones médico legales.
3. Los procesos de autólisis se reducen si se aceleran los análisis macroscópicos de la autopsia médico legal, en casos de homicidios – feminicidios, que son aquellos donde los operadores de justicia necesitan evidencias científicas validables y reproducibles.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Congreso de la República del Perú. 2011. Ley que modifica el Artículo 107 del Código Penal, incorporando el Femicidio. Ley N° 29819.
2. MIMDES – Ministerio de la Mujer y Desarrollo Social 2010a. El Poder de los Datos: Registro de femicidio para enfrentar la violencia hacia la mujer en el Perú. Primera edición. Lima: Ministerio de la Mujer y Desarrollo Social. 68 pág.
3. OEA – Organización de los Estados Americanos. 1994. Convención Interamericana para Prevenir, Sancionar y Erradicar la Violencia contra la Mujer “Convención de Belém do Pará”. Ley 24.632 (República Federal de Brasil).
4. ONU - Organización de las Naciones Unidas. 1993. Declaración sobre la eliminación de la violencia contra la mujer. Resolución 48/104.
5. OEA - Organización de los Estados Americanos. 1994. Convención Interamericana para Prevenir, sancionar y Erradicar la Violencia contra la Mujer “Convención de Belém do Pará”. Ley 24.632.
6. Whitnall L, McMillan TM, Murray GD, Teasdale GM. Disability in young people and adults after head injury: 5-7 year follow up of a prospective cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 640-45.
7. Teadsdale GM, Murray GD, Nicoll JA. The association between APOE epsilon 4, age and and outcome after head injury: A prospective cohort study. Brain 2005; 128: 2556-61.
8. Ethiers CR, Simmons CA. Introductory biomechanics. From cells to organisms. New York Cambridge University Press, 2007.
9. McElhaney JH, Roberts VL, Hilyard JF. Habdbbook of human tolerance. Tokyo: Japan Automobile Research Institute, 1976.

10. Spitz WU, Spitz DJ, Fisher RS, eds. Spitz and Fisher's medicolegal investigation of death: Guidelines for the application of pathology to crime investigation. Springfield, IL:Charles Thomas, 2006.
11. Hershko A, Ciechanover A., The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem*, 1998; 67:425-479.
12. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury. *JAMA*, 1999; 282:974–983.
13. Narayan RK, Michel ME, Ansell B, et al: Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma* 2002; 19:503–557.
14. Narayan RK, Michel ME, Ansell B, et al: Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma* 2002; 19:503–557. Krug M, Lossner B, Ott T Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res Bull*, 1984; 13:39-42.
15. Doppenberg EM, Choi SC, Bullock R: Clinical trials in traumatic brain injury: Lessons for the future. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:87–94.
16. Pineda JA, Wang KK, Hayes RL: Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. *Brain Pathol* 2004; 14:202–209.
17. Fonseca R, Vabulas RM, Hartl FU, Bonhoeffer T, Nagerl UV, A balance of protein synthesis and proteasome - dependent degradation determines the maintenance of LTP. 2006; *Neuron* 52:239-245.
18. Karpova A, Mikhaylova M, Thomas U, Knopfel T, Behnisch Involvement of protein synthesis and degradation in long-term potentiation of Schaffer collateral CA1 synapses. *J Neurosci*, 2006; 26:4949-4955.
19. Papa L, Robinson G, Oli M, et al: Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2:937–945.

20. A. A. Hyder, C. A. Wunderlich, P. Puvanachandra, G. Gururaj, and O. C. Kobusingye, "The impact of traumatic brain injuries: a global perspective," *NeuroRehabilitation*, 2007; vol. 22, no. 5, pp. 341–353.
21. E. W. Steyerberg, N. Mushkudiani, P. Perel et al., "Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics," *PLoS Medicine*, 2008; vol. 5, no. 8, pp. 1251–1261.
22. View at ScopusB. Roozenbeek, H. F. Lingsma, F. E. Lecky et al., "Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the international mission on prognosis and analysis of clinical trials (IMPACT) and corticoid randomisation after significant head injury (CRASH) prognostic models," *Critical Care Medicine*, 2012, vol. 40, no. 5, pp. 1609–1617.
23. E. Czeiter, S. Mondello, N. Kovacs et al., "Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator," *Journal of Neurotrauma*, 2012; vol. 29, pp. 1770–1778.
24. J. Sahuquillo, M. A. Poca, and S. Amorós, "Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury," *Current Pharmaceutical Design*, 2001, vol. 7, no. 15, pp. 1475–1503.
25. P. Fernandez and D. Diaz, "Experimental animal models of traumatic brain injury: medical and biomechanical mechanism," *Critical Reviews in Neurosurgery*, 1999, vol. 9, pp. 44–52.
26. L. Wang, X. S. Ji, X. Y. Hong, Y. M. Chi, and R. Z. Qing, "The influence of subarachnoid hemorrhage on neurons: an animal model," *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2005, vol. 35, no. 1, pp. 79–85.
27. Mora F. "Cómo funciona el cerebro" Alianza Editorial, Madrid 2014, pp. 19 - 46.

28. Walter T., Meissner C, Oehmichen M. "Pathomorphological staging of subdural hemorrhages: statistical analysis of posttraumatic histomorphological alteration", *Leg Med*, Apr 2009 pp. 56-62.
29. Oehmichen M. Walter T, Meissner C, Friedrich HJ, "Time course of cortical hemorrhage after closed traumatic brain injury: statistical analysis of posttraumatic histomorphological alteration", *J Neurotrauma*, 2003 Jan Vol 20, pp 87-103.
30. SercombeR, Dinh YR, Gomis P, "Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage", *Jpn J Pharmacol*, 2002, Mar, 88(3):227-49.
31. Oehmichen M, Schmidt V, "Erythrocytes in cervical lymph nodes of the human as a sequel of stasis an or lymph drainage. Questionable diagnostic significance in strangulation and mechanical injuries of the head", *Z Rechtsmed*, 1989;103 (1): 33-41.
32. Oeshmichen M, Eisenmenger W, Raff G, Berghaus G, "Brain macrophages in human cortical contusions as indicator of survival period", *Forensisc Sci Int*, 1986 Apr; 30 (4): 281-301.
33. Alvarez – Buylla A. Garcia-Verdugo JM: Neurogenesis in adult subventricular zone *J Neurosci* 22:629, 2002
34. Adams, JH, Doyle D, Graham DI Lawrence AE, McLellan DR Gennarelli TA, Pastuszko M, Sakamoto T. The contusion index: A reappraisal in human and experimental non missile head injury. *Neruropathology Appl Neurobiol* 1895; 11:299 – 308.
35. Ohemiche M, Auer R.Gunter Konig, *Forensic Neuroptology and Associated Neurology*. Springer Verlag, 2006: 24: 480-481.
36. Oehmichen M, Eisenmenger W, Raff G, Bergahus G, Brain macrophages in human cortical contusion as indicator of survival period. *Foren Sci Int* 1986; 30: 281 – 301.

37. Jan E, Leestma, MD., MM, 2009. Forensic Neuropathology, early reactions, histology appearances, aging, and dating of contusions, 6: 504 – 519.
38. Gill, J,R, Cavalli D. P., Ely S:F Pseudo – stab wounds: putrefactive desiccation of remote surgical incisions masquerading as stab wounds. J. Forensic Sci. 2009;54 (5): 1152-4
39. Kocvski, L., Duflou, J. Can renal acute tubular necrosis be differentiated from autolysis at autopsy. J Forensic. 2009; 54(2): 439-442.
40. Peter M. Cummings, Darin P, Trelka and Kimberley M. Springer, 2011, Cambridge University Press, Atlas of Forensic Histopathology, Post Injury intervals, 1: 2 – 21.
41. MacAulay, L.E., Barr D.G., Strongman, D.B. Effects of decomposition on gunshot wound characteristics: under moderate temperatures and with insect activity. J Forensic Sci. 2009; 54(2): 443-446.
42. MacAulay, L.E., Barr D.G., Strongman, D.B. Effects of decomposition on gunshot wound characteristics: under moderate temperatures and with insect activity. J Forensic Sci. 2009; 54(2): 448-451.
43. Strassmann G. Formation of hemosiderin and hematoidin after traumatic and spontaneous cerebral hemorrhage. Arch Pathol 1949; 47:205-10.
44. Dabbs David, 2006. Diagnostic Immunohistochemistry, Techniques of immunohistochemistry: Principles, Pitfalls and Standardization 42 págs.
45. Dolinak David, 2005. Forensic Pathology Principles and Practice, Diffuse traumatic brain injury 443 págs
46. Papa L. 2012. Chapter 05: Exploring the Role of Biomarkers for the Diagnosis and Management of Traumatic Brain Injury Patients. 89-106 pp. In: Proteomics – Human Diseases and Protein Functions. Tsz Kwong Man (Ed.). ISBN: 978-953-307-832-8

47. Jhonson Victoria E. et al. 2013. Axonal Pathology in traumatic brain injury, *Experimental neurology* 240 (2013) 35-43 págs.
48. Zeterberg Henrik y col 2013. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood, Macmillan Publisher Limited, 201-210 págs.
49. S. H. North, L. C. Shriver-Lake, C. R. Taitt, and F. S. Ligler, "Rapid analytical methods for on-site triage for traumatic brain injury," *Annual Review of Analytical Chemistry*, vol. 5, pp. 35–56, 2012.
50. C. Cornelius, R. Crupi, V. Calabrese et al., "Traumatic brain injury (TBI): oxidative stress and neuroprotection," *Antioxidants & Redox Signaling*, 2013; vol. 19, pp. 836–853.
51. P. M. Kochanek, C. E. Dixon, D. K. Shellington et al., 2013. "Screening of biochemical and molecular mechanisms of secondary injury and repair in the brain after experimental blast-induced traumatic brain injury in rats," *Journal of Neurotrauma*, vol. 30, pp. 920–937.
52. R. Sharma and D. T. Laskowitz, 2012. "Biomarkers in traumatic brain injury," *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 12, pp. 560–569.
53. S. Giacoppo, P. Bramanti, M. Barresi et al., 2012. "Predictive biomarkers of recovery in traumatic brain injury," *Neurocritical Care*, vol. 16, pp. 470–477.
54. A. McIntyre, S. Mehta, J. Aubut, M. Dijkers, and R. W. Teasell, 2013. "Mortality among older adults after a traumatic brain injury: a meta-analysis," *Brain Injury*, vol. 27, pp. 31–40.
55. Majetschak M, King DR, Krehmeier U, Busby LT, Thome C, Vajkoczy S, Proctor KG. 2005. Ubiquitin immunoreactivity in cerebrospinal fluid after

- traumatic brain injury: clinical and experimental findings. *Crit Care Med* 2005; 33(7):1589-1594.
56. T. Itoh, M. Imano, S. Nishida et al., 2013. "Increased apoptotic neuronal cell death and cognitive impairment at early phase after traumatic brain injury in aged rats," *Brain Structure and Function*, vol. 218, pp. 209–220.
57. T. L. Gao, X. T. Yuan, D. Yang et al., 2012. "Expression of HMGB1 and RAGE in rat and human brains after traumatic brain injury," *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, vol. 72, pp. 643–649.
58. C. Renner, H. Hummelsheim, A. Kopczak et al., 2012. "The influence of gender on the injury severity, course and outcome of traumatic brain injury," *Brain Injury*, vol. 26, pp. 1360–1371.
59. Mondello S; L. Papa, A. Buki, M.R. Bullock, E. Czeiter, F.C. Tortella, K.K. Wang, and R.L. Hayes. 2011. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Critical Care* 2011, 15:R156.
60. Diaz Arrastria R, Wang KK, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM, McMahon PJ, Inoue T, Yuh EL, 2013. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 and glial fibrillary acidic protein. *Cent Neurosc Univ Health science*.
61. Victoria E. Johnson, William Stewart, Douglas H. Smith. 2012 Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, Penn Center.
62. McKeever PE, Boyer P. The brain, spinal cord, and meninges. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, et al., eds *Sternberg's diagnostic surgical*

- pathology. 4th edⁿ Philadelphia: Lippincott Williamns & Wilkins; 2004:400-503.
63. Firlik KS, Martinez AJ, Lunsford LD. Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies: a 19 –year experience and survey of neuropathologist. J Neurosurg 1999; 91: 454 - 458.
64. Graham DI, Lanto PL, eds Greenfield's neuropathology 7th edn. New York: Edward Arnold; 2002.
65. Huambachano Carbajal, J. 2010. El feminicidio en el Perú según distritos. Con información sobre el homicidio en las familias. Enero - Octubre 2010. Observatorio de Criminalidad del Ministerio Público. 19 págs.
66. Huambachano Carbajal, J. 2012. El Registro de Feminicidio del Ministerio Público. Enero - Diciembre 2011. Observatorio de Criminalidad del Ministerio Público, Lima - Perú. 27 págs.
67. Villanueva Flores, R. 2009. Homicidio y feminicidio en el Perú. Setiembre 2008 - Junio 2009. Observatorio de Criminalidad del Ministerio Público, Lima - Perú. 159 págs.
68. Villanueva Flores, R. 2010. El Registro de Feminicidio del Ministerio Público. Enero a Diciembre 2009. Observatorio de Criminalidad del Ministerio Público, Lima - Perú. 19 págs.
69. Villanueva Flores, R. 2011. El Registro de Feminicidio del Ministerio Público. Enero - Diciembre 2010. Observatorio de Criminalidad del Ministerio Público, Lima - Perú. 27 págs.

ANEXO 1

Alteraciones de los glóbulos rojos en el tiempo postmortem en tejidos de cerebro, duramadre, cerebelo, piel, carótidas, tráquea, tiroides y músculo.

Alteraciones de los hematíes	Primeras horas	4 horas	12-14 horas	24 horas	2-3 días	4 días	6-8 días
Hemólisis evidente en las primeras horas	Presente						
Inflamación en la periferia		Presente					
Puntas afiladas en la superficie citoplasmática			Presente				
Coloración de la capa íntima de los vasos				Presente			
Hematíes vuelven a ser esféricos y lisos					Presente		
Irregularidades en su superficie citoplasmática						Presente	
Agregación celular							Presente

Sobre data histológica de la injuria con Hematoxilina – Eosina

DATA DE TIEMPO	HALLAZGOS MICROSCOPICOS
Menor de 4 horas	No se distinguen fenómenos inflamatorios. Histológicamente se puede distinguir entre premortem y postmortem. Infiltrado de neutrófilos se reporta a los 30 minutos.
A 4 a 12 horas	A la 4 horas se observa algunos neutrófilos a nivel peri vascular; de ocho a doce horas neutrófilos, macrófagos y fibroblastos alrededor de la zona de la herida, neutrófilos mayor que macrófagos.
12 a 48 horas	16 – 24 horas infiltrado de macrófagos es mayor que los neutrófilos. 24 horas el depósito de neutrófilos y fibrina se

	<p>deposita en su mayor proporción con un máximo de 2 a 3 días.</p> <p>24- 48 horas migración de la epidermis al centro de la herida. A 48 horas con macrófagos alcanzan su máximo valor alrededor de la herida</p>
2 a 4 días	<p>2 - 4 días fibroblastos migran alrededor de la herida y aparece hemosiderina. 3 días epitelización, estratificación y engrosamiento del epitelio alrededor de la herida 3 a 4 días aparece angiogenesis</p>
4 a 8 días	<p>4 días aparece nuevo colágeno en la herida. 4 – 5 días incremento de capilares que llega hasta el octavo día. A 6 días aparecen los linfocitos en su máximo expresión alrededor de la herida. De 4 a 8 días aparición de hemosiderina copiosa alrededor de la herida.</p>
8 a 12 días	<p>Disminución de las células inflamatorias, fibroblastos y capilares, incremento de fibras colágenos en su tamaño y grosor. Aparición de hematoidina.</p>
Mayor de 12 días	<p>Regresión definitiva de la actividad celular en ambos componentes epidérmica y sub epidérmico. Disminución de la vascularidad en la dermis. Fibras colágenas empiezan a madurar y adelgazar. Epitelio recupera la membrana basal</p>

Sobre data histológica hemorragia subaracnoidea con Hematoxilina – Eosina

DATA HISTOLÓGICA	PATOLOGÍA MICROSCÓPICA
Menor de 1 hora	Hematíes en el espacio subaracnoideo
1 a 4 horas	Presencia de neutrófilos ocasionales. Algunos hematíes empiezan a romperse. Células sanguíneas empiezan a introducirse en el espacio de Virchow Robin.
4 a 12 horas	Incremento el número de linfocitos peris vasculares y macrófagos ocasionales.
12 a 24 horas	Hemosiderina y fibrina. Incremento en número de linfocitos y macrófagos.
24 a 48 horas	Incremento el número de linfocitos y macrófagos. Depósitos de hemosiderina.
Mayor de tres días	Pico del infiltrado de neutrófilos.
Mayor de cinco días	Disminución de los glóbulos rojos. Incremento de linfocitos. Depósitos de fibrina separados de los glóbulos rojos. Formación de colágeno temprano y joven.
Mayor de 1 semana	Macrófagos conteniendo hemosiderina. Disminución de neutrófilos. Algunos glóbulos rojos permanecen intactos.
Mayor de 10 días	Fibrosis. Escasos glóbulos rojos que llegan hasta los 20 días.
Mayor de 2 semanas	Continúa la disminución de los glóbulos rojos.

	Macrófagos con hematoïdina. Incremento de colágeno, fibrina y fagocitosis.
Mayor de 4 semanas	Cambios reactivos meníngeos. Células inflamatorias mixtas en cantidades variables.

Sobre hallazgos microscópicos en trauma cerebral con coloración de Hematoxilina – Eosina

CAMBIOS NEURONALES	OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA
Cambios degenerativos	Inmediatamente después de la injuria hasta cinco o seis meses.
Presencia de vacuolas	Se inicia después de la injuria celular entre una y tres horas, daño axonal entre 10 – 48 horas.
Presencia de neurofagia	Aparece en forma temprana entre 2 y 24 horas, hasta los cinco días.
Componente glial	Cambios tempranos de aumento de volumen inmediatamente después de la injuria. Disminución de la coloración, hinchazón del núcleo entre 12 – 24 horas. Proliferación entre 3 – 4 días. Astrocitos protoplasmáticos

	mayor de 24 horas.
Presencia de siderina Fibrilar	Presencia de astrocitos conteniendo mayor de 5 - 10 días.
Cambios mesenquimales	Proliferación vascular mayor de 12 horas hasta los 7 días.
Presencia de fibroblastos	A partir de los 4 días hasta una semana.
Fibras de colágeno	Aparece 4 días hasta 9 días.

Sobre hallazgos microscópicos en hematoma subdural con coloración de Hematoxilina – Eosina

Intervalo	Coágulo	Superficie dural	Superficie aracnoidea
24 horas	Hematíes intactos.	Capa delgada de fibrina.	Capa delgada de fibrina.
36 horas	Hematíes intactos.	Actividad de fibroblástica temprana.	Capa de fibrina delgada.
4 días	Pérdida de la forma de los hematíes, variabilidad de coloración.	2 – 4 capas de fibroblastos.	Capa delgada de fibrina.
5 días	Pérdida de forma del contorno y variabilidad de coloración.	3 – 5 capas de fibroblastos, primeros siderofágos aparecen.	Capa de fibrina delgada.
7-8 días	Hematíe brillante, coágulo licuefacto, fibroblastos dentro del coágulo.	12 – 14 capas de fibroblastos, engrosamiento de membrana visible del coágulo.	Capa delgada de fibrina.
11 días	Rompimiento de capilares aislados y fibroblastos con fibrina de hebra gruesa.	Fibroblastos migran alrededor del borde del coágulo.	Siderofágos son visibles en lado aracnoideo.
15- 17	Hematíes lisados,	Membrana dural engrosada.	Variabilidad de

días	formación de capilares.		grosor, coágulo completo.
18-26 días	Coágulo completado licuefacto, permeabilidad de grandes vasos.	Membrana dural engrosada, siderofágos en membrana.	Engrosamiento de membrana dural, siderofágos en membrana.
27-36 días	Capilares alargados.	Membrana bien formada.	Membrana bien formada.
1-3 meses	Capilares gigantes, sangrado secundario y sangre fresca.	Hialinización de membranas, pérdida celular, presencia mayor de colágeno.	Hialinización de membranas, pérdida celular, colágeno, engrosamiento de dura.
3-6 meses	Presencia de hematíes con sangrado focal.	Hialinización de neo membrana.	Hialinización de neo membrana.
Mayor de 1 año	Ausencia de hematíes.	Parece membrana de dura.	Parece membrana de dura.