



ASOCIACIÓN NACIONAL
DE
MÉDICOS FORENSES

REVISTA ESPAÑOLA DE MEDICINA LEGAL

www.elsevier.es/mlegal



CASO MÉDICO-FORENSE

Hallazgos pulmonares en un caso de muerte inesperada por infección de COVID-19

J.V. Pachar L.^{a,*}, G.D. Rodríguez D.^b, M.R. Pachar F.^c, L.Y. Saldaña^a y S. López-Verges^d

^a Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Ciudad de Panamá, República de Panamá

^b Servicio de Patología, Hospital del Niño, Ciudad de Panamá, República de Panamá

^c Servicio de Infectología, Hospital Santo Tomás, Ciudad de Panamá, República de Panamá

^d Departamento de Investigación en Virología y Biotecnología del IC Gorgas de Estudios de la Salud, miembro del Sistema Nacional de Investigación de SENACYT, Ciudad de Panamá, República de Panamá

Recibido el 21 de junio de 2020; aceptado el 7 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 8 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Muerte inesperada;
Pulmón COVID-19;
Hallazgos
microscópicos

Resumen El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha causado miles de muertes alrededor del mundo. La mayoría de los fallecimientos ocurren en instalaciones sanitarias; sin embargo, un número indeterminado de enfermos fallecen de manera súbita, inesperada o repentina en diversos lugares y representan casos de interés médico legal.

Compartimos los hallazgos del estudio microscópico de muestras de pulmón de un caso de muerte inesperada de un paciente positivo por COVID-19 que permanecía en aislamiento domiciliario. Nuestras observaciones corroboran la endotelialitis, trombosis y angiogénesis como distintivos de la patología pulmonar de esta nueva enfermedad, hallazgos con implicaciones clínicas y terapéuticas.

© 2020 Asociación Nacional de Médicos Forenses. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Unexpected death;
Lung COVID-19;
Microscopic findings

Pulmonary findings in an unexpected COVID-19 death

Abstract The new SARS-CoV-2 coronavirus has caused thousands of deaths around the world. Most deaths occur in healthcare facilities. However, an undetermined number of patients die suddenly, unexpectedly in a variety of places and are cases of medical legal interest.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jvpachar@gmail.com (J.V. Pachar L.).

We share the findings of the microscopic study of lung samples from a COVID-19 positive patient who died unexpectedly at home in quarantine. Our observations confirm endothelialitis, thrombosis and angiogenesis as microscopic hallmarks of the lung pathology of this new disease. These findings have clinical and therapeutic implications.

© 2020 Asociación Nacional de Médicos Forenses. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En las actuales circunstancias de pandemia la saturación de los servicios médicos o el temor al contagio con la enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha traído como consecuencia que unos pacientes no reciban atención médica y fallezcan, de manera súbita o inesperada, fuera de las instalaciones sanitarias. Se trata de casos médico-legales en los cuales se pueden tomar muestras para diversos análisis, respetando las recomendaciones internacionales de bioseguridad y protección personal¹. Los resultados de estos estudios aportan valiosa información sobre la patología de la enfermedad.

Son pocas las publicaciones que describen los hallazgos de biopsias o autopsias de esta nueva enfermedad. En los exámenes histológicos de pulmón de fallecidos por COVID-19 se han descrito diversos cambios microscópicos, algunos comunes e inespecíficos y otros, según criterios recientes, distintivos de la nueva enfermedad.

El objetivo del presente trabajo es contribuir al estudio de las alteraciones microscópicas causadas por el nuevo coronavirus en los pulmones.

Descripción médico forense

Varón de 56 años, obeso, con antecedentes de diabetes mellitus, tipo 2 y patología prostática no especificada; presentó debilidad generalizada, fiebre y tos seca de dos días de evolución. Recibió atención médica y quedó en aislamiento domiciliario con tratamiento sintomático por detección de SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Al día siguiente fue hallado muerto dentro de su apartamento. No se encontraron signos de violencia en la escena.

En la morgue judicial de la ciudad de Panamá, se practicó un reconocimiento externo y mediante una técnica mínimamente invasiva se tomaron muestras de ambas bases pulmonares para estudios de PCR e histopatología.

La muestra de tejido pulmonar fue analizada en el Departamento de Investigación en Virología y Biotecnología del Instituto Conmemorativo Gorgas por RT-PCR en tiempo real. Resultado: «SARS-CoV-2 Detectado».

Los tejidos para análisis histológicos fueron procesados para inclusión en parafina y posteriormente teñidos con H&E, tricrómico de Masson, EVG e inmunohistoquímica. El estudio microscópico reveló daño alveolar difuso en fases exudativa y proliferativa temprana (membranas

hialinas plurifocales, congestión capilar, edema alveolar e intersticial focal, trombosis, células gigantes multinucleadas, aumento de megacariocitos, proteinosis alveolar focal, hiperplasia y descamación de neumocitos tipo 2); escasos linfocitos, abundantes macrófagos, endotelialitis, angiogénesis y fibrosis leve.

Causa de la muerte: síndrome de distrés respiratorio agudo. Neumonía por COVID-19 (figs. 1-2).

Discusión

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección aguda del tracto respiratorio que emergió a finales del año pasado en Wuhan, China. Desde el inicio de la epidemia su curso clínico ha sido relativamente moderado, en un 13,8% de los casos severo y en 6,1% crítico. La tasa de fatalidad varía según región².

En los primeros estudios microscópicos de pulmón de pacientes COVID-19 positivos se describieron cambios de fase exudativa de daño alveolar difuso (DAD) con exudados celulares fibromixoides, descamación de neumocitos, formación de membranas hialinas, infiltrados inflamatorios mononucleares con predominio de linfocitos, células sincitiales multinucleadas con neumocitos atípicos agrandados. Hallazgos parecidos a los de SARS-CoV y MERS-CoV^{3,4}.

En estudios posteriores se han descrito cambios de fase avanzada de DAD o hallazgos inespecíficos: neumonitis intersticial, descamación de neumocitos, metaplasia escamosa, presencia de macrófagos; exudado en organización con proliferación de fibroblastos y fibrosis intersticial, trombos fibrino plaquetarios en arterias pequeñas y capilares (microangiopatía trombótica), megacariocitos intravasculares⁵⁻⁷. Sin embargo, Copin et al. afirman que la lesión pulmonar en la infección por SARS-CoV-2 no es un daño alveolar difuso sino más bien una neumonía fibrosa y en organización⁸.

Más recientemente, otros autores describen cambios distintivos de la presencia del virus: severo daño endotelial (endotelialitis) con disfunción endotelial diseminada asociada a apoptosis y angiogénesis vascular en la periferia pulmonar. Nuestros hallazgos apuntan hacia aquellos descritos por estos últimos^{9,10}.

Desde el punto de vista clínico, el pulmón es el órgano más afectado por el SARS-CoV-2. Se ha comprobado que la severidad de la COVID-19 resulta de la respuesta inmune generada por el tropismo del virus (receptores ACE2) con receptores predominantemente pulmonares¹¹ y se asume

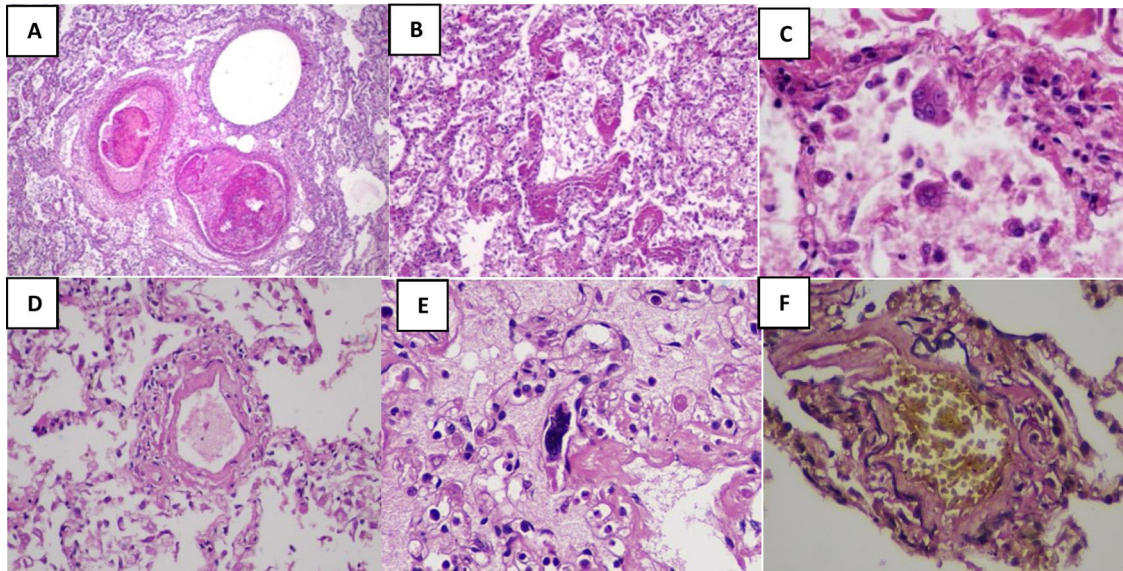


Figura 1 Hallazgos microscópicos en los pulmones. A) Micro trombos. H&E 40X B) Membranas hialinas H&E 200X C) Células gigantes multinucleadas H&E 400X D) Endotelialitis H&E 200X E) Megacariocito intravascular H&E 200X F) Daño endotelial EVG 400X.

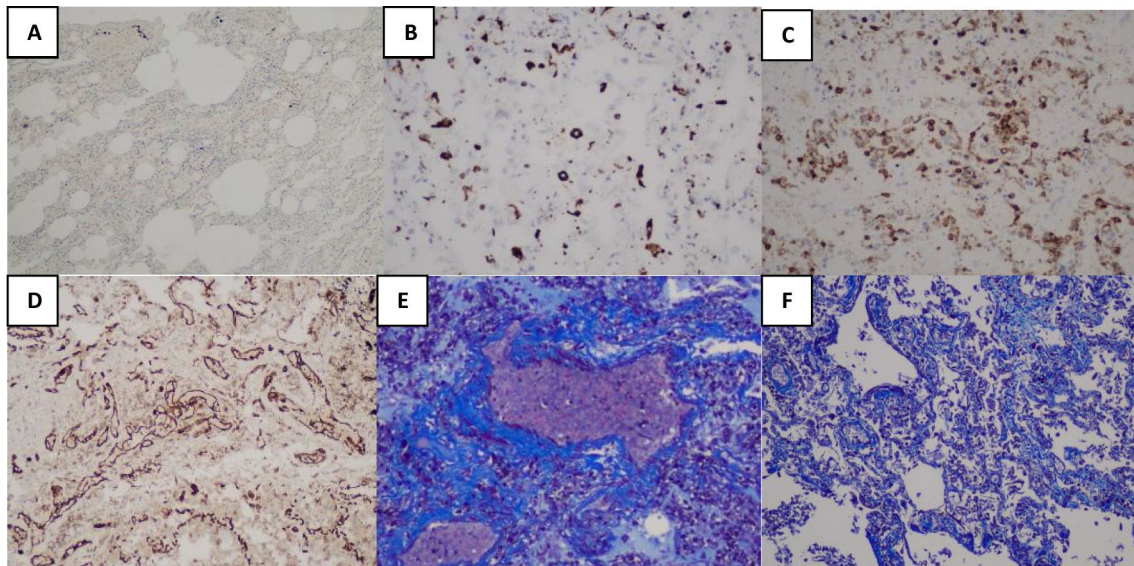


Figura 2 Inmunohistoquímica y tricrómico de Masson. A) CD 8, 40X Escasos linfocitos T B) CD 68, 100X Abundantes macrófagos C) CD 45, 100X Numerosos leucocitos D) CD 31, 100X Daño endotelial y proliferación de capilares E) Fibrosis perivascular e intersticial TM 200X. F) Fibroblastos en alveolos TM 100X.

que la replicación viral genera una reacción inflamatoria local que evoluciona a un síndrome de hiperinflamación sistémica. Los elementos determinantes de esta evolución aún están en estudio, pero ya se han identificado algunos factores asociados a mayor mortalidad: edad, enfermedades crónicas y la presencia de algunos biomarcadores, como la elevación del dímero D; ferritina, PCR y elevación de IL-6¹²⁻¹⁴.

Aunque la fisiopatología de la nueva enfermedad aún está en investigación los estudios *post mortem* revelados permiten entender su comportamiento y asentar las bases para el tratamiento. Los estudios clínicos deben considerar la relación de la endotelialitis difusa por SARS-CoV-2 y el

estado de hiperinflamación masiva y aguda con el riesgo de isquemia secundaria a eventos tromboembólicos y muerte repentina. Nuestros hallazgos sustentan al empleo de terapias antiinflamatorias en casos selectos¹⁵ y la aplicación de profilaxis antitrombótica en ensayos controlados aleatorizados de futuras terapias.

Financiación

La investigación es parte de las actividades académicas del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Panamá, entidad estatal que recibe fondos del Estado panameño.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Interim laboratory biosafety guidelines for handling and processing specimens associated with coronavirus disease. 2019 (COVID-19) [consultado 18 June 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.htm>.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
3. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med.* 2020;8:420–2, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
4. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu HMD, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer: special report. *J Thorac Oncol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>.
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* [ONLINE FIRST]. 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5).
6. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID – 19 Autopsies, Oklahoma. *USA Am J Clinical Path.* 2020;153:725–33, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>.
7. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in COVID-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *MedRxiv BMJ Yale.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
8. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D and The Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46:1124–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06057-8>.
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020;395:1417–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
10. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *New Eng J Med.* 2020;383:120–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465–9, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
12. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–8, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
13. Yang J, Zhenga Y, Goua X, Pua K, Chena Z, Guoa Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
14. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
15. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19. *Oxford University News Release* [online, accesado el 17 de Jun 2020]. 2020, https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf.