



## ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS PULMONARES EN PACIENTES FALLECIDOS POR COVID-19.

Yordanis Pereira Espinosa.<sup>1</sup> 0009-0000-4572-9952

Lourdes Gladys Rodríguez Ramírez.<sup>2</sup>

Frank Ernesto López González <sup>3</sup> 0009-0004-1960-5963

<sup>1</sup>Especialista de 1er Grado en Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Guillermo Hernández Fernández Vaquero. Holguín. Cuba.

<sup>2</sup>Especialista de Grado en Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landin. Holguín. Cuba

<sup>3</sup>Especialista de 1 er Grado en Medicina General Integral. Especialista de 1 er Grado en Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Militar de Ejército Dr. Fermín Valdés Domínguez. Orden Carlos J. Finlay. Holguín. Cuba.

### Resumen

**Introducción:** La COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, constituye una preocupación política, socioeconómica y medioambiental a nivel mundial. Representó una emergencia sanitaria por su elevada morbi-mortalidad. En esto, jugó un papel preponderante el estudio morfológico de los fallecidos para entender la fisiopatogenia de esta entidad en aras de preservar la vida. **Método:** Se realizó un estudio de serie de casos. **Objetivo:** Analizar las alteraciones histopatológicas pulmonares en fallecidos por COVID-19, en el Hospital Militar Fermín Valdés Domínguez de la provincia Holguín, durante el período de enero a diciembre del 2021. **Resultados:** El 38,89 % de los fallecidos tenían 80 años y más, 68,9 % eran del sexo masculino, 86,11 % de los casos presentaron comorbilidades cardiovasculares y 88,8 % presentó daño alveolar difuso entre los hallazgos histológicos. La mortalidad por COVID-19 fue proporcional a la edad de los pacientes. **Conclusiones:** Las patologías cardiovasculares resultaron las comorbilidades más frecuentes en los casos estudiados. Entre los hallazgos histológicos predominó el daño alveolar difuso en los primeros quince días de la enfermedad.

Palabras Claves: COVID-19, alteraciones histológicas pulmonares, daño alveolar difuso.



## INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son un grupo diverso de virus que afectan a diferentes animales y pueden causar infecciones respiratorias de leves a severas en humanos. 1-3 Son bien conocidos por su habilidad para mutar con rapidez, alterar el tropismo tisular, cruzar la barrera de las especies, y adaptarse a diferentes situaciones epidemiológicas.2 La neumonía por COVID-19 es una enfermedad recién conocida que se ha extendido con rapidez por todo el mundo.4-9 Dada esta situación, la Organización Mundial de la Salud declaró el inicio de la pandemia por COVID-19 el día 11 de marzo de 2020.10, 11

La expansión de la pandemia de la COVID-19 requirió de parte de todos los países esfuerzos gubernamentales sin precedentes. Todos los países se han visto en la necesidad de dedicar grandes volúmenes de recursos materiales, financieros y humanos no planificados al enfrentamiento de la pandemia.12 La pandemia de COVID-19 tuvo graves repercusiones económicas en todos los países del mundo.13 Los precios de las materias primas caen, mientras al mismo tiempo sube el gasto público para la lucha contra la pandemia.14

La pandemia también ha tenido repercusiones en la salud mental de las personas. La pandemia ha traído una diversidad de impactos positivos y negativos.15 Las actividades sociales y económicas tuvieron que ralentizarse, esto mejoró la calidad del aire en muchas ciudades y redujo la contaminación del agua en varias partes del mundo.15,16 Sin embargo, estos resultados positivos no han sido parejos para todas las regiones.17 El número oficial de víctimas de COVID-19 en América Latina y el Caribe es similar al de Estados Unidos y Europa occidental a pesar de tener una población mucho más joven y de que la COVID-19 los afectara relativamente tarde, lo que dio a los países tiempo para prepararse.18

La Organización Mundial de Salud reporta a día de hoy 273 900 334 casos de COVID-19 en el mundo. Estados Unidos alcanza 50 415 400 casos, la India con 34 746 838 y Brasil con 22 204 941, los países con más presencia en la estadística mundial. Por otro lado, en cuanto a la cifra de fallecidos, también son Estados Unidos, Brasil e India los que más casos aportan con 799 326; 61 795 y 477 554



respectivamente.<sup>19</sup> En la región de las Américas, por lógica, Estados Unidos y Brasil son los más afectados, seguidos de Argentina, Colombia y México.<sup>19</sup>

En Cuba se diseñó, desde enero del 2020, el Plan de Medidas para el Enfrentamiento a la COVID-19. Éste incluyó un plan para la realización de autopsias a fallecidos con la enfermedad, en hospitales designados, con las condiciones adecuadas para este tipo de procedimientos, con el objetivo de tomar cortes para estudios histológicos y así contribuir al enfrentamiento, diagnóstico y tratamiento de esta patología.<sup>20</sup> Los tres primeros casos en Cuba fueron reportados el 11 de marzo de 2020 y al cierre del 2021 se acumulan un total de 11 millones 693 mil 813 muestras realizadas y 966 mil 473 positivas, 8 mil 323 fallecidos para una letalidad de 0,86 % contra 1,89 % en el mundo y 2,31 % en las Américas.<sup>21</sup>

Holguín en el año 2021 reportó un total de 18 mil 184 nuevos casos y 286 fallecidos, de ellos 216 hombres (75,52%) y 70 mujeres (24,48%), para una letalidad de 1,57 %, según información oficial del Ministerio de Salud Pública de Cuba.<sup>21</sup>

Durante este tiempo de pandemia se han practicado disímiles autopsias que han revelado las principales alteraciones anatomopatológicas que sobrevienen en el organismo luego de contraer el virus. Gracias a las autopsias que los médicos italianos realizaron a pacientes de COVID-19 se descubrió que los enfermos no desarrollan neumonía sino trombosis por lo que la forma de combatir el coronavirus es con antibióticos, antiinflamatorios y anticoagulantes.<sup>22</sup>

Justificación de la investigación: Por lo expuesto anteriormente en relación con la agresividad biológica del virus, que genera una respuesta inflamatoria exagerada, con repercusión importante en el parénquima pulmonar, lo cual constituye la causa fundamental de la elevada morbi-mortalidad, sobre todo en pacientes ancianos con patologías crónicas asociadas, se asume como problema científico: ¿cuáles son las alteraciones histopatológicas pulmonares en los fallecidos con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Fermín Valdés Domínguez de la provincia Holguín?

## OBJETIVOS

General:

Analizar las alteraciones histopatológicas pulmonares en fallecidos con COVID-19



en el Hospital Militar Fermín Valdés Domínguez de la provincia Holguín.

Específicos:

- Relacionar las comorbilidades.
- Describir las alteraciones histopatológicas pulmonares.
- Identificar las alteraciones histopatológicas según la evolución de la enfermedad.

## MÉTODOS

La investigación responde a un proyecto institucional. Se realizó un estudio de serie de casos, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Militar Fermín Valdés Domínguez de la provincia Holguín, en el período comprendido de enero a diciembre del 2021. El universo y la muestra de estudio coinciden en la investigación; constituido por 36 estudios necrópsicos con diagnóstico clínico de COVID 19 y reacción de cadena de la polimerasa positivos al deceso.

Como criterio de inclusión se tomaron aquellos fallecidos con RT-PCR positivo, que se les practicó necropsia con toma de muestra y que contaran con historia clínica o resumen de historia clínica. En la investigación se utilizaron métodos científicos para estudiar la esencia del fenómeno y llegar a conclusiones fundamentadas.

Se tuvieron en cuentas variables clínicas e histológicas. Clínicas: la edad, el sexo, comorbilidades y la evolución de la enfermedad en días. Histológicas: la localización histológica de las lesiones, la presencia de daño alveolar difuso y el tipo de infiltrado inflamatorio predominante.

Edad: (40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años y 80 y más años), Sexo (femenino o masculino), Patologías asociadas: (antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, otros), Tiempo de evolución de la enfermedad (Menor o igual a 5 días, de 6 a 10 días, De 11 a 15 días y Mayor o igual a 16 días).

Localización histológica de las lesiones: presencia del infiltrado inflamatorio en los compartimientos intersticial, intraalveolar e intravascular del parénquima pulmonar. Daño alveolar difuso. (Presente o Ausente). Tipo de infiltrado inflamatorio predominante, tipo de célula inflamatoria predominante, de tipo leucocito



polimorfonuclear neutrófilo, eosinófilo, basófilo en el caso de la inflamación aguda y células mononucleares de tipo linfocitario, células plasmocitarias e histiocitos, en el caso de la crónica. (aguda o crónica).

Los resultados obtenidos fueron procesados con el empleo de estadígrafos de la estadística descriptiva como frecuencias absolutas y media aritmética. Se utilizaron hojas de cálculo de Excel para proceder a determinar los indicadores.

Para la obtención de la muestra de estudio se coordinó con el servicio de anatomía patológica del Hospital Militar Fermín Valdés Domínguez de la provincia de Holguín, la cual fue procesada por la técnica clásica de la parafina. Luego, se recibieron los bloques de tejido para su corte, coloración y montaje según los patrones de calidad en el referido hospital. Se seleccionó la totalidad de bloques de tejidos disponibles de las muestras de las 36 necropsias a estudiar que tuvieron la calidad del proceso de inclusión en parafina, obteniéndose un total de 58 bloques. Se realizaron cortes histológicos de tres a cinco micrómetros de espesor, con un micrótopo vertical HistoLine modelo MR 3000. Las muestras obtenidas se tiñeron con hematoxilina y eosina; para ello, se establecieron los criterios de calidad de las láminas, se tuvo en cuenta como principio, la correcta diferenciación de los núcleos y los cortes teñidos y la ausencia de artefactos. De cada bloque tisular se obtuvo una lámina portaobjeto. Fueron estudiadas 49 láminas.

El informe final se editó con el procesador de texto Microsoft Office. Los resultados se mostraron en cuadros, gráficos y figuras.

Aspectos éticos. Se tuvo en consideración los principios éticos para la investigación médica con datos provenientes de seres humanos de la World Medical Association enunciados en la Declaración de Helsinki y la Guía de la Organización Mundial de la Salud para los Comité de Ética de las Investigaciones establecida por el Council for International Organizations of Medical Sciences en el 2002.

## **RESULTADOS**

La edad es una variable que influye en la evolución de diversas enfermedades. La tabla 1 muestra la distribución de los fallecidos por COVID-19 según edad y sexo,



se obtuvo un predominio del sexo masculino con 23 fallecidos, los que representan 63,89 % del total de casos estudiados.

La media de la edad de fallecimiento por COVID-19 fue de 72 años, el grupo etéreo que predominó fue de 80 años y más, representado por 38,89 % de los casos estudiados, con 14 fallecidos. No coinciden con estos resultados un estudio descriptivo de corte transversal realizado por Romain Fantin y colaboradores, los que obtuvieron que la mortalidad fue superior en las personas mayores de 60 años en los Estados Unidos y América Latina, solo 3 fallecidos tenían una edad inferior a 60 años, representado por 22,22 %.<sup>43</sup>

Tampoco coinciden con esta investigación los resultados obtenidos por Huang C y colaboradores donde su estudio arrojó que el grupo más afectado fueron los pacientes de 25 a 49 años, con una edad promedio de 49 años.<sup>6</sup> En una revisión realizada por Yuki, Fujiogi y Koutsogiannaki, en la que toman en cuenta las estadísticas obtenidas de una larga lista de reportes basadas en la experiencia de China tuvieron resultados similares.<sup>41</sup> Destacan que la mayor incidencia de la enfermedad fue en el sexo masculino, sin embargo aclaran que la diferencia entre ambos sexos no son tan significativas.<sup>41</sup>

Por su parte Bulut y Kato, plantean que la enfermedad ha sido reportada en todas las edades, los pacientes con más edad parecen ser más susceptibles. Los primeros reportes chinos muestran que la mortalidad puede tener indicadores tres veces superior en pacientes mayores de 80 años. Los estudios coreanos, informan tasas de nueve veces superiores en este grupo etéreo. Estados Unidos tuvo resultados similares.<sup>25</sup>

El autor considera que la vulnerabilidad de los pacientes geriátricos frente a esta enfermedad se debe a la disminución de las funciones del sistema inmune, que, si bien es fisiológica, se ve agravada por las patologías asociadas que de manera general presentan los adultos mayores y los efectos de la senilidad sobre el organismo. De este modo aumenta la probabilidad de complicaciones conforme mayor edad tenga el paciente sin dejar de reconocer el papel que juega la evolución natural de la enfermedad.



**Tabla 1. Distribución de los fallecidos por COVID-19 según edad y sexo.**

Edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		FA	%
	FA	%	FA	%		
<b>40-49</b>	3	8,33	0	0	3	8,33
<b>50-59</b>	3	8,33	2	5,56	3	13,89
<b>60-69</b>	5	13,89	1	2,78	6	16,67
<b>70-79</b>	6	16,67	2	5,56	8	22,23
<b>≥80</b>	6	16,67	8	22,23	14	38,89
<b>Total</b>	23	63,89	13	36,12	36	100

Fuente: Base de datos del autor

Los pacientes que presentan alguna comorbilidad en el momento de la infección por COVID-19 están predispuestos a presentar una forma más grave de la enfermedad. En general las patologías que comprometen el sistema cardiovascular son las que más se asocian a una alta mortalidad.

La tabla 2 muestra la distribución de los fallecidos según comorbilidades y sexo. En los pacientes masculinos predominó la hipertensión arterial con un total de 10 pacientes para 55,56 %, mientras que en las femeninas fue la cardiopatía isquémica con igual cantidad de pacientes para 76,9 %; de manera general estas dos patologías representan 86,1 % de las comorbilidades en los fallecidos.

De acuerdo a un estudio realizado por Gil y colaboradores la hipertensión arterial domina el cuadro de comorbilidades, lo que coincide con los resultados obtenidos en esta investigación.<sup>28</sup> Sin embargo, en orden de frecuencia le siguen los obesos, mientras que en la presente investigación no hubo pacientes con dicha comorbilidad.<sup>28</sup> Otros estudios como los realizados por Sánchez Valverde, concuerdan en el hecho de que las enfermedades cardiovasculares son las comorbilidades más frecuentes en los casos severos y muertes de la COVID-19.<sup>29</sup>

Ara Huang y colaboradores las comorbilidades que más influyen en la severidad y/o letalidad de la COVID-19 son la Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y Enfermedades cardiovasculares con 20 %, 15 % y 15 % respectivamente.<sup>6</sup>

En opinión del autor esta situación, se debe al daño del endotelio vascular sistémico,



que imposibilita un riego sanguíneo adecuado a la economía, sobre todo al parénquima pulmonar, con hipoxia subsecuente del tejido, lo cual genera una respuesta inflamatoria insatisfactoria ante la agresión por patógenos.

**Tabla 2: Distribución de los fallecidos según comorbilidades y sexo.**

Comorbilidades	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		FA	%
	FA	%	FA	%		
<b>Hipertensión Arterial</b>	10	55,56	8	44,4	18	50
<b>Cardiopatía Isquémica</b>	3	23,1	10	76,9	13	36,1
<b>Diabetes Mellitus</b>	5	55,56	4	44,4	9	25
<b>EPOC</b>	1	100	0	0	1	2,78
<b>Insuficiencia Renal</b>	2	66,67	1	33,3	3	22,22
<b>Otros</b>	5	100	0	0	5	13,89

Fuente: Base de datos del autor

La distribución de los fallecidos según hallazgos histológicos se refleja en la tabla 3. El daño alveolar difuso, fue el hallazgo histológico más diagnosticado, presente en 32 de los casos estudiados para 88,88 %. En estos pacientes se encontró descamación de neumocitos, edema intersticial, exudados proteicos no organizados, congestión capilar, presencia de microtrombos e infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial. En el estudio se puso de manifiesto que el daño alveolar difuso que presentaron estos fallecidos se encontraba predominantemente en la fase exudativa, cuadro dominado por la formación de membranas hialinas y edema intraalveolar. En 77,7 % de los fallecidos se encontró tromboembolismo pulmonar, con oclusión sobre todo de los vasos de pequeño y mediano calibre.

Además, la congestión capilar y la neumonitis intersticial fueron descritas con frecuencia. Según estudios realizados por Tian S y colaboradores se observaron daños alveolares evidentes, incluidos edema alveolar y exudados proteicos en los pacientes con daño alveolar difuso.<sup>5</sup> Prieto Pérez y colaboradores reportan, que las lesiones más ampliamente desarrolladas por estos pacientes son las relacionadas con el daño alveolar difuso, con formación de membranas hialinas.<sup>47</sup>



Liu Q y colaboradores describieron la presencia de vasos sanguíneos del tabique alveolar congestionados, edematosos y ensanchados, con una infiltración moderada de monocitos y linfocitos, con trombos hialinos en una minoría de microvasos. Se observó hemorragia focal en el tejido pulmonar y organización de exudados en algunas cavidades alveolares.<sup>5</sup> Otros estudios que apoyan los resultados obtenidos en esta investigación son dos estudios publicados por investigadores suizos y alemanes, cuya muestra fue de 21 y 12 pacientes con COVID-19, respectivamente. La causa primaria de muerte fue fracaso respiratorio con daño alveolar difuso exudativo, maciza congestión capilar a menudo acompañada por microtrombos.<sup>48</sup>

En otro estudio, Doward DA y colaboradores encontraron en 4 de 11 fallecidos, infiltración predominantemente de macrófagos en la pared arterial pulmonar, y también informaron células T CD4, CD8 y células B, que se designaron como arteritis.<sup>49</sup>

En opinión del autor, este hecho puede estar influenciado por la estrategia que se tomó en el país de asociar al tratamiento y también de forma profiláctica el uso de los anticoagulantes como la aspirina, que contribuye también a la protección de la red vascular.

**Tabla 3: Distribución según hallazgos histopatológicos.**

Hallazgos histopatológicos	FA	%
<b>Daño alveolar difuso</b>	32	88,8
<b>Tromboembolismo pulmonar</b>	28	77,7
<b>Congestión capilar</b>	17	47,2
<b>Neumonitis intersticial</b>	30	83,3
<b>Inflamación aguda</b>	5	13,3
<b>Engrosamiento de la mucosa bronquial</b>	27	75
<b>Vasculitis</b>	2	5,5

Fuente: Base de datos del autor

Como se puede observar en la tabla 4, los hallazgos histológicos de la enfermedad fueron más floridos entre el sexto y el decimoquinto día, donde comienzan los eventos más importantes en el desarrollo de esta entidad, tal es el caso de la tormenta de citoquinas, con el consiguiente daño endotelial. Entre estos días se distribuye 68,75 % de los pacientes con daño alveolar difuso en un total de 22 pacientes.

Hurtado y colaboradores corroboran daño alveolar difuso en todos los pacientes



estudiados, en las tres primeras semanas, en fase exudativa, a partir de este tiempo refieren empiezan a encontrarse cambios proliferativos y de neumonía en fase de organización.<sup>4</sup> Rodríguez F. y colaboradores reportan en los pacientes fallecidos hasta el día 10 de estancia, como en aquellos fallecidos entre días 11 a 20, predominó la fase exudativa que coexistió con elementos proliferativos y fibrosis incipiente, en correspondencia con los resultados de la presente investigación. Además se evidenció trombosis microvascular pulmonar, más frecuente entre los días 11 y 20, mientras en esta investigación el predominio estuvo en los primeros 10 días.

En pacientes con más de 20 días de estancia predominó el patrón proliferativo.<sup>50</sup> No se encontraron otros estudios sobre la COVID-19 que hagan un seguimiento cronológico de los hallazgos histopatológicos en la enfermedad. Sin embargo, un estudio similar, sobre los hallazgos del Síndrome de dificultad respiratoria aguda, realizado por Sarmiento X. y colaboradores se describe edema intersticial y alveolar, con congestión capilar, con células edematosas y denudadas, así como la formación de membranas hialinas hacia la segunda semana.<sup>51</sup>

Pero contrario a esta investigación reportan proliferación de fibroblastos en el espacio intersticial, con depósito de colágeno, fibrosis e hiperplasia de células tipo II a partir de la segunda semana.<sup>51</sup> Considera el autor que entre estos días el daño acumulado que provocan las citoquinas, más allá de su actividad protectora, unido al daño endotelial, la hipoxia debido al daño alveolar difuso, el edema, los microtrombos y todo el conjunto de alteraciones que se sobrevienen son las que hacen a estos días los más críticos en la evolución de la enfermedad.



**Tabla 4: Distribución de los hallazgos histológicos según días de evolución de la enfermedad.**

Hallazgos histológicos	Evolución de la enfermedad en días							
	Hasta 5		6-10		11-15		≥16	
	FA	%	FA	%	FA	%	FA	%
<b>Daño alveolar difuso</b>	9	28,12	12	37,5	10	31,25	1	3,13
<b>Tromboembolismo</b>	10	35,71	9	32,14	7	25,0	2	7,14
<b>Congestión capilar</b>	8	47,06	7	41,17	2	11,76	0	0
<b>Neumonitis intersticial</b>	7	23,33	12	40,0	9	30,0	2	6,67
<b>Inflamación aguda</b>	0	0	4	80,0	1	20,0	0	0
<b>Engrosamiento de la mucosa bronquial</b>	6	22,22	9	33,33	10	37,04	2	7,41
<b>Vasculitis</b>	0	0	2	100	0	0	0	0

Fuente: Base de datos del autor

### CONCLUSIONES

La mortalidad por COVID-19 fue proporcional a la edad de los pacientes. Las patologías cardiovasculares resultaron las comorbilidades más frecuentes en los casos estudiados. Entre los hallazgos histológicos predominó el daño alveolar difuso en los primeros quince días de la enfermedad.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. marzo de 2021;19(3):141-54. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
2. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 | Nature Reviews Microbiology [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00468-6>
3. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. Journal of Clinical Medicine. abril de 2020;9(4):1225. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1225>
4. Rubio L, Suárez J. Autopsia en muertes por Covid-19: análisis y recomendaciones a través de una revisión. [Internet]. [citado 18 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/153/153959004/index.html>



5. Piarno-Morales AJ, García Rojas M, García Rojas M. Hallazgos de autopsias en la infección por COVID-19 [Internet]. [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552020000600014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000600014)
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
7. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study - *The Lancet* [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
8. 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*. 20 de febrero de 2020; 382(8):727-33. [citado 3 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
9. Goh KJ, Choong M, Cheong E. Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from COVID-19 Infection. [citado 3 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/1>
10. Sodeifian F, Sodeifian S, Rezaei N. Manifestaciones cutáneas de la COVID-19: ¿Qué hemos aprendido tras un año de pandemia? *Actas DermoSifiliográficas*. 1 de febrero de 2022; 113(2):T157-65. [citado 3 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731021003276>
11. Ieni A, Tuccari G. The COVID-19 pandemic: Pathologists support the clinical infectious diseases team. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 de marzo de 2021; 104:479-81. [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)32593-5/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32593-5/fulltext)
12. Németh Lesznova G. Cuba frente a la COVID-19: resultados de un peculiar proyecto contra la desigualdad [Internet]. [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: [https://conferenciadlaco.org/programa/resumen\\_ponencia.php?&ponencia=Conf-1-2586-58922&](https://conferenciadlaco.org/programa/resumen_ponencia.php?&ponencia=Conf-1-2586-58922&)
13. Marshall M, Goncalves T. Al borde del abismo: Consecuencias socioeconómicas de la pandemia de COVID-19 | IFRC [Internet]. [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ifrc.org/es/document/al-borde-delabismo-consecuencias-socioeconomicas-de-la-pandemia-de-covid-19>
14. Unmüßig H, Haas J. Las consecuencias de la pandemia del coronavirus y lo que se debería hacer | Heinrich Böll Stiftung | Bogotá office - Colombia [Internet]. Heinrich-Böll-Stiftung. [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://co.boell.org/es/2020/09/22/las->



consecuencias-de-la-pandemia-delcoronavirus-y-lo-que-se-deberia-hacer

15. El impacto ambiental de COVID-19 [Internet]. Climate Wise. 2021 [citado 2 de abril de 2023]. Disponible en: <https://climate-wise.com/news-andarticles/the-environmental-impact-of-covid-19/>
16. Vega Jiménez J, Vega Candelario R, García Cuervo D, Testar de Armas J, Arocha Molina Y. Correlación clínico-patológica: una simbiosis irremplazable entre internista y patólogo. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2018 40(2) Disponible en: [http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1957/html\\_394](http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1957/html_394)
17. Impactos ambientales del Covid-19 en América Latina [Internet]. CODS. 2020 [citado 2 de abril de 2023]. Disponible en: <https://cods.uniandes.edu.co/impactos-ambientales-del-covid-19-en-americalatina/>
18. Bakker B, Goncalves C. Consecuencias de la COVID-19: ¿Qué sucedió en América Latina? [Internet]. IMF. 2021 [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.imf.org/es/Blogs/Articles/2021/06/14/15808>
19. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
20. Infecciones por coronavirus – Ministerio de Salud Pública de Cuba: estrategia e indicaciones [Internet]. [citado 2 de abril de 2023]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/minsap-estrategia-e-indicaciones/>
21. Vega Jiménez J. La autopsia clínica como herramienta diagnóstica imprescindible para la crisis sanitaria por la COVID-19. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2024]; 2020;46(Supl. especial):e2520:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2520>
22. Miranda Folch JJ, García Cuervo D, Vega Jiménez J, Alemán Marichal B, Jiménez Álvarez A, Castelnau Sánchez AR. Carcinoma de células renales: hipernefoma. Presentación de un caso. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2015 Jun [citado 2024 Sep 06];37(3):279-287. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242015000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242015000300010&lng=es)
23. La historia de los coronavirus humanos es breve, pero quedan capítulos por escribir [Internet]. [citado 26 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/la-historia-de-los-coronavirushumanos-es-breve-pero-quedan-capitulos-por-escribir>
24. Vega Jiménez J. La correlación clinicopatológica como indicador de calidad en la atención al paciente con cáncer. Revista Finlay [revista en Internet]. 2017 [citado 2024 Ag 30];7(4):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/543>
25. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19 - PMC [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195982/>
26. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, MuñozLara F, et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. Human Pathology; 105:74-83. [citado 1 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817720301477>
27. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists | SpringerLink [Internet]. [citado 18 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-020-02886-6>
28. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. Revista Médica Clínica Las Condes. 1 de enero de 2021; 32(1):20-9. [citado 18 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300912>



29. Sánchez Valverde AJ, Miranda Temoche CE, Castillo Caicedo CR. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico | Revista Eugenio Espejo [Internet]. [citado 18 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/223>
30. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 de febrero de 2021;54(1):12-6. [citado 18 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301134>
31. Vega Jiménez J, Cabrera Hernández Y, García Cuervo D, Trimiño Galindo L, González González D. Vínculos históricos entre medicina interna y anatomía patológica. *Humanidades Médicas* 2017;17(1):237-248. Disponible en: <http://humanidadesmedicas.sld.cu/index.php/hm/article/view/1032/719>
32. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate [Internet]. [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-andprevention?search=Coronavir>
33. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 de mayo de 2020; 8(5):475-81. [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260020300795>
34. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China - PMC [Internet]. [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362/>
35. Andersen, Rambaut A, Lipkin W, Holmes E, Garry R. The proximal origin of SARS-CoV-2 | *Nature Medicine* [Internet]. [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>
36. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 24 de febrero de 2020; 12(1):1-5. [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>
37. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty*. 28 de abril de 2020; 9(1):45. [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
38. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN, Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 21 de junio de 2021]; 12(4).Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/29670-a-comprehensiveliterature-review-on-the-clinical-presentation-and-management-of-thepandemic-coronavirus-disease-2019-covid-19>
39. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 de mayo de 2020; 55(5):105951. [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920301011>
40. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) -StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
41. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review -ScienceDirect [Internet]. [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166162030262X?via%3Dihub>
42. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*. 1



de junio de 2020; 7(6):998-1002. [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>

43. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *American journal of clinical pathology* [Internet]. 5 de mayo de 2020 [citado 1 de abril de 2023];153(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275742/>

44. Bradley B, Maioli H, Johnston R. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series - PubMed [Internet]. [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682491/>

45. Hurtado SAM, Báez AMS, Pinzón EJB, Duque MG, Ramírez OEM, Nieto JFP, et al. Hallazgos histopatológicos pulmonares en COVID-19. Experiencia de autopsias mínimamente invasivas. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*. 11 de julio de 2022; 31:57-62. [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1348>

46. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 9 de julio de 2020; 383(2):120-8. [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015432>

47. Prieto-Pérez L, Fortes J, Soto C, Vidal-González Á, Alonso-Riaño M, Lafarga M, et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. *Mod Pathol*. noviembre de 2020;33(11):2139-46. [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41379-020-0613-1>

48. Fantin R, Brenes-Camacho G, Barboza-Solís C. Defunciones por COVID-19: distribución por edad y universalidad de la cobertura médica en 22 países. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 28 de abril de 2021;45:1. [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53770>

49. Giryes S, Bragazzi NL, Bridgewood C, De Marco G, McGonagle D. COVID-19 Vasculitis and vasculopathy-Distinct immunopathology emerging from the close juxtaposition of Type II Pneumocytes and Pulmonary Endothelial Cells. *Semin Immunopathol*. 1 de mayo de 2022; 44(3):375-90. [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00928-6>

50. Rodriguez F, Nin N, Fajardo A, Aunchayna M, Guerendiaín R, Hurtado J. Autopsia pulmonar precoz en pacientes fallecidos con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a infección por SARS-CoV-2. *Med Intensiva*. marzo de 2023;47(3):173-5. [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9339975/>

51. Sarmiento X, Almirall J, Guardiola JJ, Mesalles E, Labarta L, Mate JL, et al. Estudio sobre la correlación clínico-patológica en el síndrome de distrés respiratorio agudo secundario. *Medicina Intensiva*. enero de 2011;35(1):22-7.[citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569110002585>

### **Conflictos de interés**

No existe conflicto de intereses.