

**INVESTIGACIÓN MÉDICO-LEGAL MULTIDISCIPLINAR DE MUERTE POR SARS-CoV-2
(COVID-19): REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE UN CASO**
**MULTIDISCIPLINARY MEDICAL-LEGAL INVESTIGATION OF DEATH BY SARS-COV-2 (COVID-19): REVIEW
OF THE LITERATURE ABOUT A CASE**

Muñoz-Quirós JM¹⁻²
Mira E³⁻⁴
Moyano S⁵
Abad R⁶
García E⁷
Fernández-Rodríguez A⁶

¹Médico Forense. Servicio de Patología Forense del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Alicante (IMLyCFA)

²Profesor asociado del Departamento de Psicología de la Salud, Universidad de Alicante.

³Diplomado universitario en enfermería.

⁴Técnico superior en anatomía patológica del Servicio de Patología Forense del IMLyCFA.

⁵Facultativa del Servicio de Histopatología del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (Departamento de Barcelona).

⁶Laboratorio de Microbiología. Servicio de Biología. Departamento de Madrid del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses.

⁷Facultativo del Servicio de Química del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Departamento de Barcelona. España.

Correspondencia: munyoj_josmar@gva.es

Resumen: Si bien tradicionalmente el objetivo fundamental de la patología forense es el estudio de las muertes violentas o sospechosas de criminalidad, progresivamente ha ido adquiriendo una extraordinaria relevancia desde un punto de vista socio-sanitario, en ocasiones insustituible, constituyéndose como el primer eslabón dentro de una cadena de análisis multidisciplinar en el estudio del síndrome de muerte súbita al detectar el caso centinela. Una investigación postmórtem sistemática ajustada a estándares internacionales permite contribuir al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos del óbito y su causa fundamental. Esto sucede, entre otros eventos, en muertes de origen infeccioso, donde el diagnóstico de la enfermedad y el microorganismo causante de la defunción conlleva importantes repercusiones a efectos de medicina preventiva y epidemiológica socio-familiares. Presentamos la metodología empleada en caso de muerte sospechosa de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), a la que se le practicó investigación postmórtem médico-legal ante signos de violencia en el cuerpo.

Palabras clave: Autopsia, patología forense, COVID-19, SARS-CoV-2, microbiología forense, investigación postmórtem.

Abstract: Although traditionally the fundamental objective of forensic pathology is the study of violent deaths or those suspected of being a crime, it has progressively acquired extraordinary relevance from a socio-sanitary point of view, sometimes irreplaceable, becoming the first link within a chain of multidisciplinary analysis in the study of sudden death syndrome when detecting the sentinel case. A systematic postmortem investigation adjusted to international standards makes it possible to contribute to the knowledge of the pathophysiological mechanisms of death and its fundamental cause. This happens, among other events, in deaths of infectious origin, where the diagnosis of the disease and the microorganism causing the death entails important repercussions for socio-family preventive and epidemiological medicine. We present the methodology used in the case of death suspected of infection by SARS-CoV-2 (COVID-19), which underwent a postmortem medical-legal investigation in the face of signs of violence in the body.

Key words: Autopsy, Forensic Pathology, COVID-19, SARS-CoV-2, forensic microbiology, post mortem research.

INTRODUCCIÓN

El Real Decreto 386/1996 por el que se aprueba el Reglamento de los Institutos de Medicina Legal¹ establece en su artículo 8, párrafo 3, que *corresponde los Servicios de Patología Forense la investigación médico-legal en todos los casos de muerte violenta o sospechosa de criminalidad que hayan ocurrido en la demarcación del Instituto y sea ordenada por la autoridad judicial, así como la identificación de cadáveres y restos humanos*. Esta redacción recoge el

ámbito de actuación tradicional de la patología forense, campo que ha ido progresivamente ampliándose, hasta constituirse en la actualidad como el primer eslabón dentro de una investigación médico legal multidisciplinar de muertes cuya causa fundamental no tiene un origen violento. De hecho en la práctica médico forense diaria, supera el 50% de las investigaciones realizadas en los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses el número de casos de muertes sin evidencia de signos de violencia (80% en Reino Unido²).

Son numerosas las circunstancias que originan la intervención del médico forense en estos casos, entre las que destacan por su incidencia las muertes no presenciadas y los fallecimientos que se han producido rápidamente o de forma inesperada, conocidas como muertes súbitas. De hecho, uno de los objetos de la recomendación nº (99) 3 del Consejo de Ministros de los Estados Miembros de la UE para la armonización metodológica de las autopsias médico-legales², establece que *se debe practicar la autopsia... en los siguientes casos: b. Muerte súbita inesperada, incluyendo el síndrome de muerte súbita del lactante*. En estos eventos el examen anatómico del cadáver busca cumplir objetivos tradicionalmente perseguidos por la medicina: Aportar información sobre los hallazgos anatómicos estructurales para conocimiento de la fisiopatología y mecanismos de producción, y correlacionarlos con la clínica, contribuyendo a la investigación de tratamientos eficaces.

Salvo especiales circunstancias, el interés judicial se circunscribe a descartar la intervención de una tercera persona en la muerte que inicia la investigación, pero desde un punto de vista socio-sanitario tiene una extraordinaria relevancia, de ahí que se requiera un estudio postmórtem sistemático y de calidad, ajustado a estándares internacionales, investigación cuyas competencias ha asumido como primer eslabón de la cadena diagnóstica la patología forense.

Hoy día constituye una de sus principales funciones, contribuyendo al diagnóstico de casos de especial interés social y sanitario, tales como enfermedades infecciosas o muertes súbitas, de ahí que sea prioritaria la realización de una investigación médico legal de la muerte completa y minuciosa en aras a establecer su causa fundamental. Esto es así por las posibles repercusiones en medicina preventiva y para ofrecer datos epidemiológicos concretos, avanzando progresivamente en el conocimiento de las causas de muerte en la sociedad.

Numerosas patologías que debutan como muerte súbita tienen una base hereditaria y, tras el estudio postmórtem, es prioritario contactar con los familiares directos en aras a informarles de los hallazgos y derivarlos a unidades de valoración del riesgo de muerte súbita familiar con el objetivo de implementar medidas de diagnóstico, prevención, tratamiento y consejo genético.

Pero la patología forense empleada como herramienta diagnóstica no es exclusiva este tipo de fallecimientos. Incluye, entre otros, muertes de origen infeccioso (neumonías, meningitis, septicemia...), donde el diagnóstico etiológico del caso centinela conlleva una importante repercusión en la salud pública, ya que permite adoptar medidas preventivas socio-familiares y puede contribuir al conocimiento del mecanismo de producción de la enfermedad. Si bien la mayoría de estas patologías no suelen debutar como una muerte súbita e inesperada, y su análisis debe realizarse mediante una autopsia clínica en el ámbito hospitalario, no es infrecuente el hallazgo del cadáver en escenarios no sanitarios, lo que desencadena la investigación médico-legal y la intervención de la patología forense, a pesar de que la mayoría de las salas de disección de los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses no cumplen los requisitos de bioseguridad que establecen los organismos internacionales (CDC, OMS...^{3, 4, 5, 6, 7}). Es inevitable que en escenarios pandémicos aumente el número de cadáveres infectados por el microorganismo causante como resultado de la dispersión y, muchos de ellos, serán estudiados en Servicios de Patología Forense⁸, donde la colaboración con la microbiología forense es fundamental para identificar el agente patógeno.

Sin duda alguna, si los mecanismos de prevención son importantes, en estos eventos adquieren rango de prioritarios por el potencial peligro para la salud pública. La capacidad de detección y la respuesta precoz determinará la

gravedad del escenario, permitiendo identificar la fuente del brote, riesgo de dispersión, sujetos afectados, población en riesgo, y la implantación de planes de contingencia y medidas de control para contener y evitar una mayor dispersión.

Este escenario se ha presentado ante la pandemia originada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19), donde se han podido detectar deficiencias en las estrategias de afrontamiento que debe servir como aprendizaje para futuras situaciones similares, altamente probable que se repitan a poco que se estudie la historia biológica reciente (VIH, ébola, H1N1, SARS-CoV-1, MERS...⁹).

Ya en abril de 2001 la OMS alertaba durante la 54ª asamblea mundial de la salud que la sociedad actual vive en un mundo globalizado y la amenaza de diseminación de agentes biológicos es real y el riesgo compartido, tanto por crecientes movimientos de población y cambios sociales y ambientales como por la posibilidad de empleo intencional de agentes infecciosos. Además de las epidemias que surgen de forma natural, pueden aparecer brotes causados por la fuga intencional o accidental de agentes biológicos, difíciles de diferenciar por su similar presentación. En cualquier caso, estos escenarios epidemiológicos pueden llegar a ser acontecimientos muy graves y urgentes, de gran repercusión en la salud pública, de ahí la necesidad de potenciar alianzas internacionales, decisivas para conseguir una cooperación mundial con el objetivo de detectar y contener precozmente los brotes epidémicos¹⁰.

Las recomendaciones fundamentales se dirigen al fortalecimiento de los sistemas de salud pública y vigilancia epidemiológica, así como el diseño de sistemas eficaces para identificar el riesgo en su fase más temprana (redes de vigilancia epidemiológica, absentismo escolar, venta de medicamentos...). En 2014 la OMS notificó la presencia de un Síndrome respiratorio agudo grave (SARS) causado por un coronavirus que puede infectar animales y seres humanos alertando que, aunque ya estaba circulando, podría estar presente en huéspedes animales y, por tanto, podría reaparecer entre los seres humanos¹¹.

En diciembre del año 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (China) comunicó a la OMS el diagnóstico de una serie de neumonías de origen desconocido, identificando al agente causante como un nuevo virus de la familia Coronaviridae, denominado SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2) por su capacidad de generar en el huésped neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, disfunción o fallo multiorgánico y muerte, siendo responsable de la enfermedad COVID-19. Este agente patógeno fue aumentando progresivamente su incidencia de forma extraordinariamente veloz, expandiéndose por gran cantidad de países y creando una emergencia sanitaria global, siendo el responsable de la declaración de pandemia mundial por la OMS el 11 de Marzo de 2020¹².

Desde el debut de la enfermedad hemos asistido al esfuerzo colectivo de la comunidad científica mundial con el objetivo de acelerar el conocimiento sobre su clínica, diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y epidemiología para conseguir medidas preventivas y terapéuticas eficaces, que no se hubieran conseguido sin una visión multidisciplinar, entre cuyas disciplinas se incluye la investigación postmórtem.

Inicialmente fueron pocos los casos en los que la autopsia fue empleada a pesar de ser el método científico ideal para obtener información, principal pero no únicamente por ser una enfermedad pandémica novedosa con manipulación de cadáveres de alto riesgo biológico¹³, junto a la escasez de instalaciones con un nivel de bioseguridad adecuado, lo que determinó la limitación en la información sobre hallazgos anatómicos. El aumento progresivo del número de investigaciones postmórtem supuso un cambio crucial desde el punto de vista fisiopatológico, ya que informaron no solo de aspectos morfológicos indicativos de síndrome de distrés respiratorio agudo sino de otros hallazgos, especialmente la lesión microvascular¹⁴.

La investigación médico legal en casos de fallecimientos por COVID-19 es infrecuente, ya que las legislaciones de diferentes países coinciden en que sólo debe realizarse en casos de muerte violenta o sospechosa de criminalidad. Por tanto, sólo es previsible esta actuación en muerte súbita, suicidios, accidentes y homicidios¹⁵, siendo el resto de casos

objeto de autopsia clínica realizada en servicios hospitalarios de anatomía patológica.

No obstante, no se debe descartar la aportación de la autopsia médico legal como herramienta diagnóstica ya que es absolutamente necesaria la colaboración multidisciplinar de las variadas ramas de la ciencia, entre las que se incluye la patología forense, para la implementación de medidas nacionales e internacionales sobre la base de una cooperación en sistemas de vigilancia y respuesta común, independientemente del origen de la diseminación. El principal peligro, además de los propios de organismos zoonóticos, es el potencial empleo de estos agentes como armamento por organizaciones terroristas⁹⁻¹⁰.

Presentamos la metodología empleada durante la investigación médico legal multidisciplinar y multicéntrica de una muerte sospechosa de infección por SARS-CoV-2 (COVID 19)^{15,16} con los objetivos de compartir los hallazgos, cotejarlos con estudios similares, someter a debate la causa última del fallecimiento, colaborar en el conocimiento del mecanismo de acción de este agente biológico, y constatar la necesidad de instalaciones con un nivel de bioseguridad adecuado para la investigación postmórtem en estos casos debido a la importancia de la patología forense para detectar el caso centinela.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

1- Información durante levantamiento de cadáver:

Mujer, 68 años, hábito alcohólico y hepatopatía grave no especificada (familia no aporta diagnóstico) sin tratamiento farmacológico habitual, hallada por su esposo sin respuesta a estímulos sobre la cama de una habitación del domicilio dando aviso a servicios sanitarios, quienes diagnostican el óbito. El marido informa que él es positivo a SARS-CoV-2 y está confinado, pero su esposa no permitía que le realizaran ninguna prueba ni quería demandar asistencia sanitaria. Los dos días previos al óbito permaneció sin levantarse de la cama, con mal estado general y sin querer comer, siendo el marido quien le ayudaba a ir al baño por trastornos intestinales. Además, unos 12 días antes nos refiere caída accidental en el baño del domicilio, con impacto frontal contra el suelo. Temperatura rectal del cuerpo de 39.1 °C.

2- Autopsia médico legal

2.1 Examen externo

Mujer, raza blanca, 68 años, índice de masa corporal (IMC) 34.6.

Cuadro lesional: Hematoma periocular bilateral en "antifaz" u "ojos de mapache", de coloración negro-violácea con un halo amarillento alrededor, y hematoma en raíz nasal y en mentón, de similares características. Fractura de huesos propios nasales. Conjuntiva ocular bilateral sin petequias, con amplia hemorragia esclerótica en ojo derecho. Herida contusa en mucosa interna de labio inferior no sangrante y hematoma en cara interna de mucosa de labio superior.

Otros hallazgos: Emisión espontánea de líquido oscuro por cavidad bucal. Restos de heces diarreicas amarillentas en cara interna y posterior de extremidad inferior derecha así como abundantes heces negras semilíquidas que impregnan ropa interior.

2.2 Examen interno

2.2.a Cavity craneal

Tras eversión de colgajos, ausencia de hallazgos significativos, sin lesiones violentas. Estructuras óseas íntegras. No se procede a la apertura de la cavidad craneal (generación de aerosoles y ausencia de la acreditación precisa de nivel de bioseguridad adecuado en la sala) siguiendo directrices nacionales e internacionales^{3, 4, 5, 6, 7}.

2.2.b Cavity torácica

No lesiones óseas. Severas adherencias pleuro-pulmonares izquierdas a cavidad torácica interna. Ausencia de contenido en cavidades. No lesiones violentas dorso-lumbares ni costales posteriores.

Pulmón derecho: 620 g (Fig. 1). Ambos pulmones con gran cantidad de hemorragias puntiformes subpleurales dispersas, más intensas en lóbulo superior derecho (Fig. 2), duro a la palpación y manipulación. Congestivos y con escasos restos edematosos. Moderado aumento de consistencia. Líquido hemático oscuro asociado a escasos restos espumosos a la disección del parénquima. Ausencia de tromboembolismo en circulación pulmonar principal. No obstrucción de luz aérea.

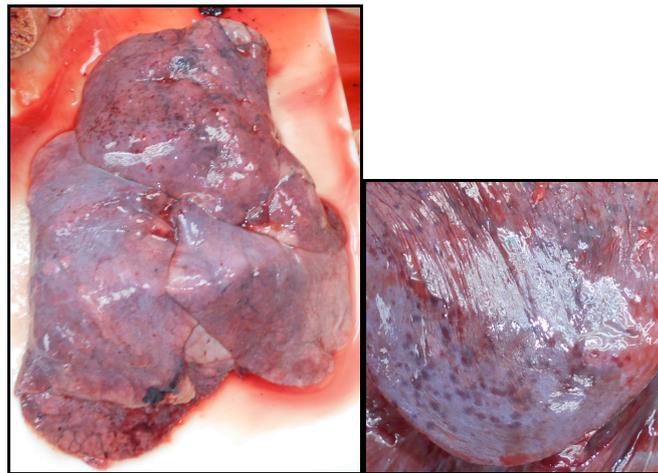


Fig. 1

Fig. 2

Mediastino: Sin alteraciones patológicas macroscópicas.

Pericardio: Íntegro, con moderada cantidad de líquido amarillento claro en interior.

Corazón: 410 g. Flácido. Abundantes depósitos lipomatosos epicárdicos en cara anterior (Fig. 3). No restos tromboembólicos en interior de cavidades. Sin signos de infarto de miocardio reciente ni necrosis isquémicas evolucionadas. No dilatación cameral ni hipertrofia miocárdica. Coronarias de trayectoria y disposición normal. Arteriosclerosis coronaria leve-moderada de tres vasos que no produce compromiso significativo de la luz vascular, excepto en tercio medio de coronaria derecha, con placas de ateroma no complicadas que originan estenosis de luz vascular próxima al 90% (Fig. 4).

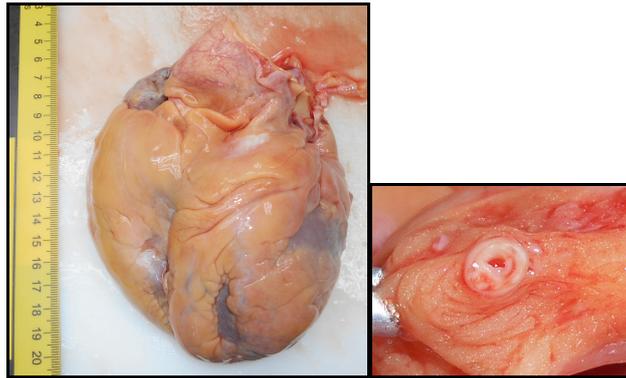


Fig. 3

Fig. 4

2.2.c Cavity abdominal

Escasos restos de líquido amarillento peritoneal. No lesiones diafrágicas. Asas intestinales friables a la manipulación, con restos líquidos y pastosos negruzcos en interior que interesan la totalidad del tubo digestivo, acumulándose en colon, con aplanamiento de pliegues mucosos. Hígado granuloso, duro a la disección, de coloración amarillenta oscura, y parénquima cirrótico (Fig 5).

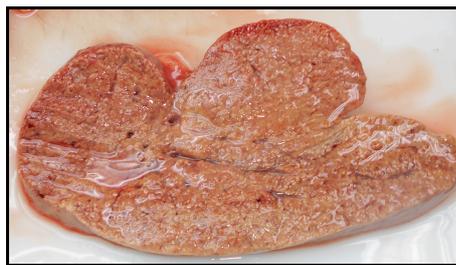


Fig. 5

Estómago con escasos restos líquidos y pastosos negruzcos en interior, y con aplanamiento de pliegues mucosos. No hemorragia retroperitoneal. No se procede al examen interno del resto de vísceras por los mismos motivos y siguiendo las mismas directrices expuestas para la apertura de la cavidad craneal.

2.2.d Cavity cervical

Esqueleto laríngeo íntegro y musculatura cervical indemne. Orofaringe, área glótica y epiglótica sin lesiones ni cuerpos extraños. No lesiones esofágicas. Vías aéreas superiores sin lesiones ocupantes de espacio ni cuerpos extraños. Ausencia de lesiones en paquete vascular cervical ni en glándula tiroides. No lesiones violentas.

3- Resultados de exámenes complementarios

3.1 Estudio microbiológico: Hisopos nasofaríngeos postmórtem positivos a SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR (sistema comercial Taq Path COVID-19 CE-IVD RT-PCR). Mediante esta técnica también se analizó un fragmento de cada pulmón, fijado en formol y procesado en parafina, obteniendo también resultado positivo.

3.2 Determinaciones toxicológicas: Negatividad en sangre y humor vítreo a etanol, drogas de abuso habituales y psicofármacos.

3.3 Análisis histopatológico

3.3.a Pulmones: Neumonía intersticial y perivascular con presencia de membranas hialinas que revisten espacios alveolares (Fig. 6.A), escasos microtrombos capilares septales (Fig. 6.B) con presencia de linfocitos, escasos polinucleares y macrófagos de apariencia espumosa. Áreas de hiperplasia de pneumocitos tipo II y zonas de intento de organización de fibrina intraalveolar. Fibrosis pleural y septal bilateral en grado variable, con infiltrado inflamatorio crónico focal y áreas de hiperdistensión alveolar asociados. En pulmón izquierdo se superponen áreas de exudados de células polinucleares neutrófilas en espacios alveolares y luces bronquiales con predominio basal (Fig. 6.C). Diagnóstico: Neumonía intersticial con daño alveolar difuso bilateral y bronconeumonía aguda pulmonar izquierda añadida.

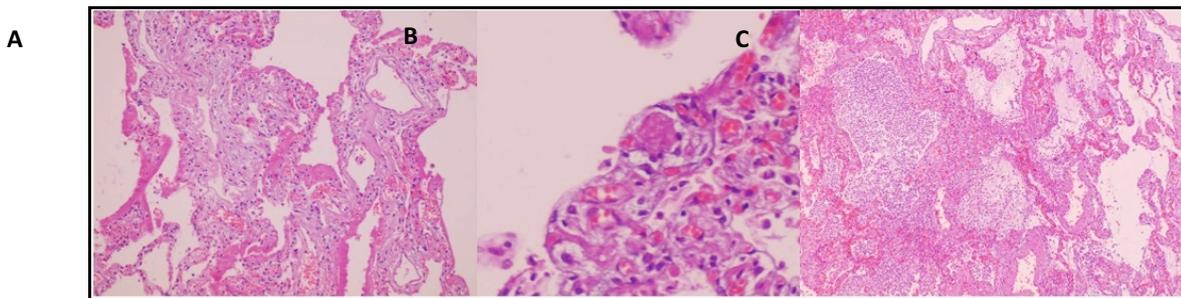


Fig. 6

3.3.b Corazón: Sin cambios significativos. Únicamente infiltración adiposa ventricular anterior moderada.

3.3.c Hígado: Cirrosis hepática con marcada actividad inflamatoria.

Tras completar la investigación médico legal, consideramos que estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de muerte originada por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de origen infeccioso secundaria a neumonía vírica por SARS-CoV-2 (COVID-19) en paciente con comorbilidades significativas, sin que podamos establecer la cuota de responsabilidad de cada una de las patologías preexistentes como contribución en el mecanismo del fallecimiento. La fisiopatología del óbito se puede explicar por la asociación de una serie de sucesos y mecanismos de producción mixtos. El evento fundamental desencadenante de la catástrofe metabólica que lleva al fallecimiento es el daño alveolar difuso, causante de grave disfuncionalidad en el intercambio gaseoso habitual, generando hipoxemia con severa limitación del acceso de los tejidos orgánicos al oxígeno y como consecuencia alteraciones del equilibrio ácido-base y disfunción multiorgánica. A este mecanismo puede asociarse una disfunción eléctrica cardíaca isquémica por desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno al miocardio, escenario arritmogénico, agravado por arteriosclerosis coronaria. Ante los hallazgos patológicos estructurales no se puede descartar el papel coadyuvante de factores preexistentes, patológicos o no, en la muerte, tales como la edad y la disfunción de mecanismos hemostáticos por comorbilidad con grave patología hepática.

DISCUSIÓN

Lacy et al⁸ reportaron el caso de una mujer, obesa (IMC 38), sin derrames pleurales, pulmones moderadamente pesados y edematosos (derecho 818 g e izquierdo 705 g), y con áreas de hemorragia en lóbulos superior y medio derechos y, en menor medida, en lóbulo inferior izquierdo. El corazón, de 438 g, presentaba enfermedad coronaria ateromatosa moderada, sin oclusiones ni estenosis críticas. Miocardio y válvulas cardíacas sin lesiones y riñones con

cicatrices corticales focales. No otras lesiones significativas. Al microscopio, hallazgos pulmonares compatibles con daño alveolar difuso, concretamente proteínas difusas y membranas hialinas, así como múltiples infiltrados mononucleares e hiperplasia de neumocitos descamantes con focos de células multinucleadas y formas extrañas. Hemorragia alveolar aguda, colecciones de macrófagos alveolares espumosos y fibrina alveolar, sin inflamación supurativa ni focos fibroblásticos. En miocardio, hipertrofia de miocitos con tejido fibroso intersticial y perivascular, sin isquemia aguda ni miocarditis. Con estos hallazgos, se determinó que la causa de la muerte era un síndrome de distrés respiratorio agudo por neumonía viral secundaria a COVID-19, con contribuciones significativas por comorbilidades, donde se incluyen diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y obesidad.

Calabrese y colaboradores¹⁴ observan que las formas clínicas más severas se asocian a varios factores de riesgo, principalmente edad avanzada y comorbilidades como enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad renal crónica, hipertensión, obesidad y diabetes tipo II.

Por su parte Barton et al¹⁷ reportan dos casos. Uno, varón 77 años, con antecedentes de trombosis venosa profunda, esplenectomía y pancreatitis por coleditiasis, todas estas patologías ya superadas hacía tiempo, así como HTA y osteoartritis. Durante el proceso, tras seis días de escalofríos y fiebre intermitente sin tos, se da aviso a servicios de emergencia por presentar debilidad, fiebre y dificultad respiratoria, falleciendo durante el traslado al centro hospitalario. Entre los hallazgos de autopsia destacan rRT-PCR positivo a SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos y pulmonares, IMC 31.8, pulmones pesados (derecho 1.183 g e izquierdo 1.269 g), con parénquima edematoso y consistencia firme difusa, sin lesiones focales. Al microscopio daño alveolar difuso en etapa aguda, con numerosas membranas hialinas sin evidencia de organización intersticial, trombos en algunas pequeñas ramas de la arteria pulmonar, congestión de capilares alveolares septales y líquido de edema dentro de los espacios aéreos. Otros hallazgos fueron adherencias pleurales derechas, cardiopatía hipertensiva, arteriosclerosis coronaria con enfermedad marcada de dos vasos, y las secciones cardíacas no mostraron evidencia de miocarditis.

El segundo caso un varón, 42 años, con antecedentes de distrofia miotónica, ingreso hospitalario en estado crítico con fiebre, disnea y tos. En el examen post mortem, hisopos nasofaríngeos positivos para SARS-CoV-2 por rRT-PCR, IMC 31.3, pulmón derecho 579 g e izquierdo 612 g. y al microscopio focos de bronconeumonía aguda y llenado de espacios aéreos peribronquiolares por neutrófilos e histiocitos, sin evidencia de daño alveolar difuso. Otros hallazgos destacables fueron corazón de 372 g sin evidencia de miocarditis, cirrosis hepática, obesidad y nefroesclerosis renal.

En la serie de cuatro autopsias de Sharon E. Fox et al¹⁸ todos eran afroamericanos, con antecedentes de obesidad de clase 2-3 e HTA controlada por medicamentos, tres padecían diabetes tipo II, dos enfermedad renal crónica conocida (etapas 2 y 3) y uno estaba tomando metotrexato. En todos el curso clínico fue similar, con tres días de tos leve y fiebre hasta 38.3-38.8 °C, con descompensación respiratoria súbita. Entre los hallazgos de autopsia destacan pulmones pesados, entre 680 g y 1030 g el izquierdo, y entre 800 g y 1050 g el derecho, sin restos de tromboembolismo en arterias pulmonares principales. El parénquima edematoso y firme de forma difusa, y se detectaron áreas periféricas hemorrágicas de color oscuro con demarcación focal. Tras la fijación se observaron zonas alternas de consolidación con áreas irregulares de hemorragia y, en algunos casos, trombos pequeños y firmes en secciones del parénquima periférico. El proceso dominante en todos los casos fue el daño alveolar difuso, con respuesta mononuclear leve a moderada que consistía en agregados CD4 notables alrededor de pequeños vasos trombosados y hemorragia asociada significativa, estimándose esa microangiopatía trombótica restringida a los pulmones como un mecanismo adicional importante en la muerte.

El examen del corazón se realizó en tres casos, con un tamaño de 430 g a 550 g y los hallazgos macroscópicos más significativos fueron cardiomegalia y dilatación ventricular derecha, con superficie de corte del miocardio firme y libre de lesiones significativas. Las arterias coronarias no mostraron estenosis importantes ni formación de trombo agudo, y destacó la ausencia de miocarditis.

Ausencia de infección secundaria significativa, aunque todos recibieron antibióticos intrahospitalarios. Dos casos eran más jóvenes que los que comúnmente se cree que corren riesgo de muerte debido a COVID-19 y sin terapia inmunosupresora, aunque con obesidad, hipertensión y diabetes mellitus.

En el artículo de revisión desarrollado por Rubio L. et al¹⁹ se describe mayor comorbilidad en pacientes con hipertensión arterial, y el cambio histopatológico más importante reportado fue el daño alveolar difuso con exudado fibrinoso e hiperplasia de neumocitos. Los hallazgos de daño miocárdico fueron desiguales ya que mientras que fue descrito en cinco de 41 pacientes diagnosticados en Wuhan, con elevación de niveles de troponina I, en otra serie 36 pacientes en estado crítico tenían una mayor elevación de biomarcadores de daño miocárdico, sugiriendo que el sistema cardiovascular y en especial el corazón podrían ser dianas del SARS-CoV-2 por miocarditis, complicación más característica de otras infecciones víricas, y que podría derivarse del cuadro de respuesta inflamatoria sistémica. Apuntan que si bien podría explicar casos de muerte súbita de origen cardíaco durante la pandemia, no se diagnosticaron de forma definitiva al carecer de estudios necrópsicos.

Carsana et al²⁰ describen que los hallazgos predominantes fueron la presencia de trombos ricos en plaquetas en los vasos arteriales de pequeño tamaño (diámetro < 1 mm) y características de las fases exudativa y proliferativa del daño alveolar difuso, con congestión capilar, necrosis de neumocitos, membranas hialinas, y edema intraalveolar, así como hiperplasia de neumocitos tipo 2 y trombos de plaquetas-fibrina. El infiltrado inflamatorio en todos los casos fue en gran parte compuesto por macrófagos en la luz alveolar y linfocitos en el intersticio. La microscopía electrónica reveló que las partículas virales estaban ubicadas predominantemente en los neumocitos.

En la bibliografía consultada sobre autopsias en pacientes con COVID-19, además del caso mencionado por Barton, la cirrosis hepática se describe también como comorbilidad en Tian et al²¹ (1 paciente varón) y en la serie de Rimmelink²² (una mujer y un varón).

CONCLUSIONES

Aunque progresivamente se ha ido corrigiendo, hemos observado limitación en el número de trabajos que analizan los daños multiorgánicos producidos por SARS-CoV-2 (COVID-19) por el déficit de estudios necrópsicos completos. Con las limitaciones de tratarse de un solo caso, nuestros hallazgos se asemejan a los reportados por la literatura científica consultada no sólo por las lesiones anatómicas estructurales detectadas sino por la comorbilidad presente. Así junto a RT-qPCR positivo a SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos y en muestras de parafina de ambos pulmones, se detectan hallazgos patológicos pulmonares consistentes en neumonía intersticial con daño alveolar difuso bilateral y bronconeumonía aguda pulmonar izquierda añadida, ausencia de miocarditis (se han reportado algunos casos, pero no es lo más común en hallazgos cardíacos), y se asocian factores de riesgo tales como la edad y la presencia de comorbilidades, principalmente cirrosis hepática, obesidad, arteriosclerosis coronaria e infiltración de grasa miocárdica.

Por tanto tras completar la investigación médico legal consideramos que estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de muerte originada por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de origen infeccioso secundaria a

neumonía vírica por SARS-CoV-2 (COVID-19) en paciente con comorbilidades significativas. Si bien el mecanismo fundamental desencadenante de la catástrofe metabólica que lleva al fallecimiento es el daño alveolar difuso, queda por conocer el papel coadyuvante de factores preexistentes, patológicos o no, en el mecanismo de la muerte tales como, entre otros, la edad, la obesidad, la ateromatosis coronaria y la disfunción de los mecanismos hemostáticos. Estas consideraciones mantienen el debate sobre la diferenciación conceptual existente en la literatura científica entre muerte con COVID-19 frente a muerte por COVID-19, constituyendo un desafío evidente en aras a establecer la cuota de responsabilidad de cada uno de los factores en el desarrollo y el mecanismo último del fallecimiento.

Por último, queremos destacar la extraordinaria relevancia desde el punto de vista socio-sanitario de la patología forense como primer eslabón dentro de la cadena de análisis multidisciplinar en el estudio de la muerte súbita e inesperada de origen infeccioso al detectar el caso centinela. Esta importancia podría ser superior si se corrigieran los déficits de instalaciones y se dotara de infraestructuras con nivel adecuado de bioseguridad para el estudio de este tipo de fallecimientos, y pone de manifiesto la necesidad de una colaboración fluida entre diversas disciplinas de las Ciencias Forenses, como la establecida en este caso entre patólogos y microbiólogos forenses, fundamental para identificar el agente patógeno.

Agradecimientos

A las médicas y los médicos forenses que con su esfuerzo diario dignifican nuestra profesión, y al personal facultativo y técnico del INTCF y los IMLyCF quienes, con su trabajo en la sombra, prestan auxilio fundamental insustituible para la resolución de las diversas investigaciones médico-legales a las que nos enfrentamos cotidianamente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Real Decreto 386/1996, de 1 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento de los Institutos de Medicina Legal. Boletín Oficial del Estado, 9 de marzo de 1996, núm. 60, p. 9633-9636.
- 2- Knight's. Forensic Pathology. Third Edition 2004. Edward Arnold (Publishers) Ltd. ISBN: 978 0 340 76044 4.
- 3- OMS. Manual de bioseguridad en el laboratorio. Tercera edición. Ginebra, 2005. ISBN 92 4 354650 3. Disponible en: https://www.sprl.upv.es/pdf/Manual%20de%20bioseguridad%20de%20la%20OMS_3%C2%AA%20Edic%C3%B3n.pdf
- 4- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html#fixed_autopsy_tissue
- 5- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos. ISBN: 978-84-7425-813-4. Madrid, mayo 2014. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/96076/agen_bio.pdf/f2f4067d-d489-4186-b5cd-994abd1505d9
- 6- Prieto JD, Sánchez R, Carnicero S, Hierro MI. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Protocolos de bioseguridad en autopsias. SEAP-IAP. 2019: 17-41). https://www.seap.es/documents/10157/1760706/Libro_Blanco_Anatomia_Patologica_2019.pdf/87fe0625-9dc9-4170-a0ea-353d1cf06a66
- 7- Ramos V, Palomo JL. Bioseguridad en la sala de autopsias. Boletín Galego de Medicina Legal e Forense. nº 23. Febrero 2017. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Eneko-Barberia/publication/314106315_Salud_publica_y_patologia_forense_registros_de_mortalidad_y_fuentes_forenses/links/58b5c30345851591c5d185f1/Salud-publica-y-patologia-forense-registros-de-mortalidad-y-fuentes-forenses.pdf
- 8- Lacy JM, Brooks EG, Akers J, Armstrong D, Decker L, Gonzalez A. et al. COVID-19 Postmortem Diagnostic and Biosafety Considerations. Am J Forensic Med Pathol • Volume 41, Number 3, September 2020. https://journals.lww.com/amjforensicmedicine/Fulltext/2020/09000/COVID_19_Postmortem_Diagnostic_and_Biosafety.1.aspx

- 9- Martínez, J. Pandemias y bioamenazas globales del siglo XXI. Real Instituto Elcano. 2016. ARI 42/2016. http://www.realinstitutoelcano.org/wps/portal/rielcano_es/contenido?WCM_GLOBAL_CONTEXT=/elcano/elcano_es/zonas_es/ari42-2016-martinezhernandez-pandemias-bioamenazas-globales-siglo-21
- 10- OMS. 54ª Asamblea Mundial de la Salud A54/9 Punto 13.3 del orden del día provisional 2 de abril de 2001. Seguridad sanitaria mundial: alerta y respuesta ante epidemias. Informe de la Secretaría. Disponible en: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/sa549.pdf
- 11- OMS. Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. Directrices de la Organización Mundial de la Salud. 2014. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-prevencion-control-atencion-sanitaria.pdf>
- 12- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Secretaria General de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización 26 de marzo 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200326_ITCoronavirus.pdf
- 13- Osborn M, Lucas S, Stewart R, Swift B, Youd E. Briefing on COVID-19. Autopsy practice relating to possible cases of COVID-19 (2019-nCov, novel coronavirus from China 2019/2020). The Royal College of Pathologists. February 2020. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/d5e28baf-5789-4b0f-acecfe370eee6223/fe8fa85a-f004-4a0c-81ee4b2b9cd12cbf/Briefing-on-COVID-19-autopsy-Feb-2020.pdf>
- 14- Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A. et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. Virchows Arch (2020) 477:359–372. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6>.
- 15- Carnicero S, Fernández A, Lucena J, Molina P, Morentín B, Muñoz V. Recomendaciones para la actuación médico forense en el levantamiento del cadáver y autopsias médico-legales ante la situación de pandemia generada por el covid-19. Versión 1.1, 01.06.2020. Sociedad Española de Patología Forense. Edición junio 2020. <https://www.amfra.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/recomendaciones-sepaf.pdf>
- 16- Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias y Subdirección General de Sanidad Exterior. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Sociedad española de anatomía patológica. Documento técnico Procedimiento para el manejo de cadáveres de casos de COVID-19 Versión del 26 de mayo de 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_cadaveres_COVID-19.pdf
- 17- Barton LM, Duval, EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. American Society for Clinical Pathology. Am J Clin Pathol 2020; XX:1-9. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>
- 18- 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. The Lancet Respiratory Medicine. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20050575v1>.
- 19- Rubio L, Suárez J, Santos I, Martín de la Heras S, Martín F. Autopsia en muertes por SARS-Cov-2: Principales hallazgos patológicos para entender la enfermedad. Revisión bibliográfica. Rev. cienc. forenses Honduras. 2020; 6(1):14-27. <https://doi.org/10.5377/rcfh.v6i1.9939>
- 20- 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 2020; 20: 1135–40. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30434-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30434-5/fulltext)
- 21- Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, X S Y et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through post-mortem core biopsies. Modern Pathology. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>.
- 22- Rimmelink M, De Mendoca R, D'Haene N, De Clercq S, Verocq C, Lebrun L, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. medRxiv. 2020:2020.05.27.20114363.