

# Hallazgos histopatológicos pulmonares asociados a COVID-19. Una revisión sistemática y metaanálisis

DOI: 10.5377/alerta.v6i1.14324

María Virginia Rodríguez Funes<sup>1\*</sup>, Héctor A. Herrera Huevo<sup>2</sup>, Andrea Ortiz Segura<sup>3</sup>, Cecilia Belem Osorio<sup>4</sup>, Dennys Molina González<sup>5</sup>, Verónica Reina Meléndez<sup>6</sup>, Juan José Vindell González<sup>7</sup>, Luis Ortiz-Muñoz<sup>8</sup>, Gabriel Rada<sup>9</sup>

1. Hospital Nacional Rosales y Salvadoreños por la Evidencia Científica en Salud (SECIENSA), San Salvador, El Salvador.

2-6. SECIENSA, San Salvador, El Salvador.

7. SECIENSA y Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador.

8. Centro de Evidencia UC, Centro Asociado Cochrane Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

9. Epistemikos Foundation, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

\*Correspondencia

✉ virginia.rodriguez61@gmail.com

1. 0000-0002-1398-7073

4. 0000-0002-3774-6717

7. 0000-0002-4640-4452

2. 0000-0003-4347-679X

5. 0000-0002-8034-0763

8. 0000-0001-6449-2153

3. 0000-0003-3314-9955

6. 0000-0002-1168-3594

9. 0000-0003-2435-0710

## Resumen

**Introducción.** La COVID-19 es una nueva enfermedad que requería resultados pronto provenientes de la investigación. Un abordaje para la comprensión de su fisiopatología es conocer el daño a nivel histopatológico que genera en los pulmones de los afectados. **Objetivo.** Proveer un resumen riguroso de la evidencia disponible sobre los hallazgos histopatológicos pulmonares en pacientes con COVID-19. **Metodología.** Se desarrolló una revisión sistemática con metaanálisis de proporciones. Se incluyeron estudios primarios de cualquier diseño que tuvieran datos primarios de hallazgos histopatológicos de pulmones en pacientes COVID-19. Se excluyeron revisiones y guías. Las fuentes de información fueron el repositorio centralizado Living Overview of Evidence, PubMed/Medline, LitCovid, la base de datos COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud, y medRxiv hasta el 3 de abril 2021. La evaluación del riesgo de sesgos se realizó utilizando las herramientas del Instituto Joanna Briggs para series de casos y reportes de casos. Se extrajo cada dato de hallazgo pulmonar histopatológico. Se calcularon las frecuencias encontradas y los datos de los hallazgos más frecuentes fueron resumidos en metaanálisis usando el método de efectos aleatorios de Der Simonian-Liand. Se midió la heterogeneidad. **Resultados.** Los criterios de inclusión fueron cumplidos por 69 artículos sumando 594 sujetos. Presentaron bajo riesgo de sesgos 35 artículos. El metaanálisis de proporciones mostro daño alveolar difuso en 0,62 (IC 95 % 0,51-0,72), I<sup>2</sup> 59 % (p < 0,01), en su fase temprana (85,14 %). **Conclusión.** El daño alveolar difuso temprano fue el hallazgo histopatológico más frecuente en muestras pulmonares de pacientes con COVID-19.

## Palabras clave

COVID-19, revisión sistemática, autopsia, patología, pulmón.

## Abstract

**Introduction.** COVID-19 is a new disease that required prompt results from research. One approach to understanding its pathophysiology is to know the histopathological damage generated in the lungs of those affected. **Objective.** To provide a rigorous summary of the available evidence on pulmonary histopathological findings in patients with COVID-19. **Methodology.** A systematic review with a meta-analysis of proportions was developed. Primary studies of any design that had primary data on histopathologic findings of lungs in COVID-19 patients were included. Reviews and guidelines were excluded. Data sources were the Living Overview of Evidence centralized repository, PubMed/Medline, LitCovid, the World Health Organization COVID-19 database, and medRxiv until April 3, 2021. A risk of bias assessment was performed using the Joanna Briggs Institute tools for case series and case reports. Each histopathologic pulmonary finding was extracted. The frequencies found were calculated, and the data for the most frequent findings were summarized in meta-analyses using the Der Simonian-Liand random-effects method. Heterogeneity was measured. **Results.** Inclusion criteria were met by 69 articles totaling 594 subjects. Thirty-five articles were at low risk of bias. Meta-analysis of proportions showed diffuse alveolar damage in 0.62 (95 % CI 0.51-0.72), I<sup>2</sup> 59 % (p < 0.01), in its early phase (85.14 %). **Conclusion.** Early diffuse alveolar damage was the most frequent histopathological finding in lung specimens from patients with COVID-19.

## Keywords

COVID-19, systematic review, autopsies, pathology, lung.

ACCESO ABIERTO

**Histopathological findings in Lungs of COVID-19 infected subjects. A systematic review and meta-analysis**

## Citación recomendada:

Rodríguez-Funes MV, Herrera Huevo H, Segura A, Osorio C, Molina D, Meléndez V, Vindell J, Ortiz Muñoz L, Rada G. Hallazgos histopatológicos pulmonares asociados a COVID-19. Una revisión sistemática y metaanálisis. Alerta. 2023;6(1):43-60. DOI: 10.5377/alerta.v6i1.14324

## Recibido:

10 de junio de 2022.

## Aceptado:

28 de julio de 2022.

## Publicado:

30 de enero de 2023.

## Contribución de autoría:

MVRF<sup>1</sup>: concepción y diseño del manuscrito, recolección, manejo y análisis de los datos, redacción y revisión. HAHH<sup>2</sup>: concepción del estudio, búsqueda bibliográfica, recolección, manejo y análisis de los datos, redacción y revisión. AOS<sup>3</sup>, CBO<sup>4</sup>, DMG<sup>5</sup>, VRM<sup>6</sup>: recolección y manejo de datos, redacción y revisión. JJVG<sup>7</sup>: análisis de los datos, redacción y edición. LOM<sup>8</sup>, GR<sup>9</sup>: diseño del manuscrito, manejo de datos, redacción y edición.

## Conflicto de intereses:

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés.

## Introducción

La COVID-19 es una infección causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Fue identificada inicialmente en Wuhan, China, el 31 de diciembre de 2019; tres meses después, se habían identificado casi medio millón de contagios a lo largo de 197 países, esto llevó a que la Organización Mundial de la Salud declarara una pandemia por COVID-19 el 11 de marzo de 2020<sup>1,2</sup>.

La principal fuente de transmisión del SARS-CoV-2 es la vía aérea, a través de las gotas producidas en las vías respiratorias y por contacto. Se ha reportado un periodo de incubación promedio de 5,1 días (IC 95 %, 4,5 a 5,8 días); pero pueden ocurrir variaciones dependiendo del estado inmunológico del paciente<sup>1</sup>. Los síntomas de leve a moderado que se registran con mayor frecuencia son: fiebre 88,7 % (IC 95 % 84,5-92,9 %), tos 57,6 % (IC 95 % 40,8-74,4 %) y disnea 45,6 % (IC 95 % 10,9-80,4 %)<sup>3</sup>, con un 17,5 % de infectados asintomáticos<sup>1</sup>. Las complicaciones se han presentado en el 20,3 % (IC 95 % 10-30,6 %) y se registran como complicaciones más frecuentes: el síndrome de distrés respiratorio agudo 32,8 % (IC 95 % 13,7-51,8 %); el daño cardíaco agudo 13 % (IC 95 % 4,1-21,9 %), el daño renal agudo 7,9 % (IC 95 % 1,8-14 %) y el choque 6,2 % (95 % IC 3,1-9,3 %)<sup>3</sup>. En relación con la mortalidad, se describe una variación del 0,5 % al 13,9 % (IC 95 % 6,2-21,5 %)<sup>2,4</sup>, que depende de los contextos y los grupos etarios en quienes se han reportado.

Los hallazgos de laboratorio descritos para la enfermedad son: hipoalbuminemia 75,8 % (IC 95 % 30,5-100 %), proteína C reactiva alta 58,3 % (IC 95 % 21,8-94,7 %), deshidrogenasa láctica alta (LDH) 57 % (IC 95 % 38,0-76 %), linfopenia 43,1 % (IC 95 % 18,9-67,3 %), y altos niveles de tasa de sedimentación eritrocítica 41,8 % (IC 95 % 0,0-92,8 %)<sup>5</sup>.

Inicialmente había dos teorías sobre la fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio; la primera que trata sobre la lesión directa al tejido pulmonar que genera un daño alveolar difuso, esto hace énfasis en el papel central de la injuria difusa al epitelio hasta el compromiso del endotelio de los acinos pulmonares distales<sup>3</sup>; la segunda, que presume que el virus del SARS-Cov-2 genera un daño indirecto producto de una complicación provocada por coagulopatía y trombosis; la injuria endotelial que es causada por la enfermedad rompe la regulación vaso pulmonar, genera un desajuste ventilación-perfusión que a su vez promueve trombogénesis y trombosis<sup>4</sup>. Esta última teoría ha sido apoyada por los siguientes hallazgos clínicos indirectos reportados: a. Altos niveles de dímero D reportados en varios pacientes;

b. Reportes de mejoría clínica respiratoria de los pacientes con el uso de heparinas; c. Alta incidencia de trombosis en los pacientes críticamente enfermos; d. y algunas referencias a hallazgos reportados en autopsias<sup>4,5</sup>.

Los exámenes histopatológicos de los pulmones afectados podrían mostrar los cambios morfológicos y orientar a una mejor comprensión de la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria, del síndrome de distrés respiratorio y la muerte consecuente. Hasta abril 2021, se habían publicado varios reportes sobre estos hallazgos, por lo que se consideró que podría ser oportuno hacer un resumen sistematizado de estos, a través de un proceso innovador y ágil con herramientas tecnológicas; es por ello que se plantea el presente estudio que tiene por objetivo proveer una revisión sistemática con metaanálisis de la evidencia disponible a esa fecha, sobre los hallazgos histopatológicos pulmonares de autopsias y biopsias de pacientes con COVID-19.

## Metodología

Esta revisión sistemática se ha elaborado de acuerdo a la guía PRISMA 2020<sup>6</sup> y es parte de un proyecto global, con un protocolo general que estableció objetivos compartidos y metodología de síntesis de múltiple evidencia. Este fue conducido en paralelo por grupos de trabajo, que abordaron diferentes preguntas relacionadas con la COVID-19. Dicho protocolo fue previamente publicado<sup>7</sup>. El protocolo para esta revisión sistemática específica fue adaptado a sus requerimientos y registrado en la plataforma PROSPERO con el número de registro CRD42020190598. Un equipo central llamado «COVID-19 L-OVE Working Group», coordinó las tareas que apoyaron a los autores de todas las preguntas y proporcionó el apoyo metodológico. La presente pregunta fue sometida por el equipo de autores y aceptada por este equipo central para participar en el Proyecto Global<sup>7</sup>.

## Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión de los estudios fueron: cualquier diseño de estudio primario cuantitativo y revisiones sistemáticas con datos crudos que permitieran el cálculo de frecuencias para cada hallazgo histopatológico específico encontrado en los pulmones de los pacientes con COVID-19, en los que se utilizó cualquier abordaje (autopsias [abiertas o mínimamente invasivas], biopsias), con texto completo disponible, en cualquier estado de publicación y en cualquier idioma abordable a ser traducido.

Se excluyeron los siguientes: hallazgos en animales, hallazgos de otros coronavi-

rus diferentes a SARS-CoV2, casos de COVID prolongado o del periodo convaleciente, editoriales, comentarios, revisiones narrativas/guías de bioseguridad para autopsias o cualquier otro documento sobre procedimientos en autopsias o protocolos de bioseguridad para manipuladores de muestras, artículos que clasificaban las causas de muerte o solo con fotografías de hallazgos histopatológicos pero sin descripción textual, así como artículos que describían métodos moleculares de análisis o que estudiaban marcadores inflamatorios.

## **Tipos de participantes**

Los hallazgos histopatológicos debían provenir de las muestras de casos confirmados de COVID-19, definido y aceptado por los autores de los estudios (reacción en cadena de polimerasa reversa Rt-PCR, radiografía de tórax, tomografía de tórax o cualquier otro método diagnóstico aprobado), independientemente de la edad, del sexo, del desenlace (vivo o fallecido), y del manejo intrahospitalario o ambulatorio.

## **Tipo de condición**

COVID-19 activo.

## **Tipo de resultados**

Resultado primario: Hallazgo histopatológico pulmonar individualizado. Esta variable se dejó abierta para introducir todos los hallazgos posibles y no excluir ningún hallazgo inesperado.

Resultados secundarios: Características demográficas de los sujetos incluidos, lugar de fallecimiento (intrahospitalario/extrahospitalario) (Tabla 1).

## **Fuentes de Información**

### **Fuentes electrónicas**

La fuente principal utilizada fue la base de datos Epistemonikos<sup>8</sup>, y dentro de esta, en la plataforma L-OVE<sup>9</sup>. El equipo de mantenimiento de la plataforma Epistemonikos realizó la búsqueda de la literatura usando el siguiente abordaje: 1. Se identificaron los términos relevantes a la población y resultados, como componentes de la estrategia de búsqueda, se utilizó la tecnología Word2Vec para el cuerpo de documentos disponibles en la base de datos; 2. Se discutieron los términos de búsqueda con expertos de contenido y métodos para identificar términos relevantes, irrelevantes o faltantes; 3. Se creó una estrategia booleana sensible para el acompañamiento de los términos relevantes;

4. Se analizaron iterativamente los artículos no detectados por la estrategia booleana, y 5. Se refinó la estrategia.

El algoritmo de inteligencia artificial utilizado en el Coronavirus/COVID-19 topic of the L-OVE platform proveía notificaciones instantáneas al identificar artículos con una alta similitud de ser elegibles. Los autores rastrearon aquellas notificaciones relacionadas con los hallazgos histológicos pulmonares sobre COVID-19, desde el 1 de mayo 2020 hasta el 3 de abril 2021. Se hicieron búsquedas adicionales usando descriptores altamente sensibles en PubMed/MEDLINE y en la base de datos de la OMS sobre Covid-19. Además se buscaron textos completos en las siguientes bases de datos electrónicas: LitCovid, BioRxiv y medRxiv. También se buscó en estas bases hasta el 3 de abril 2021. En ninguna búsqueda se hizo restricción de diseño de estudios, estado de publicación o lenguaje.

### **Otras fuentes**

Con el fin de identificar artículos que pudieran haber quedado fuera de la búsqueda electrónica inicial, se hizo lo siguiente: 1. Se tamizó la lista de referencias de otras referencias sistemáticas y de estudios primarios; 2. Se cribó la lista de referencias de revisiones narrativas y otros documentos; 3. Se hizo la revisión de sitios web o bases de datos de las agencias regulatorias y de las Naciones Unidas que informaban sobre COVID-19; 4. Se enviaron correos electrónicos para contactar a cada uno de los autores de los estudios incluidos, y de esta forma solicitarles publicaciones adicionales y más datos de los estudios que no estaban claros o no se mencionaban.

### **Estrategia de búsqueda**

Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda en la base de datos de Epistemonikos, y en PubMed/MEDLINE (coronavir\* OR coronavirus\* OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov\* OR "COVID-19" OR covid19\* OR "covid 19" OR "2019-nCoV" OR cv19\* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov\* OR "sars-cov-2" OR "sars-cov2" OR (wuhan\* AND (virus OR viruses OR viral) OR coronavir\*) OR (covid\* AND (virus OR viruses OR viral)) OR "sars-cov" OR "sars cov" OR "sars-coronavirus" OR "severe acute respiratory syndrome" OR "mers-cov" OR "mers cov" OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "COVID-19-related" OR "SARS-CoV-2-related" OR "SARS-CoV2-related" OR "2019-nCoV-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND "autopsy" OR "autopsies" OR "pathology" OR "pathology features" OR "histology" OR "biopsy" OR "thrombosis".

**Tabla 1.** Características de los estudios y los pacientes incluidos

Autor, revista evaluada por pares o preimpresión, DOI y fuente de financiamiento	Número de pacientes	Participantes incluidos	Lugar de la muerte	Método diagnóstico	Ciudad, país	Obtención de la muestra
Series de casos						
Lax SF, 2020 Revista DOI: 10.7326/m20-2566. No tuvo financiamiento <sup>77</sup> .	11	8 hombres en estratos edad: 1 de 90 años; 5 de 80 años; 1 de 70 años; 1 de 60 años. 3 mujeres: 2 de 80 años y 1 de 70 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Styria, Austria	Autopsia abierta
Bryce C, 2020 Preprint MedRxiv DOI: 10.1101/2020.05.18.20099960 No tuvo financiamiento <sup>49</sup> .	25	No está clara la distribución de género. Edad media 67,5 años (IC 95 % 34-84)	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Nueva York, EEUU	Autopsia abierta
Wichman D, 2020 Revista DOI: 10.7326/M20-2003 Financiado por la U de Hamburgo <sup>50</sup>	12	9 M y 3 F. Edad media 73 años	2 extrahospitalarias y 10 intrahospitalaria	Rt-PCR	Hamburgo, Alemania	Autopsia abierta
Rommelink M, 2020 Revista DOI: 10.1186/s13054-020-03218-5 Fondos Erasmus para la investigación biomédica <sup>51</sup> .	17	12 M; 5 F. Edad media 82,5 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Bruselas, Bélgica	Autopsia abierta
Previtale G, 2020 Revista DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.042 No tuvo financiamiento <sup>52</sup>	35	Adultos mayores de 18 años: 26 M; 9 F	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Bergamo, Italia	Autopsia abierta
Carsana L, 2020 Revista DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5 No tuvo financiamiento <sup>5</sup> .	38	33M, 5F. Edad media 69 años	Intrahospitalaria	Hisopado nasofaríngeo	Milán y Bergamo, Italia	Autopsia abierta
Fox SE, 2020 Revista DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5 No tuvo financiamiento <sup>53</sup>	10	No dato de género, solo etnia Afro Americanos. Edad media 63 años.	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Nueva Orleans, EEUU	Autopsia abierta
Prilutskiy A., 2020 Revista Boston University <sup>54</sup>	4	3 M, 1 F. Edad media 75 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Boston, Estados Unidos	Autopsia abierta
Ackermann M, 2020 Revista tres financiamientos: INS, Botnar Research Center for Child Health y Consejo Europeo de Investigación <sup>74</sup> .	7	5 M, 2 F. Edad media 68 años masculinos y 80 años a los femeninos	No está claro	Hisopado nasofaríngeo	Hanover, Alemania	Autopsia abierta
Duarte-Neto AN, 2020 Revista Fundacao de Amparo a Pesquisa do Estado <sup>78</sup> .	10	5 M, 5 F. Edad media 69 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR en 9 y 1 clínico	Sao Paulo, Brasil	Autopsia abierta
Menter T, 2020 Revista No menciona el financiamiento <sup>57</sup>	21	17 M, 4 F. Edad media 76 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Basel, Suiza	Autopsia abierta
Schaefer IM, 2020 Revista Múltiples financiamientos. Principales: INS, PhAST diagnostic, Astra Zeneca y Roche/ Genentech <sup>61</sup>	7	5 M, 2 F Edad media 66 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Boston, EEUU	Autopsia abierta
Konopka K, 2020 Revista No declara financiamiento <sup>3</sup>	8	5M, 3 F Edad media 55 años	4 intrahospitalaria, 4 extrahospitalarias	Rt-PCR	Michigan, EEUU	Autopsia abierta
Deinhardt-Emmer S, 2020, Pre impresión Fundación Carl Zeiss <sup>59</sup>	11	7 M, 4 F Edad media 72,3 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Greiz y Jena, Alemania	Autopsia abierta
Youd E, 2020. Revista No tuvo financiamiento <sup>60</sup>	9	4 M, 5 F Edad media: 75 años M 69 años F	Extrahospitalarias	Rt-PCR	Cambridge, Reino Unido	Autopsia abierta
Schaller T, 2020. Revista No tuvo financiamiento <sup>58</sup>	10	7 M, 3 F Edad media 79 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Augsburg, Alemania	Autopsia abierta

Autor, revista evaluada por pares o preimpresión, DOI y fuente de financiamiento	Número de pacientes	Participantes incluidos	Lugar de la muerte	Método diagnóstico	Ciudad, país	Obtención de la muestra
Rapkiewicz AV, 2020 Revista Intramural research Program INS <sup>62</sup>	7	3 M, 4 F Edad media 57,4 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Nueva York, EEUU	Autopsia abierta
Wu JH, 2020. Revista No está claro el financiamiento <sup>63</sup>	10	7M, 3 F Edad media 70 años	No está claro	Rt-PCR	Wuhan, China	Biopsia por aguja percutánea guiada por ultrasonografía
Bradley BT, 2020 Revista No tuvo financiamiento <sup>64</sup>	14	6M, 8 F Edad media 73,5 años	No está claro	Rt-PCR	Washington, EEUU	Autopsia abierta
Copin M-C, 2020 Revista No menciona el financiamiento <sup>65</sup>	6	No reporta características	No lo reporta	Hisopado nasofaríngeo	Lille, Francia	Autopsia abierta
Skok S, 2020 Revista Solo financiamiento para Open Access <sup>66</sup>	28	17 M, 11 F Edad media 72 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Styria, Austria	Autopsia abierta
De Michele S, 2020 Revista No menciona el financiamiento <sup>67</sup>	40	28 M, 12 F Edad media 71,5 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Nueva York, EEUU	Autopsia abierta
Kommos FKF, 2020 Revista 10.3238/arztebl.2020.0500 No tuvo financiamiento <sup>68</sup>	13	10 M, 3 F Edad media 74,61 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Heidelberg, Alemania	Autopsia abierta
Valdivia-Mazeyra M, 2020 Revista No tuvo financiamiento <sup>69</sup>	18	10 M, 8 F Edad media 61 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Madrid, España	11 autopsias abiertas, 7 mínimamente invasivas
Hanley B, 2020 Revista Financiamiento Imperial Biomedical Research y Wellcome Trust <sup>70</sup>	10	7 M, 3 F Edad media 75 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Londres y Oxon, Reino Unido	9 autopsias, 1 biopsia percutánea
Grosse C, 2020 Revista 10.1016/j.carpath.2020.107263 No tuvo financiamiento <sup>71</sup>	14	9 M, 5 F Edad media 80,6 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Lintz, Austria	Autopsia abierta
Borczuk AC, 2020 Revista 10.1038/s41379-020-00661-1 No menciona el financiamiento <sup>72</sup>	68	47 M, 21 F Edad media 73 años	No está claro	Rt-PCR	Nueva York, EEUU y Padua, Italia	Autopsia abierta
Roden AC, 2020 Revista 10.5858/arpa.2020-0491-SA No menciona el financiamiento <sup>73</sup>	8	7 M, 1 F Edad media 79 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Minnesota, EEUU	Autopsia abierta
Nadkarni GN, 2020 Revista 10.1016/j.jacc.2020.08.041 Financiamiento del INS <sup>55</sup>	26	16 M, 10 F Edad media 64,61	Intrahospitalaria	Hisopado nasofaríngeo	Nueva York, EEUU	Autopsia abierta
Jiang T Revista 10.1186/s12959-020-00256-5 Programa Clave Nacional de I&D de China y la Fundación Nacional de Ciencia de China <sup>75</sup>	9	5M, 4 F Edad media 69 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Wuhan, China	Autopsia abierta
Falasca L, 2021 Revista 10.1093/infdi/jiaa578 Varios financiamientos fundaciones y del Estado <sup>76</sup>	22	15 M, 7 F Edad media por comorbilidad: 76 años con comorbilidad y 48,5 sin comorbilidad	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Roma, Italia	Autopsia abierta
<b>Reporte de casos</b>						
Yan L, 2020 Revista 10.588/arpa.2020-0217-SA No tuvo financiamiento <sup>13</sup>	1	Femenino de 44 años, hispana	Extrahospitalaria	Rt-PCR	Texas, EEUU	Autopsia abierta

Autor, revista evaluada por pares o preimpresión, DOI y fuente de financiamiento	Número de pacientes	Participantes incluidos	Lugar de la muerte	Método diagnóstico	Ciudad, país	Obtención de la muestra
Sekulic M, 2020 Revista 10.1093/AJCP/AQAA091 No tuvo financiamiento <sup>14</sup>	2	2 M: 54 y 81 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Ohio, EEUU	Autopsia abierta
Lacy JM, 2020 Revista 10.1097/PAF.0000000000000567 No menciona el financiamiento <sup>15</sup>	1	Femenino de 58 años	Extrahospitalaria	Rt-PCR	Wisconsin, EEUU	Autopsia abierta
Tian S, 2020 Revista 10.1016/j.jtho.2020.02.010 No menciona el financiamiento <sup>17</sup>	2	1 M de 73 años 1 F de 84 años Con cáncer de pulmón	1 intrahospitalaria Otro no falleció	Rt-PCR	Wuhan, China	Biopsia quirúrgica
Suess C, 2020 Revista 10.1007/s00414-020-02319-8 Financiamiento por el Instituto de Medicina Legal Suizo <sup>16</sup>	1	M de 59 años	Extrahospitalaria	Hisopado nasofaríngeo	St Gallen, Suiza	Autopsia
Tian S, 2020 Revista 10.1038/s41379-020-0536-x No menciona el financiamiento <sup>34</sup>	4	3 M, 1 F Edad media 73 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Wuhan, China	Biopsias específicas (core)
Yao XH, 2020 Revista 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193 <sup>18</sup>	3	2M, de 63 y 69 años 1 F de 79 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Chongqing, China	Autopsias mínimamente invasivas
Adachi T, 2020 Revista 10.3201/eid2609.201353 Financiamiento Japan Agency for Medical Research <sup>19</sup>	1	1 M de 84 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Tokio, Japón	Autopsia abierta
Buja LM, 2020 Revista 10.10106/j.carpath.2020.107233 Financiamiento local <sup>20</sup>	3	1 M de 62 años hispano 1 M de 34 años afroamericano 1 M de 48 años hispano	1 intrahospitalaria 2 extrahospitalarias	Rt-PCR	Houston, EEUU	Autopsia abierta
Craver R, 2020 Revista 10.1080/15513815.2020.1761491 No menciona el financiamiento <sup>21</sup>	1	1 M de 17 años	Intrahospitalaria	Hisopado nasofaríngeo	Nueva Orleans, EEUU	Autopsia abierta
Aguiar D, 2020 Revista 10.1007/s00414-020-02318-9 No menciona el financiamiento <sup>22</sup>	1	1 F de 31 años	Extrahospitalaria	Rt-PCR	Ginebra, Suiza	Autopsia abierta
Tombolini A, 2020 Revista 10.1007/s00414-020-02354-5 No menciona el financiamiento <sup>23</sup>	2	2 F de 64 años	Extrahospitalaria	Rt-PCR	Macerata, Italia	Autopsia abierta
Wang C, 2020 Revista 10.1016/j.jebiom.2020.102833 Shanghai Guangci Translational Medical Research Development Foundation <sup>24</sup>	2	1 M de 62 años 1 F de 53 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Wuhan y Shanghai, China	Autopsia abierta
Popa MF, 2020 Revista 10.4323/rjlm.2020.1 No menciona el financiamiento <sup>25</sup>	1	1 M de 88 años	Extrahospitalaria	Rt-PCR	Constanta, Rumania	Autopsia abierta
Fitzek A, 2020 Revista 10.1007/s00194-020-00401-4. No menciona el financiamiento <sup>12</sup>	1	1 M de 59 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Paciente alemán que falleció en Egipto. Autopsia en Alemania	Autopsia abierta
Heinrich, 2020 Revista 10.1007/s00428-020-02872-y No menciona el financiamiento <sup>11</sup>						

Autor, revista evaluada por pares o preimpresión, DOI y fuente de financiamiento	Número de pacientes	Participantes incluidos	Lugar de la muerte	Método diagnóstico	Ciudad, país	Obtención de la muestra
Bösmüller H, 2020 Revista 10.1007/s00428-020-02881-x No tuvo financiamiento <sup>26</sup>	4	3M, 1 F Edad media 72 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Tübingen, Alemania	Autopsia abierta
Xu Z, 2020 Revista 10.1016/S2213-2600(20)30076-X No menciona el financiamiento <sup>27</sup>	1	1M de 50 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Beijing, China	Autopsia abierta
Barton LM, 2020 Revista 10.1093/AJCP/AQAA062 <sup>28</sup>	2	1 M de 42 años 1 M de 77 años	Extrahospitalaria	Rt-PCR	Oklahoma, EEUU	Autopsia abierta
Aiolfi A, 2020 Revista 10.1097/MD.00000000000021046 No tuvo financiamiento <sup>29</sup>	2	1 M de 56 años 1 M de 70 años	1 intrahospitalaria 1 no fallecido	Hisopado nasofaríngeo	Milán, Italia	Biopsia por resección por toracoscopia
Leth PM, 2020 Revista Enlace: <a href="https://ugeskriftet.dk/videnskab/post-mortem-ct-og-obduktion-hos-en-53-arig-mand-med-covid-19">https://ugeskriftet.dk/videnskab/post-mortem-ct-og-obduktion-hos-en-53-arig-mand-med-covid-19</a> No tuvo financiamiento <sup>30</sup>	1	1 M 53 años	No está claro	Solo dice test positivo	Odense, Dinamarca	Autopsia abierta
Magro C, 2020 Revista 10.1016/j.trsl.2020.04.007 No tuvo financiamiento <sup>31</sup>	2	1 M 62 años 1M 73 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Nueva York y Ohio, EEUU	Autopsia abierta limitada
Shao C, 2020 Revista 10.1016/j.humpath.2020.04.015 <sup>32</sup>	1	1 M de 65 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Beijing, China	Biopsia
Grimes Z, 2020 Revista 10.1016/j.humpath.2020.04.015 No menciona de financiamiento <sup>33</sup>	2	2 M de «mediana edad»	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Nueva York, EEUU	Autopsia abierta
Varga Z, 2020 Revista 10.1016/S0140-6736(20)30937-5 No menciona de financiamiento <sup>35</sup>	3	2 M y 1 F, edad media 66 años	Intrahospitalaria	No menciona	Zurich, Suiza y Boston, Estados Unidos	Autopsia abierta
Okudela K, 2020 Revista 10.1111/pin.13002 No menciona de financiamiento <sup>36</sup>	1	1 F de 94 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Kanagawa, Japón	Autopsia abierta
Navarro Conde P, 2020 Revista 10.1016/j.patol.2020.04.002 No menciona financiamiento <sup>37</sup>	1	1 M de 69 años	Intrahospitalaria	Descarte de otros virus	Valencia, España	Autopsia abierta
Ducloyer M, 2020 Revista 10.1007/s00414-020-02390- No menciona financiamiento <sup>38</sup>	1	1 M de 75 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Nantes y Lyon, Francia	Autopsia abierta
Wagner WL, 2020 Revista 10.1007/s00117-020-00743-w. No menciona el financiamiento <sup>39</sup>	2	1 M de 71 años 1 M de 76 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Heidelberg y Göttingen, Alemania	Autopsia abierta
Oprinca GK, 2020 Revista 10.1007/s00414-020-02406-w No menciona el financiamiento <sup>40</sup>	3	1 F de 79 años 1 M de 27 años 1 M de 70 años	2 intrahospitalaria 1 extra hospitalaria	No menciona	Sibiu, Rumania	Autopsia abierta
Cirstea A-E, 2020 Revista 10.47162/RJME.61.1.23 No menciona el financiamiento <sup>41</sup>	1	1 F de 30 años	Extrahospitalaria	Rt-PCR	Bucarest, Rumania	Autopsia abierta
Dettmeyer R, 2020 Revista 10.1007/s00194-020-00408-x No tuvo financiamiento <sup>42</sup>	3	3 M entre 59 y 67 años	2 intrahospitalaria 1 extrahospitalaria	No menciona	Glebe, Alemania	Autopsia abierta

Autor, revista evaluada por pares o preimpresión, DOI y fuente de financiamiento	Número de pacientes	Participantes incluidos	Lugar de la muerte	Método diagnóstico	Ciudad, país	Obtención de la muestra
Bidari Zerehpooch F, 2021 Revista 10.34172/aim.2021.23 No mención de financiamiento <sup>43</sup>	5	1 F de 78 años 1 F de 75 años 1 F de 47 años 1 M de 48 años 1 M de 75	Intrahospitalaria	3 por Rt-PCR 1 por TAC 1 por Rx tórax	Teherán, Irán	Autopsia abierta
The COVID-19 autopsy project, 2021 Revista 10.1016/j.patol.2020.05.004 Financiado por el Instituto de Salud Carlos III, CIBERONC y Fondo para el Desarrollo de España <sup>45</sup>	1	1 M de 54 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Madrid, España	Autopsia abierta
Khaba MC, 2021 Revista 10.1016/ijid.2020.09.1435 No tuvo financiamiento <sup>44</sup>	1	1 M de 19 años VIH positivo	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Pretoria, Sur África	Autopsia abierta
Takahashi K, 2021 Revista 10.1002/rcr2.724 No menciona el financiamiento <sup>46</sup>	1	1 M de 82 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Okinawa, Japón	Biopsia percutánea con aguja
Pernazza A, 2021 Revista 10.1007/s00428-020-02829-1 No mención de financiamiento <sup>47</sup>	1	1 M de 61 años	No fallecido	Rt-PCR	Roma, Italia	Biopsia quirúrgica
Zhang H, 2020 Revista 10.7326/M20-0533 Financiado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China <sup>48</sup>	1	1 M de 72 años	Intrahospitalaria	Rt-PCR	Wuhan, China	Biopsia percutánea con aguja

M: masculino, F: femenino, Rt-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real, Rx tórax: radiografía de tórax, TAC: Tomografía computarizada.

### Proceso de selección

Los resultados de la búsqueda de la literatura en Epistemonikos fueron incorporados automáticamente en la plataforma L-OVE (hallazgo automatizado), en donde se identificó la duplicidad a través de un algoritmo que comparaba identificadores únicos (ID de base de datos, DOI, registro ID del estudio) y detalles de las citas (ej. nombre de los autores, revista, año de publicación, volumen, número de páginas, título del artículo y resumen del artículo).

En la plataforma L-OVE, dos investigadores, de forma independiente, cribaron los títulos y los resúmenes entregados por la búsqueda contrastada con los criterios de inclusión. Se obtuvieron los textos completos para todos los títulos que parecían cumplir los criterios de inclusión o requerían más análisis para decidir su inclusión. Se registraron las razones para la exclusión de algunos estudios en cualquier estadio de la búsqueda y se trazó el proceso de selección de los estudios en un diagrama de flujo adaptado al propósito del estudio.

### Proceso de recolección de datos

Se utilizó un formato estandarizado en Excel, donde se incluyeron los datos de cada estudio incluido. Se recolectaron los datos del resultado primario y secundario, ade-

más de la siguiente información: diseño de estudio, estado de la publicación, contexto (ubicación/país donde las autopsias se realizaron), número de sujetos incluidos, número de sujetos con examen histológico de tejido pulmonar, la fuente de financiamiento, revelación de conflictos por los investigadores, método diagnóstico para COVID-19, método para recuperar las muestras para el examen histológico; y datos para evaluar el riesgo de sesgos de cada estudio individual. Los desacuerdos se resolvieron por discusión y verificación de los datos de los artículos, y un autor que ejercía de árbitro adjudicaba los desacuerdos no resueltos.

### Elementos de los datos

Los resultados fueron presentados en frecuencias para cada hallazgo individual distinguible descrito como hallazgo morfológico histológico por sujeto incluido en cada estudio. Las frecuencias fueron extraídas de cada estudio proveniente de distintas presentaciones: algunas en cuadros resumen, otros de descripciones detalladas con fotografías de los hallazgos. Las descripciones de los hallazgos y las denominaciones fueron revisadas por una especialista en patología para poder resumir las descripciones morfológicas similares sin error y de forma adecuada.

Los artículos que no incluían el número de sujetos en quienes se presentó algún cambio morfológico, se asumió que todos los sujetos lo presentaban.

### Evaluación del riesgo de sesgo

Cuatro revisores realizaron evaluaciones independientes sobre el riesgo de sesgo de cada estudio, se utilizó la herramienta de evaluación crítica creada por el Instituto Joanna Briggs (dos revisores para las series de casos y otros dos revisores para los reportes de casos)<sup>10</sup>. Las respuestas a las preguntas guías y la información de apoyo colectivo llevó a un juicio del nivel-dominio en la forma de «bajo riesgo de sesgos», «algunas dudas», «no claro» y «alto riesgo de sesgos». Estos juicios de nivel-dominio conformaron a su vez un juicio global de «riesgo de sesgos» para cada resultado. Las diferencias entre los revisores fueron resueltas a través de la discusión hasta alcanzar un consenso. Cuando fue necesario, fue consultado un tercer revisor para dirimir las discrepancias.

### Medidas

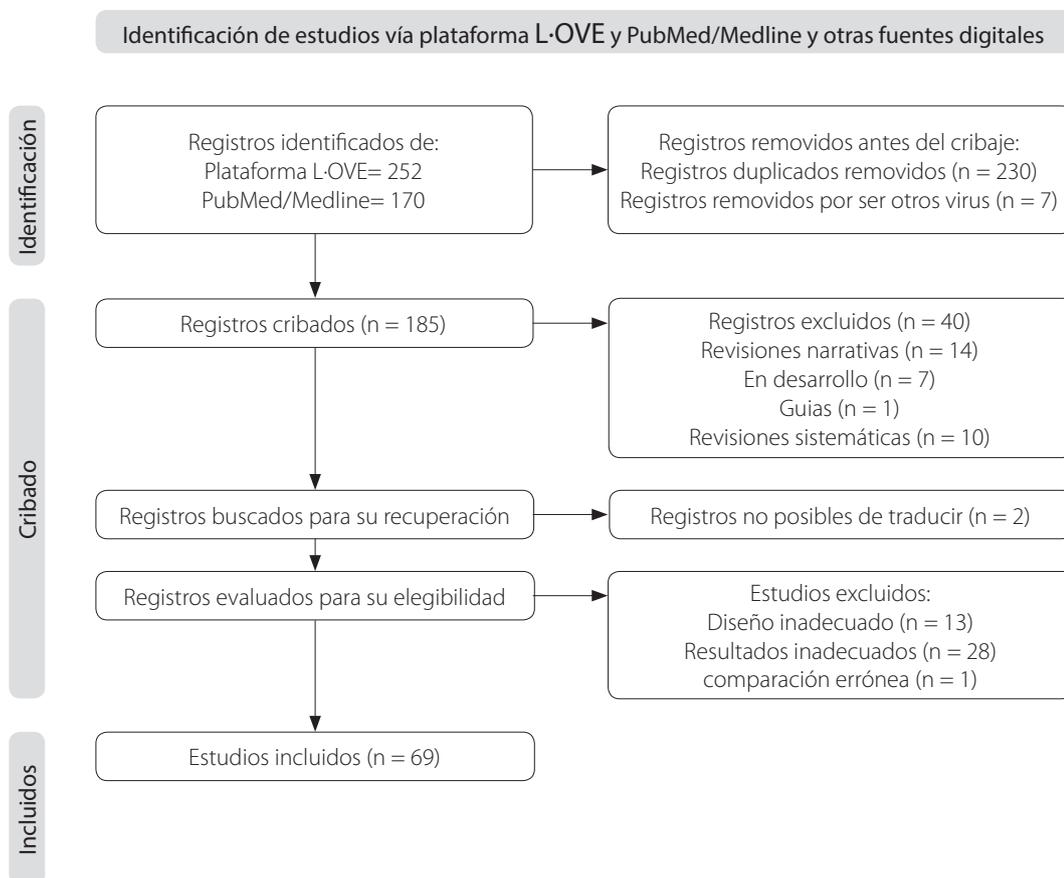
Cada cambio morfológico que se identificó a nivel histológico pulmonar específico era contado y presentado como una frecuencia simple para cada estudio.

### Método de síntesis

Las frecuencias totales de los hallazgos para cada estudio fueron resumidas en frecuencias, luego se calcularon las proporciones globales del número total de sujetos como referencia (594), posteriormente, se desarrolló un metaanálisis de proporciones para los dos hallazgos histológicos más frecuentes usando el ambiente de software libre para computación estadística R con un modelo de efectos aleatorios con el método DerSimonian-Liard. La proporción global se presenta con su respectivo intervalo de confianza del 95 %. La heterogeneidad fue calculada usando el estadístico I<sup>2</sup>. También se realizó un análisis de sensibilidad en el que se removieron del metaanálisis los reportes que habían sido considerados como de «alto riesgo de sesgos».

### Resultados

Se encontró un total de 252 referencias en la plataforma L-OVE y 170 en PubMed y otras búsquedas. Después de verificar los títulos, resúmenes y duplicados, se seleccionaron 185 estudios para su potencial inclusión. Se separaron aquellos artículos que reportaban hallazgos histológicos de órganos que no fueran pulmones, así como aquellos que



**Figura 1.** Flujograma PRISMA de los estudios incluidos

reportaban solo medidas de bioseguridad para autopsias. Luego, se excluyeron 116 artículos, quedaron 69 para inclusión, que sumaron un total de 595 sujetos. Se encontraron dos artículos que reportaban hallazgos del mismo sujeto<sup>11,12</sup>. Finalmente se tuvo un total de 594 sujetos. Esto puede visualizarse en el flujograma PRISMA, (Figura 1).

### Características de los estudios

Se incluyó un total de 69 estudios, de estos, 38 eran reportes de caso<sup>11-48</sup> y 31, series de casos<sup>3-5,49-76</sup>. De los artículos incluidos 67 estaban publicados en revistas revisadas por pares y dos estaban publicados en las bases «antes de impresión» (*preprints*). Las características demográficas fueron: 381 hombres, 179 mujeres y 34 no especifican el sexo de los sujetos. La edad media para la serie de casos fue de 87,57 años  $\pm$  DE 1,57, y para el reporte de casos 61,85 años  $\pm$  DE 1,51. Los estudios fueron realizados en 11 diferentes países, la mayoría en los Estados Unidos de América, (Tabla 1).

Se reportaron 461 muertes intrahospitalarias, 29 extrahospitalarias, tres no fallecidos, 104 no estaba claro el dato y una no la reportaban.

Respecto a las pruebas diagnósticas de confirmación de COVID-19, en 81 pacientes solo se realizó por hisopado nasofaríngeo, en seis pacientes no había mención de cómo habían confirmado el diagnóstico, uno mencionaba por descarte de muchos virus respiratorios, uno por tomografía computarizada y uno por radiografía de tórax (Tabla 1).

Las muestras para examen histológico fueron recuperadas en su mayoría por autopsias abiertas, pero hubo descripción de modalidades como diez biopsias percutáneas guiadas por ultrasonografía, tres biopsias quirúrgicas y dos toracoscopías (Tabla 1). Todas las muestras fueron teñidas con hematoxilina y eosina, examinadas con microscopía regular y electrónica, y además, se les realizaron pruebas de inmunohistoquímica.

### Riesgo de sesgos de los estudios

**Series de casos:** 14 artículos (41,36 %) fueron evaluados como «bajo riesgo de sesgo» de los cuales seis presentaban control de los diez riesgos de sesgo requeridos para la evaluación de las series de casos (19,35 %), y ocho con control de nueve de los riesgos de sesgos. El sesgo de «mención de criterios de inclusión» estaba ausente en cinco artículos y en diez artículos estaban, pero no eran claros. El sesgo más frecuentemente no controlado fue el «adecuado procesamiento estadístico de los datos», en 19 de las series

(61,29 %). El sesgo que fue controlado en un 100 % fue el «reporte claro del desenlace del estudio», seguido por el sesgo de «reporte claro de las características demográficas de los sujetos incluidos en la serie» y el «reporte claro de la información clínica de los sujetos incluidos» en 90 % cada uno.

**Reporte de casos:** 29 artículos fueron evaluados como «bajo riesgo de sesgo» (76,31 %). De los cuales 20 cumplían con los siete requisitos de control de riesgo de sesgo para reportes de casos y nueve cumplían con seis requisitos. Los dos sesgos que fueron controlados en el 100 % fueron el «reporte claro del desenlace» y el «artículo deja una lección», seguidos por el sesgo «la historia del paciente fue claramente presentada y usada como línea de base en el tiempo» en un 90 %.

### Hallazgos morfológicos histopatológicos

Por frecuencias simples, el hallazgo más común fue el daño alveolar difuso (DAD) en 323 casos (55,72 %) con los componentes tempranos de trombos de fibrina plaquetarios, membranas hialinas y edema en 275 casos (85,14 %) seguido por cualquier trombosis arterial (microtrombosis y macrotrombosis) en 271 casos: 252 microtrombosis y 231 macrotrombosis, de los cuales en 19 casos de macrotrombosis identificadas no estaban en conjunción con microtrombosis. En 117 sujetos que se presentaron con cualquier trombosis arterial, no se describió DAD equivalente a 43,17 % de todos los sujetos con trombosis (Tabla 2).

Los datos obtenidos por el metaanálisis de proporciones fueron de 0,62 para DAD (IC 95 % 0,51-0,72), heterogeneidad  $I^2$  59 % ( $p < 0,01$ ), y 0,40 para cualquier trombosis arterial (IC 95 % 0,31-0,49), heterogeneidad  $I^2$  58 % ( $p < 0,01$ ) (Figuras 2 y 3).

Se realizó un análisis de sensibilidad, se removieron todos los artículos con al menos un factor de alto riesgo de sesgos, se obtuvo 0,65 para DAD (IC 95 % 0,54-0,76), heterogeneidad  $I^2$  59 % ( $p < 0,01$ ), y 0,43 para cualquier tipo de trombosis (IC 95 % 0,33-0,54), heterogeneidad  $I^2$  62 % ( $p < 0,01$ ).

### Discusión

Esta revisión sistemática logró su propósito de resumir un importante número de hallazgos histológicos recuperados de muestras pulmonares en pacientes COVID-19, a través del uso de una nueva tecnología de búsqueda rápida y sensible, que fue la plataforma L-OVE en la base de datos de Epistemonikos. La mayoría de los hallazgos procedían de pacientes que habían fallecido, a nivel intra o

**Tabla 2.** Hallazgos histológicos individualizados, sus frecuencias y porcentajes

Hallazgos histológicos morfológicos	Frecuencias (%)
Número total de casos	594
Daño alveolar difuso	323 (54,37)
<b>Características morfológicas aisladas de DAD</b>	
<b>Fase aguda exudativa</b>	
Membrana Hialina	275 (46,29)
Edema intersticial e intra alveolar	151 (25,42)
Congestión capilar	125 (21,04)
Hemorragia alveolar	124 (20,87)
Trombos de fibrina plaquetaria	109 (18,35)
Exudado fibrinoso	63 (10,60)
Necrosis endotelial	45 (7,57)
Perdida de neumocitos	45 (7,57)
Disociación de neumocitos de la membrana basal formando un patrón de descamación	40 (6,73)
<b>Proliferativo/Organización (fase subaguda)</b>	
Hiperplasia neumocítica tipo 2	240 (40,40)
Infiltrado linfocitario intersticial difuso	147 (24,74)
Depósito/proliferación de colágeno septal	101 (17,0)
Alveolos organizados/colapsados con dilatación de los ductos	86 (14,48)
Reacción miofibroblástica intersticial	65 (10,94)
Granulocitos alveolares	45 (7,57)
Megacariocitos aumentados	44 (7,41)
Fibrina intra alveolar	36 (6,06)
Macrófago intra alveolar	29 (4,88)
Compresión perivascular y vasculitis linfocítica	24 (4,04)
Proliferación intersticial	8 (1,35)
Infiltrado linfocítico intra alveolar	5 (0,84)
<b>Fibrótica (fase crónica)</b>	
Fibrosis	48 (8,08)
<b>Cambios morfológicos trombóticos</b>	
Micro trombosis en arterias de pequeño y mediano diámetro	252 (42,42)
Trombosis de la arteria pulmonar	196 (32,99)
Embolismo pulmonar periférico	35 (5,89)
Daño endotelial a los vasos pulmonares	28 (4,71)
Micro trombosis intra alveolar	11 (1,85)
<b>Otros hallazgos morfológicos</b>	
Neumocitos intra alveolares formando agregados similares a células multinucleadas gigantes sospechosos de efecto viral citopático	113 (19,02)
Neumonía supurativa	62 (10,44)
Metaplasia escamosa	17 (2,86)
Amiloide en los vasos pulmonares	11 (1,85)
<i>Corporae amylacea</i> extensa	7 (1,18)
Aumento de la densidad de las características intusceptivas angiogénicas	7 (1,18)
Adherencias pleurales	7 (1,18)
Secreción mucinosa en bronquiolos y tapones mucosos bronquiales	6 (1,01)
Histiocitosis hemofagocítica en el hilio pulmonar	5 (0,84)
Células multinucleadas sincitiales	2 (0,34)
Infiltrado eosinofílico	2 (0,34)
Moco intraalveolar	2 (0,34)
Neumonitis aguda	1 (0,16)
Lesiones multicavitarias	1 (0,16)
Derrame pleural	1 (0,16)
Pleuritis linfocítica	1 (0,16)

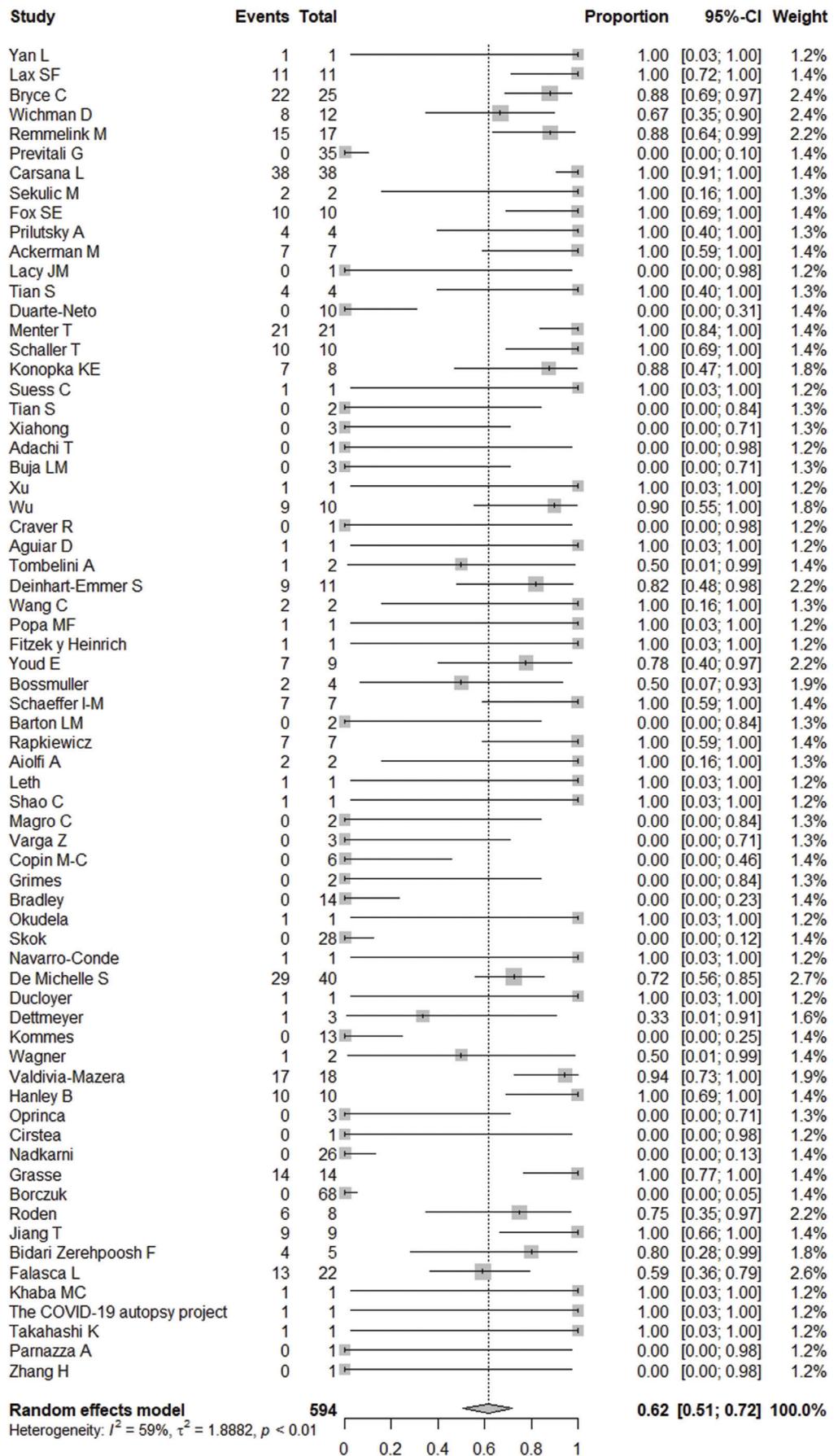


Figura 2. Forest plot del meta-análisis para proporciones de daño alveolar difuso

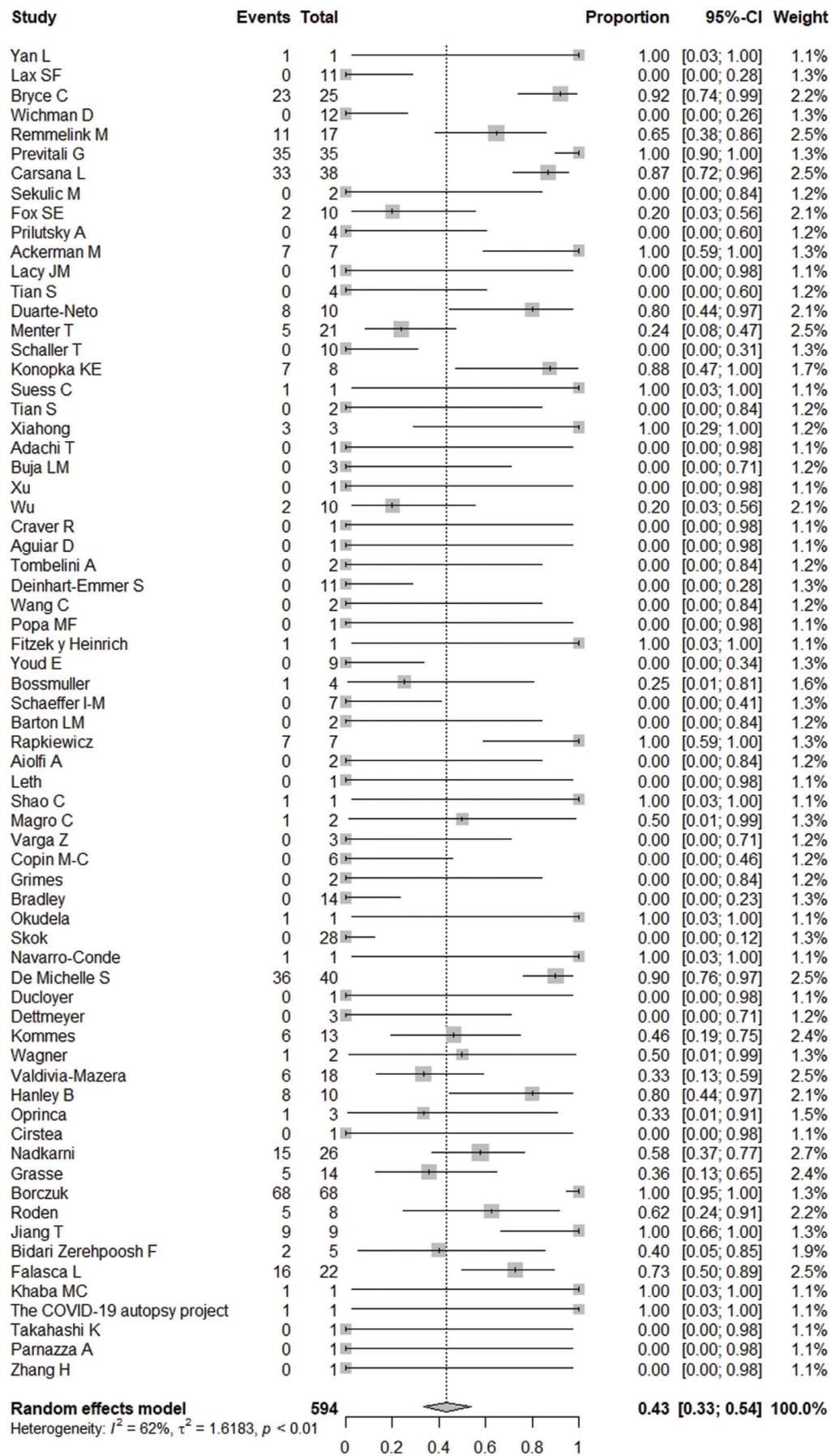


Figura 3. Forest plot del meta análisis de proporciones para cualquier trombosis arterial

extrahospitalario y los pacientes de quienes se tomó muestras en vida, que posteriormente fallecieron. Al inicio de la pandemia, los resultados salían lentamente debido a las precauciones extremas que tomaban en patología por la naturaleza contagiosa de la enfermedad, pero cuando se empezó a reportar que se podían realizar autopsias con seguridad, las publicaciones aumentaron.

Al final del año 2020, muchos artículos que habían sido publicados en formato «preimpresión» fueron luego publicados en revistas evaluadas por pares, excepto por dos que aún al momento de finalizar este documento seguían como preimpresión y por consiguiente no evaluada por pares. Por ello, los investigadores se mantuvieron pendientes de los artículos duplicados.

La literatura actualmente disponible incluida, referente a los hallazgos histológicos pulmonares en pacientes COVID-19 es heterogénea, ya que cada publicación responde a distintos objetivos: apoyar teorías diferentes para la causa de la insuficiencia respiratoria y la causa de muerte<sup>5,54,56</sup>; por ser el primer reporte de autopsia en paciente COVID-19 hecho en el país o región<sup>11,37,45</sup>; muertes en casa no diagnosticadas pero con síntomas sugestivos previos o para añadir un hallazgo extraordinario, como ser joven, morir en otro país u otro hallazgo relevante<sup>11,12</sup>. Esto generó una limitación a este estudio, ya que introduce un sesgo de selección al ser casos «escogidos» por los autores. La otra limitación fue la definición de COVID-19, no todos los sujetos incluidos fueron diagnosticados por Rt-PCR, pre o *post mortem*, hubo un caso que se le realizó la autopsia y se diagnosticó por exclusión de la presencia de otros virus. Pero aún con estas limitaciones se considera que esta revisión da luz a muchas inquietudes sobre la causa de la insuficiencia respiratoria. Si bien se describieron algunos hallazgos, que en muchos casos pudieron ocurrir por causas subyacentes de los sujetos, el más frecuente fue el DAD en todas sus etapas, que es una característica morfológica que acompaña al síndrome de distrés respiratorio agudo, indistinto de su origen. Sin embargo, se debe resaltar el hallazgo frecuente de alteraciones morfológicas en etapas tempranas del DAD, con sus típicas membranas hialinas, plaquetas intraalveolares y trombos de fibrina y edema, al momento del fallecimiento y no en las etapas de consolidación hacia la fibrosis como en la neumonía aguda fibrinosa y organizada, reportado en seis casos de autopsias<sup>54</sup>. También es importante observar que no había diferencias entre los pacientes fallecidos en casa y los que fallecían con insuficiencia respiratoria en ventilación

mecánica. Sobre la teoría de la hipercoagulabilidad que llevó a muchos clínicos a utilizar heparinas a altas dosis y dar aspirina, tampoco se ve una diferencia en aumento de su presencia en relación con los pacientes críticamente enfermos.

Estos hallazgos pueden orientar la práctica clínica, con respecto a la anticoagulación agresiva que se proponía en un momento del manejo de la enfermedad. También el hecho de encontrar pocas infecciones bacterianas concomitantes y así hacer un uso racional de los antibióticos en estos pacientes. Todavía persiste mucho que aprender sobre esta enfermedad, sobre todo que a medida que aparecen nuevas variantes también el comportamiento clínico y su afectación sistémica puede variar. La mayoría de estos reportes son de la variante inicial.

## Conclusión

El cambio morfológico a nivel histológico más frecuente es el daño alveolar difuso, indistinto al producido por diferentes infecciones virales, sin encontrarse una característica patognomónica específica que diagnostique la COVID-19.

## Agradecimiento

A Dra. YC Shen por haber traducido los manuscritos publicados en chino mandarín. A Dra. Lisbeth Serpas por haber revisado los hallazgos individualizados de cada estudio y homologados los similares para una adecuada categorización. A los miembros de COVID-19 L-OVE *Working Group* y *Epistemonikos Foundation* que hicieron posible la construcción del sistema de identificación de los estudios y la compilación de la información necesaria para este proyecto.

## Financiamiento

No hubo ninguna fuente de financiamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;2019. DOI: [10.7326/M20-0504](https://doi.org/10.7326/M20-0504)
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. DOI: [10.1016/j.jaut.2020.102433](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433)

3. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, Rayes O, Schmidt CJ, Wilson AM, Farver CF, Myers JL. Diffuse Alveolar Damage (DAD) from Coronavirus Disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology*. 2020;77(4):570-578. DOI: [10.1111/his.14180](https://doi.org/10.1111/his.14180)
4. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, Vander K, Bargfrieder U, Trauner M. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350-361. DOI: [10.7326/m20-2566](https://doi.org/10.7326/m20-2566)
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1135-1140. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1). DOI: [10.1186/s13643-021-01626-4](https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4)
7. Rada G, Verdugo-Paiva F, Avila C, Morel-Marambio M, Bravo-Jeria R, Presce F, Al E, Covid-19 L-OVE Working Group. Evidence synthesis relevant to COVID-19: a protocol for multiple systematic reviews and overviews of systematic. *Medwave*. 2020;20(3):e7867. DOI: [10.5867/medwave.2020.03.7867](https://doi.org/10.5867/medwave.2020.03.7867)
8. Epistemonikos Foundation. Epistemonikos. Epistemonikos Foundation. 2023. Fecha de consulta: 1 de mayo 2020. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/>
9. Epistemonikos Foundation. L.OVE Platform. Epistemonikos Foundation. 2023. Fecha de consulta: 1 de mayo 2020. Disponible en: <https://app.iloveevidence.com/topics>
10. Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools. The University of Adelaide. 2023. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2020. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
11. Heinrich F, Spherhake JP, Heinemann A, Mushumba H, Lennartz M, Nörz D, et al. Germany's first COVID-19 deceased: a 59-year-old man presenting with diffuse alveolar damage due to SARS-CoV-2 infection. *Virchows Archiv*. 2020;477(3):335-339. DOI: [10.1007/s00428-020-02872-y](https://doi.org/10.1007/s00428-020-02872-y)
12. Fitzek A, Spherhake J, Edler C, Schröder AS, Heinemann A, Heinrich F, et al. Evidence for systematic autopsies in COVID-19 positive deceased: Case report of the first German investigated COVID-19 death. *Rechtsmedizin*. 2020;30(3):184-189. DOI: [10.1007/s00194-020-00401-4](https://doi.org/10.1007/s00194-020-00401-4)
13. Yan L, Mir M, Sanchez P, Beg M, Peters J, Enriquez O, et al. COVID-19 in a Hispanic Woman. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(9):1041-1047. DOI: [10.5858/arpa.2020-0217-SA](https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0217-SA)
14. Sekulic M, Harper H, Nezami BG, Shen DL, Sekulic SP, Koeth AT, et al. Molecular Detection of SARS-CoV-2 Infection in FFPE Samples and Histopathologic Findings in Fatal SARS-CoV-2 Cases. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(2):190-200. DOI: [10.1093/ajcp/aqaa091](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa091)
15. 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*. 2020;41(3):143-151. DOI: [10.1097/PAF.0000000000000567](https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000567)
16. Suess C, Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(4):1285-1290. DOI: [10.1007/s00414-020-02319-8](https://doi.org/10.1007/s00414-020-02319-8)
17. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients with Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-704. DOI: [10.1016/j.jtho.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010)
18. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minimally Invasive Autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-417. DOI: [10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193)
19. Adachi T, Chong J-M, Nakajima N, Sano M, Yamazaki J, Miyamoto I, E. Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2157-2161. DOI: [10.3201/eid2609.201353](https://doi.org/10.3201/eid2609.201353)
20. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107233. DOI: [10.1016/j.carpath.2020.107233](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107233)
21. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):263-68. DOI: [10.1080/15513815.2020.1761491](https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1761491)
22. Aguiar D, Lobrinus JA, Schibler M, Fracasso T, Lardi C. Inside the lungs of

- COVID-19 disease. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(4):1271-1274. DOI: [10.1007/s00414-020-02318-9](https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9)
23. Tombolini A, Scendoni R. SARS-CoV-2-related deaths in routine forensic autopsy practice: histopathological patterns. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(6):2205-2208. DOI: [10.1007/s00414-020-02354-5](https://doi.org/10.1007/s00414-020-02354-5)
  24. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, *et al.* Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;57:102833. DOI: [10.1016/j.ebiom.2020.102833](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833)
  25. Popa MF, Deacu S, Neculai-Câdea L, Radu S, Pricop S, Mocanu L, *et al.* Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-The severe course Expression in SARS-CoV-2 Infection? *Rom J Leg Med*. 2020;1(28):1-7. DOI: [10.4323/rjlm.2020.1](https://doi.org/10.4323/rjlm.2020.1)
  26. Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, Häberle H, Raiser W, Nann D, *et al.* The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Archiv*. 2020;477(3):349-357. DOI: [10.1007/s00428-020-02881-x](https://doi.org/10.1007/s00428-020-02881-x)
  27. 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 Respir Med*. 2020;8(4):420-22. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-x)
  28. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020:1-9. DOI: [10.1093/ajcp/aqaa062](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062)
  29. Aiolfi A, Bruni B, Biraghi T, Montisci A, Miceli A, Baronio B, *et al.* Late histological findings in symptomatic COVID-19 patients: A case report. *Medicine*. 2020;99(28):e21046. DOI: [10.1097/MD.00000000000021046](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021046)
  30. Leth PM, Rasmussen C-H, Pagh M. Findings in post-mortem CT and autopsy in a 53-year-old-man with COVID-19. *Ugeskr Laeger*. 2020;182(28):V04200289. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32734876/>
  31. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. DOI: [10.1016/j.trsl.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007)
  32. Shao C, Liu H, Meng L, Sun L, Wang Y, Yue Z, *et al.* Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA test results in a patient with fatal coronavirus disease 2019: a case report. *Hum Pathol*. 2020;101:82-88. DOI: [10.1016/j.humpath.2020.04.015](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.04.015)
  33. Grimes Z, Bryce C, Sordillo EM, Gordon RE, Reidy J, Paniz AE, *et al.* Fowkes M. Fatal Pulmonary Thromboembolism in SARS-CoV-2 Infection. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107227. DOI: [10.1016/j.carpath.2020.107227](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107227)
  34. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, *et al.* Pathological Study of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) through Post-Mortem Core Biopsies. Preprints. 2020:10-12. DOI: [10.20944/preprints202003.0311.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0311.v1)
  35. 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(10234):1417-1418. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
  36. Okudela K, Hayashi H, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, *et al.* A Japanese case of COVID-19: An autopsy report. *Pathol Int*. 2020;70(10):820-824. DOI: [10.1111/pin.13002](https://doi.org/10.1111/pin.13002)
  37. Navarro Conde P, Alemany Monraval P, Medina Medina C, Jimenez Sanchez A, Andres Teruel JC, Ferrando Marco J, *et al.* Autopsy findings from the first known death from Severe Acute Respiratory Syndrome SARS-Cov-2 in Spain. *Rev Esp Patol*. 2020;53(3):188-192. DOI: [10.1016/j.patol.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.04.002)
  38. Ducloyer M, Gaborit B, Toquet C, Castain L, Bal A, Arrigoni PP, *et al.* Complete post-mortem data in a fatal case of COVID-19: clinical, radiological and pathological correlations. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(6):2209-2214. DOI: [10.1007/s00414-020-02390-1](https://doi.org/10.1007/s00414-020-02390-1)
  39. Wagner W, Hellbach K, Fiedler M, Salg G, Wehrse E, Ziener C, *et al.* [Mikrovaskuläre Veränderungen bei COVID-19]. *Radiologe*. 2020;60(10):934-942. DOI: [10.1007/s00117-020-00743-w](https://doi.org/10.1007/s00117-020-00743-w)
  40. Oprinca GC, Muja LA. Postmortem examination of three SARS-CoV-2 positive autopsies including histopathologic and immunohistochemical analysis. *International Journal of Legal Medicine*. 2021;135(1):329-339. DOI: [10.1007/s00414-020-02406-w](https://doi.org/10.1007/s00414-020-02406-w)
  41. Cirstea AE, Buzulica RL, Pirici D, Ceausu MC, Iman RV, Gheorghe OM, *et al.* Histopathological findings in the advanced natural evolution of the SARS-CoV-2 infection. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(1):209-218. DOI: [10.47162/RJME.61.1.23](https://doi.org/10.47162/RJME.61.1.23)
  42. Dettmeyer R, Lasczkowski G, Weber A, Wolter T, Kernbach Wighton G. Histopathological findings following SARS-CoV-2 infection with and without treatment. Report of three autopsies. *Rechtsmedizin*. 2020;6:1-8. DOI: [10.1007/s00194-020-00408-x](https://doi.org/10.1007/s00194-020-00408-x)

43. Bidari Zerehpoush F, Sabeti S, Bahrami-Motlagh H, Mokhtari M, Irvani SSN, Torabinavid P, *et al.* Post-mortem histopathologic findings of vital organs in critically ill patients with COVID-19. *Arch Iran Med.* 2021;24(2):144-151. DOI: [10.34172/AIM.2021.23](https://doi.org/10.34172/AIM.2021.23)
44. Khaba MC, Ngale TC, Madala N. COVID-19 in an HIV-infected patient. Lessons learned from an autopsy case. *Int J Infect Dis.* 2020;101:243-246. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.09.1435](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1435)
45. The COVID-19 Autopsy Project. The first COVID-19 autopsy in Spain performed during the early stages of the pandemic. *Rev Esp Patol.* 2020;53(3):182-187. DOI: [10.1016/j.patol.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.05.004)
46. Takahashi K, Kajiura K, Nasu M, Nakamura K, Sugata K, Matsuzaki A. Post-mortem biopsy of a patient with late exacerbation of COVID-19 pneumonia. *Respirology Case Reports.* 2021;9(4):e00724. DOI: [10.1002/rcr2.724](https://doi.org/10.1002/rcr2.724)
47. Pernazza A, Mancini M, Rullo E, Bassi M, De Giacomo T, Rocca C Della. Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen. *Virchows Archiv.* 2020;477(5):743-748. DOI: [10.1007/s00428-020-02829-1](https://doi.org/10.1007/s00428-020-02829-1)
48. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Ming H, Zhang S. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629-632. DOI: [10.7326/L20-0894](https://doi.org/10.7326/L20-0894)
49. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, *et al.* Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv.* DOI: [10.1101/2020.05.18.20099960](https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960)
50. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277. DOI: [10.7326/M20-2003](https://doi.org/10.7326/M20-2003)
51. Rimmelink M, De Mendonça 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. *Crit Care.* 2020;24(1). DOI: [10.1186/s13054-020-03218-5](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03218-5)
52. Previtali G, Seghezzi M, Muioli V, Sonzogni A, Cerutti L, Marozzi R, *et al.* The Pathogenesis of thromboembolic disease in COVID-19 Patients: could be a catastrophic antiphospholipid syndrome?. *medRxiv.* 2020.
53. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-686. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
54. Prilutskiy Andrey, Kritselis M, Shetsov A, Yambayev I, Vadlamudi C, Zhao Q, *et al.* SARS-CoV-2 Infection-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An Autopsy Series With Clinical and Laboratory Correlation. *Am J Clin Path.* 2020;154(4):466-474. DOI: [10.1093/AJCP/AQAA124](https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA124)
55. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, *et al.* Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(16):1815-1826. DOI: [10.1016/j.jacc.2020.08.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041)
56. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, *et al.* Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. DOI: [10.1111/jth.14844](https://doi.org/10.1111/jth.14844)
57. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, *et al.* Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198-209. DOI: [10.1111/his.14134](https://doi.org/10.1111/his.14134)
58. Schaller T, Hirschtbühl K, Burkhardt K, Braún G, Trepel M, Märkl B, *et al.* Postmortem Examination of Patients with COVID-19. *JAMA.* 2020;323(24):2518-2520. DOI: [10.1001/jama.2020.8907](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8907)
59. Deinhardt Emmer S, Wittschieber D, Sanft J, Kleemann S, Elschner S, F. Haupt K, *et al.* Early postmortem mapping of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19 and correlation to tissue damage 2 3. *bioRxiv.* 2020:2. DOI: [10.1101/2020.07.01.182550](https://doi.org/10.1101/2020.07.01.182550)
60. Youd E, Moore L. COVID-19 autopsy in people who died in community settings: the first series. *J Clin Pathol.* 2020;73(12):840-844. DOI: [10.1136/jclinpath-2020-206710](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206710)
61. Schaefer IM, Padera RF, Solomon IH, Kanjilal S, Hammer MM, Hornick JL, *et al.* In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2104-2114. DOI: [10.1038/s41379-020-0595-z](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0595-z)
62. Rapkiewicz AV., Mai X, Carsons SE, Pittaluga S, Kleiner DE, Berger JS, *et al.* Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine.* 2020;24:10034. DOI: [10.1016/j.eclinm.2020.100434](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434)

63. Wu J, Li X, Huang B, Su H, Li Y, Luo D, *et al.* Pathological changes of fatal coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the lungs: report of 10 cases by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(6):568-575. DOI: [10.3760/cma.j.cn112151-20200405-00291](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200405-00291)
64. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, *et al.* Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet.* 2020;396(10247):320-332. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
65. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Caplan M, *et al.* Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124-1126. DOI: [10.1007/s00134-020-06057-8](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06057-8)
66. Skok K, Stelzl E, Trauner M, Kessler HH, Lax SF. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Archiv.* 2021;478(2):343-353. DOI: [10.1007/s00428-020-02903-8](https://doi.org/10.1007/s00428-020-02903-8)
67. Michele S, Sun Y, Yilmaz MM, Katsyv I, Salvatore M, Dzierba AL, *et al.* Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients Two Distinct Pathologic Phenotypes and Correlation with Clinical and Radiologic Findings. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(6):748-760. DOI: [10.1093/ajcp/aqaa156](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa156)
68. Kommos FKF, Schwab C, Tavernar L, Schreck J, Wagner WL, Merle U, *et al.* The pathology of severe COVID-19 related lung damage-mechanistic and therapeutic implications. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:500-506. DOI: [10.3238/arztebl.2020.0500](https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0500)
69. Valdivia Mazeyra MF, Salas C, Nieves Alonso JM, Martín Fragueiro L, Bárcena C, Muñoz-Hernández P, *et al.* Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature. *Virchows Archiv.* 2020;478(3):1-13. DOI: [10.1007/s00428-020-02926-1](https://doi.org/10.1007/s00428-020-02926-1)
70. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020;73(5):239-242. DOI: [10.1136/jclinpath-2020-206522](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522)
71. Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, Dünser MW, Motz R, Langer R. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities : High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovasc Pathol.* 2020;49:107263. DOI: [10.1016/j.carpath.2020.107263](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107263)
72. Borczuk A, Salvatore S, Seshan S V, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, *et al.* COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* 2020 Nov;33(11):2156-2168. DOI: [10.1038/s41379-020-00661-1](https://doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1)
73. Roden AC, Bois MC, Johnson TF, Aubry MC, Alexander MP, Hagen CE, *et al.* The spectrum of Histopathologic Findings in Lungs of Patients with Fatal COVID-19. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(1):11-21. DOI: [10.5858/arpa.2020-0491-SA](https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0491-SA)
74. 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.* 2020;383(2):120-128. DOI: [10.1056/NEJMoa2015432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432)
75. Jiang T, Lv B, Liu H, He S, Zhang G, Li C, *et al.* Autopsy and statistical evidence of disturbed hemostasis progress in COVID-19: medical records from 407 patients. *Thrombosis J.* 2021;19(1):8. DOI: [10.1186/s12959-020-00256-5](https://doi.org/10.1186/s12959-020-00256-5)
76. Falasca L, Nardacci R, Colombo D, Lalle E, Caro A, Nicastrì E, *et al.* Postmortem Findings in Italian Patients with COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases with and without Comorbidities. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1807-1815. DOI: [10.1093/infdis/jiaa578](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa578)
77. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, *et al.* Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):350-361. DOI: [10.7326/m20-2566](https://doi.org/10.7326/m20-2566)
78. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, Silva LFF, Malheiros DMAC, Oliveira EP, Theodoro-Filho J, *et al.* Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020;77(2):186-197. DOI: [10.1111/his.14160](https://doi.org/10.1111/his.14160)