



Reporte de caso

Hallazgos histopatológicos pulmonares en COVID-19. Experiencia en autopsias mínimamente invasivas

Pulmonary histopathological findings in COVID-19 patients: based on minimally invasive autopsies

Silvia A. Mogollón-Hurtado^a
Ángela Marcela Sosa^b
Edward Julián Blanco MD^b
Mario Gómez Duque MD^c
Oscar E. Mendoza MD^d
José Fernando Polo MD^e
Rafael Parra-Medina MD, PhD^f

^a Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^b Intensivista, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

^c Unidades de UCI Hospitales de San José - Hospital Infantil Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^d Esp. en Patología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^e Patólogo y Epidemiólogo Hospitales de San José, Hospital Infantil Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^f Patólogo, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2. La presentación clínica varía desde pacientes asintomáticos hasta manifestaciones severas. Durante la pandemia se han realizado autopsias que han permitido reconocer los cambios en diferentes órganos, siendo el pulmón el más afectado. El objetivo del presente estudio es informar nuestra experiencia en cuanto a los hallazgos histopatológicos pulmonares, mediante el sistema de autopsia mínimamente invasiva. **Metodología:** se tomaron muestras a 8 pacientes fallecidos por COVID-19 en la unidad de cuidado intensivo (UCI) confirmado por PCR en el Hospital de San José, Bogotá, Colombia, en la primera hora después de la muerte. Los tejidos fueron analizados por dos patólogos en forma independiente. **Resultados:** se observó en todos daño alveolar difuso (DAD) en fases exudativa, proliferativa o ambas, además de bronconeumonía y neumonitis intersticial. **Discusión:** el pulmón es el principal órgano afectado por el SARS-CoV-2 y el hallazgo histopatológico más frecuente es el DAD en fases exudativa y mixta. También se han descrito alteraciones en diferentes sistemas. **Conclusiones:** el hallazgo histopatológico pulmonar más frecuente es el

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: marzo 22 de 2022
Fecha aceptado: junio 14 de 2022

Autor para correspondencia:
Dr. Rafael Parra-Medina
rafa.parram@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1348

DAD en diferentes estadios. Se considera que la autopsia mínimamente invasiva es de gran utilidad en escenarios donde la convencional se encuentra limitada, pues no presenta grandes restricciones y permite obtener tejidos viables.

Palabras clave: SARS-CoV-2, autopsias, COVID-19, mínimamente invasiva.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus. Its clinical presentation varies from asymptomatic patients to severe manifestations. During the pandemic, autopsies have allowed the recognition of changes in different organs, with the lung being the main affected organ. The aim of this study is reporting our experience derived from pulmonary histopathological findings, based on the minimally invasive autopsy method. *Methodology:* samples were taken in the immediate postmortem (one hour) period from 8 patients who died with PCR-confirmed COVID-19, in the intensive care unit (ICU) of Hospital de San José, Bogotá, Colombia. Tissue specimens were analyzed independently by two pathologists. *Results:* all specimens exhibited, diffuse alveolar damage (DAD) in exudative or proliferative phases, or both, in addition to bronchopneumonia and interstitial pneumonitis. *Discussion:* the lung is the main organ affected by SARS-CoV-2 and the most frequent histopathologic finding is exudative phase or various phases DAD. Alterations in different systems have also been described. *Conclusions:* the most frequent histopathological finding is DAD in any of its phases. Minimally invasive autopsy is considered a very useful alternative when conventional autopsy cannot be performed, since it does not have major restrictions and allows collecting viable samples.

Key words: SARS-CoV-2, autopsias, COVID-19, minimally invasive.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 (enfermedad causada por coronavirus 2019), es generada por la infección con SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2), descrito a finales de 2019 y caracterizado por la aparición de neumonías de origen desconocido en unos pacientes de la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China.¹ Este virus se propagó rápido en los primeros meses de 2020 hasta que fue declarado el 11 de marzo del mismo año por la Organización Mundial de la Salud, como el causante de la primera pandemia del siglo XXI.¹ Invade el organismo a través de la unión de la proteína S (viral) con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (células del huésped), seguido de su internalización y replicación.¹ Los receptores ACE2 se expresan con frecuencia en las células del tracto respiratorio superior e inferior, lo que determina la concentración más alta de partículas virales en estos sitios y explica su alto grado de contagio mediante gotitas y aerosoles.²

La presentación clínica varía desde asintomáticos a pacientes con síntomas severos. Estos aparecen con frecuencia después de un período de incubación de 1 a 14 días, pero puede extenderse hasta 24 días. Los hallazgos más comunes son fiebre (88,7%), tos (67,8%), fatiga (38,1%), producción de esputo (33,7%), dificultad para respirar (18,7%), dolor

de garganta (13,9%) y cefalea (13,6%). Algunos pacientes con COVID-19 han presentado síntomas gastrointestinales como diarrea (3,8%) y vómito (5,0%).³ La aparición del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ocurre en los casos con mayor compromiso, definidos como “hiperinflamados” y ocurre en alrededor de 30% de los que requieren cuidado intensivo. Las autopsias han permitido a lo largo de la historia conocer los hallazgos histopatológicos que un agente infeccioso puede causar en el organismo y de esta manera explicar los síntomas y los hallazgos de laboratorio y de radiología.⁴ Son pocas las autopsias que se han podido realizar durante la pandemia debido al riesgo de contaminación y propagación⁵⁻⁹, por tal motivo, el objetivo del presente estudio es conocer nuestra experiencia sobre los hallazgos histopatológicos en el pulmón mediante la alternativa de la autopsia mínimamente invasiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de reporte de casos de pacientes que fallecieron en la unidad de cuidado intensivo (UCI) por COVID-19 confirmado por PCR en el hospital de San

José, Bogotá, Colombia. Dentro de los criterios de inclusión fueron seleccionados pacientes mayores de 18 años, que fallecieron recibiendo soporte ventilatorio invasivo. Los tejidos fueron tomados en la UCI durante la primera hora después del fallecimiento del paciente. Se utilizaron agujas *tru-cut 14*. Todos los enfermos cursaron con cuadros clínicos y radiológicos de SDRA severo, manejados con ventilación mecánica y estrategias de ventilación protectora con un volumen corriente de 8 cc/k, dado que este es el protocolo usado en la UCI del Hospital de San José.

Posterior a la toma de la muestra el tejido se fijó en formol al 10% durante 24 horas y las láminas fueron analizadas por dos patólogos en forma independiente. El estudio fue avalado por el comité de ética del Hospital de San José. El familiar o el acudiente del paciente firmaron el consentimiento informado

del estudio previo a la toma del tejido. Las variables clínicas se obtuvieron de la historia clínica.

RESULTADOS

Se incluyeron 8 pacientes entre 26 y 74 años. En la **tabla 1** se describen las características clínicas y radiológicas de los pacientes. A nivel histológico se observó pérdida de la arquitectura pulmonar normal. En todos los casos se reconoció daño alveolar difuso (DAD). Dos en fase exudativa, dos en proliferativa y cuatro en las dos fases. Dos pacientes además del DAD presentaron bronconeumonía y dos neumonitis intersticiales. En la **figura 1** se muestran los hallazgos a nivel microscópico.

Tabla 1. Características clínicas, radiológicas y patológicas de los pacientes estudiados

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
Edad en años	61	71	52	74	54	70	26	62
Genero	F	F	M	F	F	M	M	F
Índice de masa corporal	24.2	26.0	26.1	26.0	26.0	29.0	28.0	35.0
Antecedentes	Hipertensión arterial, artritis reumatoide	Diabetes, sobrepeso, enfermedad arterial periférica con amputación	Hipertensión arterial, sobrepeso	Artritis reumatoide	Hipertensión arterial, diabetes, sobrepeso	Sobrepeso	Sobrepeso	Hipertensión arterial, obesidad, apnea obstructiva de sueño y cáncer de seno
Días de hospitalización	16	7	49	10	13	16	14	14
Síntomas iniciales	Tos y disnea	Tos y mialgias	Tos, fiebre y mialgias	Tos, fiebre y mialgias	Tos, fiebre y mialgias	Tos, fiebre y mialgias	Tos y disnea	Tos, fiebre y mialgias
Hallazgos radiológicos al ingreso a UCI	Sombreado parcheado bilateral	Sombreado parcheado bilateral	Opacidad de vidrio esmerilado, sombreado parcheado bilateral asociado con patrón reticular	Opacidad de vidrio esmerilado, sombreado parcheado bilateral asociado con patrón reticular	Opacidad de vidrio esmerilado, sombreado parcheado bilateral	Opacidad de vidrio esmerilado, sombreado parcheado bilateral asociado con patrón reticular	Opacidad de vidrio esmerilado, sombreado parcheado bilateral asociado con patrón reticular	Opacidad de vidrio esmerilado, sombreado parcheado bilateral asociado con patrón reticular
Hallazgos histológicos	Daño alveolar difuso en fase exudativa con neumonitis intersticial	Daño alveolar difuso en fase exudativa con neumonitis intersticial	Daño alveolar difuso en estadio proliferativo asociado con hallazgos de neumonía en fase de organización	Daño alveolar difuso en fase exudativa y proliferativa. Bronconeumonía	Daño alveolar difuso en fase exudativa. Bronconeumonía	Daño alveolar difuso en fase exudativa y proliferativa	Daño alveolar difuso en fase exudativa y proliferativa	Daño alveolar difuso en fase exudativa y proliferativa

Fuente: los autores.

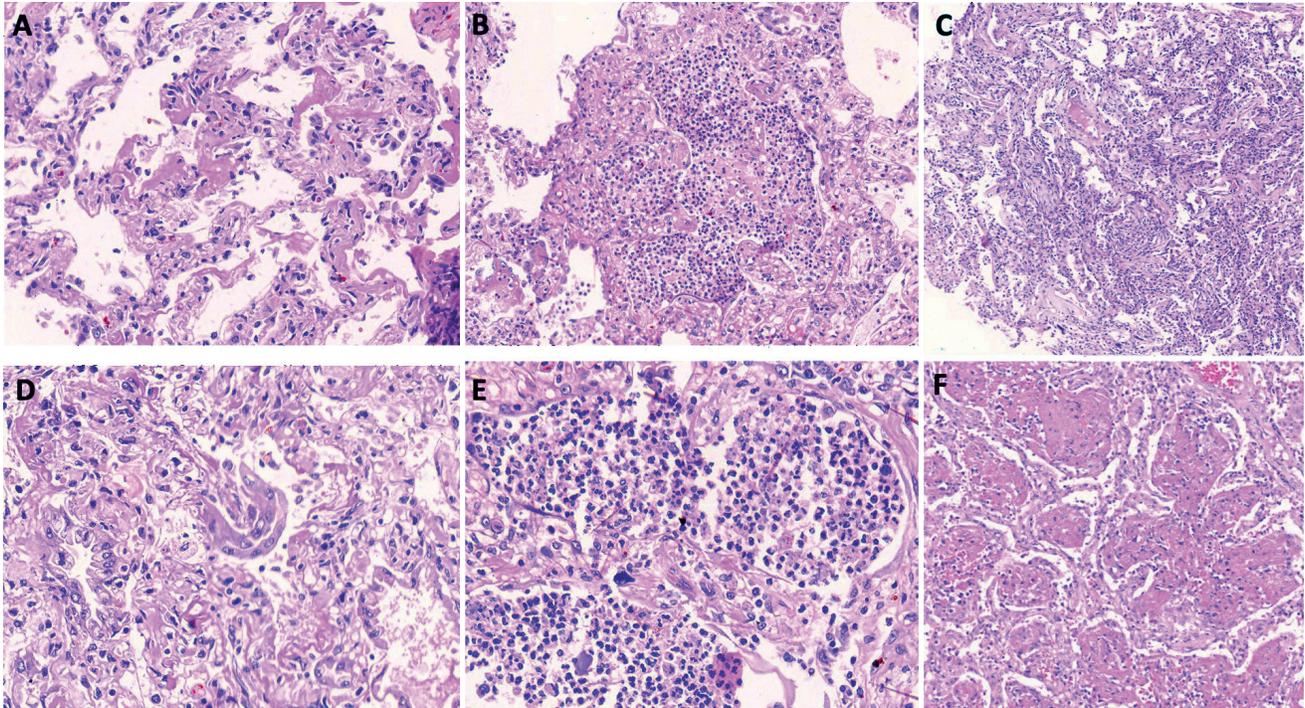


Figura 1. Hallazgos histopatológicos observados en muestras de pulmón con infección con COVID-19. **A)** DAD en fase exudativa con formación de membranas hialinas. **B-C)** DAD difuso en fase exudativa con neumonitis intersticial. **D)** DAD con metaplasia escamosa. **E)** DAD con bronconeumonía. **F)** Neumonía organizada fibrinoide aguda. Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

El pulmón es el principal órgano afectado por la infección por el SARS-CoV-2. En los pacientes analizados observamos los hallazgos descritos en la literatura, como DAD en fases exudativa, proliferativa o en ambas (mixta), además de bronconeumonía y neumonitis intersticial. Diferentes estudios han reportado la progresión de la enfermedad desde DAD en fase exudativa hasta el desarrollo de fibrosis pulmonar.¹⁰ El DAD se debe a la alteración ventilatoria que tienen estos pacientes. Las fases más comunes son la exudativa y la mixta. La exudativa se ve en los primeros 10 días posteriores a la infección y se caracteriza por la formación de membranas hialinas a partir de la polimerización de fibrina, neumocitos reactivos y edema pulmonar, mientras que en la segunda hay proliferación de fibroblastos y miofibroblastos que pueden llevar a neumonía organizada fibrinoide aguda o neumonía en organización con posterior depósito de matriz extracelular, lo que resulta en parénquima en remodelación y fibrosis pulmonar, así como metaplasia escamosa y proliferación de células gigantes multinucleadas.¹¹

En la literatura, los hallazgos histológicos observados en el pulmón se han agrupado en tres patrones que pueden aparecer en forma simultánea. El primero es el epitelial

con DAD y diferentes grados de organización, denudación e hiperplasia de neumocitos, y cambios citopáticos. El vascular se caracteriza por fibrina intraalveolar difusa y presencia de trombos microvasculares (fibrina), así como neumonía organizada fibrinoide aguda con hallazgos de fibrina intraalveolar y/o depósitos de fibrina dentro de estructuras alveolares adyacentes (**figura 1F**), con revestimiento epitelial por lo general intacto, pero con daño microvascular. Como tercer patrón está el fibrótico con fibrosis intersticial.⁵ Por lo regular el patrón epitelial ocurre de manera temprana, a veces incluso antes del inicio de la sintomatología, y puede persistir en todo el transcurso clínico disminuyendo de manera gradual a los 28 días del inicio de la enfermedad, similar a la aparición del patrón vascular que ocurre al inicio de la sintomatología. El patrón fibrótico se da en estadios avanzados de la enfermedad, alrededor de tres semanas después del inicio de los síntomas.¹ En las dos fases se ha descrito la presencia de microtrombos a nivel pulmonar y en otros órganos, los cuales se pueden encontrar en otras comorbilidades como obesidad o sobrepeso, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardíaca.⁸

Además de los hallazgos observados a nivel pulmonar, se han descrito alteraciones en diferentes sistemas, relacionados directa o indirectamente con la infección. Uno de ellos es el renal donde los cambios a nivel glomerular son isquémicos con vacuolación de podocitos, glomerulosclerosis focal y segmentaria con acumulación de plasma en el espacio de Bowman. A nivel de túbulo renales se genera pérdida del borde libre en el túbulo proximal, degeneración vacuolar no isométrica, necrosis y células epiteliales edematosas. Respecto al sistema gastrointestinal, el hígado presenta esteatosis macrovesicular focal, acumulación de glucógeno nuclear en los hepatocitos y linfocitos pequeños atípicos densos en los tractos portales. En el esófago se genera infiltración linfocítica ocasional en el epitelio escamoso, en el estómago hay degeneración epitelial parcial, necrosis y desprendimiento de la mucosa gástrica, dilatación y congestión de pequeños vasos sanguíneos y edema de lámina propia y submucosa con infiltración de células inmunes. A nivel de intestino puede aparecer estenosis del intestino delgado con dilatación segmentaria y en el páncreas hay degeneración de las células de los islotes.³ A nivel del sistema cardiovascular se aprecia afectación de las células cardíacas, además de la presencia del receptor ACE-2 en células endoteliales vasculares, lo que puede ocasionar focos de inflamación linfocítica, cuerpos apoptóticos y necrosis aguda de miocitos. Además, diferentes estudios han revelado la presencia de cambios asociados con patologías establecidas como hipertrofia y fibrosis intersticial miocárdica.⁴

Algunos trabajos al igual que el presente, han estudiado los hallazgos histopatológicos en autopsias mínimamente invasivas en diferentes órganos de pacientes que fallecieron por la infección SARS-CoV-2, observando cambios similares a las autopsias que se realizaron de manera tradicional, inclusive han propuesto este procedimiento como posibilidad diagnóstica y de investigación. Se pueden obtener muestras de diferentes órganos dentro de las tres primeras horas posteriores a la muerte, con la preservación de la calidad del tejido para estudios de histología y de investigación.¹² Es un método flexible y práctico para realizar estudios posmortem de enfermedades, en especial en áreas desprovistas de instalaciones para autopsias o cuando no es posible hacerla debido a factores externos.¹³ Existe evidencia de que una técnica extendida de autopsia mínimamente invasiva guiada por ecografía (MIA-US) es factible y puede usarse como alternativa para aumentar la precisión de MIA-US en la detección de eventos cardiopulmonares que involucran vasos grandes.¹³ La ecografía permite la visualización de la orientación de la toma de muestras, tiene bajo costo y buena portabilidad, lo que permite realizar MITS (muestreo de tejido mínimamente invasivo posmortem) también en el entorno hospitalario, fuera de la sala de autopsias.¹⁰ Estudios realizados en Brasil señalan que la tasa de éxito en la recolección de muestras representativas es alta (70-100%) con una precisión de 81% a 90% según la región.¹⁰

CONCLUSIÓN

El hallazgo histopatológico pulmonar más frecuente encontrado es el DAD en diferentes estadios. Con los hallazgos observados y lo reportado en la literatura creemos que la autopsia mínimamente invasiva es de gran utilidad en escenarios donde la autopsia convencional se encuentra limitada. Además de no presentar grandes restricciones, permite obtener un tejido viable y como en el caso de esta pandemia, generar mayor seguridad al examinador.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839
2. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x
3. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect*. 2020;81(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011>
4. Schwartz DA, Herman CJ. The importance of the autopsy in emerging and reemerging infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1996;23(2):248–54. doi: 10.1093/clinids/23.2.248
5. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2128-2138. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3
6. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol*. *J Clin Pathol*. 2021;74(2):76-83. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206995
7. Hanley B, Naresn KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245–53. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4
8. Parra-Medina R, Herrera S, Mejia J. Systematic Review of Microthrombi in COVID-19 Autopsies. *Acta Haematol*. 2021;144(5):476-483. doi: 10.1159/000515104

9. Peiris S, Mesa H, Aysola A, Manivel J, Toledo J, Borges-Sa M, et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250708. doi: 10.1371/journal.pone.0250708
10. Duarte-Neto AN, da Silva LFF, Monteiro RAA, Theodoro-Filho J, et al. Ultrasound-Guided Minimally Invasive Tissue Sampling: A Minimally Invasive Autopsy Strategy During the COVID-19 Pandemic in Brazil, 2020. *Clin Infect Dis*. 2021;73(Suppl_5):S442-S453. doi: 10.1093/cid/ciab885
11. Li Y, Wu J, Wang S, Li X, Zhou J, Huang B, Luo D, Cao Q, Chen Y, Chen S, Ma L, Peng L, Pan H, Travis WD, Nie X. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology*. 2021;78(4):542-555. doi: 10.1111/his.14249
12. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, Malheiros DMAC, de Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):186-197. doi: 10.1111/his.14160
13. Brook OR, Piper KG, Mercado NB, Gebre MS, Barouch DH, Busman-Sahay K, Starke CE, Estes JD, Martinot AJ, Wrijil L, Ducat S, Hecht JL. Feasibility and safety of ultrasound-guided minimally invasive autopsy in COVID-19 patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(3):1263-1271. doi: 10.1007/s00261-020-02753-7

