



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Causas de muerte en 750 autopsias parciales de fallecidos con infección por SARS-CoV-2 confirmada

Teresita de Jesús Montero González ^{1*} <http://orcid.org/0009-0007-9144-4246>
José Hurtado de Mendoza Amat ¹ <http://orcid.org/0009-0008-2572-3770>
Virginia Capó de Paz ² <http://orcid.org/0000-0002-9711-9475>
Laura López Marín ³ <http://orcid.org/0000-0002-0251-5812>
Licet González Fabian ⁴ <http://orcid.org/0000-0003-0466-7251>

¹ Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba

² Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. La Habana, Cuba

³ Instituto Nacional de Nefrología Dr. Abelardo Buch López. La Habana, Cuba

⁴ Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: teremg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En los albores del año 2020 una nueva pandemia apareció en el mundo, producida por el SARS-CoV-2. Enfrentarse a una enfermedad desconocida impuso la necesidad de que la autopsia develara que ocurría en los fallecidos. **Objetivo:** Exponer las experiencias alcanzadas en el estudio de las causas de muerte en 750 autopsias parciales de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal donde se estudiaron láminas de tejido de fallecidos confirmados con el SARS-CoV-2, a los que se les realizó autopsias mínimamente invasivas, en diferentes hospitales del país, en el período de marzo del 2020 a abril del 2022, enviados al Grupo especial de trabajo de anatomía patológica. Se analizaron la edad, las fechas de circulación de las cepas (D 614G [G], Beta [B], Delta [D], y Omicron [O]), comorbilidades y causas de muerte. Los resultados se insertaron en base de datos. **Resultados:** La mayor cantidad de fallecidos estuvo entre la circulación de las cepas B y D. Durante la circulación de la cepa O ya estaba vacunada gran parte de la población cubana. Más de la mitad del total presentaron de 1 a 3 comorbilidades. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las más frecuentes. En la serie de casos estudiados la frecuencia del adulto mayor (mayores de 60 años) afectó a mucho más de la mitad de los casos. La principal causa directa de muerte de estos pacientes en el transcurso de la pandemia fue el edema pulmonar de permeabilidad. En las causas básicas la COVID-19 se presentó en un 77,6 %. La morfología de la respuesta inflamatoria sistémica fue una constante en estos fallecidos. **Conclusiones:** Las autopsias mínimamente invasivas permitieron determinar las causas de muerte en estos pacientes; además de precisar que modular y tratar esas causas era necesario para salvar las vidas.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; autopsia, causas de muerte

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Causes of death in 750 partial autopsies of deceased with confirmed SARS-CoV-2 infection

ABSTRACT

Introduction: At the dawn of the year 2020, a new pandemic produced by SARS-CoV-2 appears. Facing an unknown disease imposed the need for the autopsy to reveal what happened to the deceased. **Objective:** To expose the experiences achieved in the study of the causes of death in 750 partial autopsies of deceased with confirmed SARS-CoV-2. **Methods:** It was carried out a descriptive cross-sectional study by the Anatomic Pathology Task Force Group, where tissues from confirmed SARS-CoV-2 deaths were studied after the performance of minimally invasive autopsy in different hospitals in the country from March 2020 to April 2022. Age, dates of circulation of the strains (D 614G (G), Beta (B), Delta (D), y Omicron (O)), comorbidities and causes of death were analyzed. The data obtained was collected in a database. **Results:** Most of the deaths occurred during the circulation of strains B and D. When strain O was circulating, the Cuban population was almost totally vaccinated. More than half of deceased presented up to three comorbidities. High blood pressure and diabetes mellitus were the most frequent comorbidities. In the series of cases studied the frequency of elderly (older than 60 years old) represented more than half of the cases. The main cause of direct death among these patients was the lung permeability edema. COVID-19 occurred as the main direct cause of death in 77,6% of the cases. The histology of the systemic inflammatory response was a constant among the deceased studied. **Conclusions:** Minimally invasive autopsies made it possible to determine the causes of death in these patients; allowing us to specify that modulating and treating these causes was necessary to save lives.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; autopsy, causes of death

INTRODUCCIÓN

En los albores del año 2020 una nueva pandemia se extendió sobre el planeta. Con su inicio en la ciudad de Wuhan, en China, desde diciembre del 2019, en breve tiempo alcanzó casi todo el mundo, producida por un virus de la familia de los coronavirus, el SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave) nombrado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) y la neumonía causada por la infección, fue llamada nueva neumonía por coronavirus (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS).^(1,2) El sistema de salud cubano comenzó a prepararse, desde principios del año, por la real posibilidad de que esta enfermedad llegara a la población. Se fue conformando el Protocolo Nacional de enfrentamiento a la COVID-19 con la incorporación progresiva de los resultados de las múltiples investigaciones que, la ciencia cubana, ponía a disposición de la salud del pueblo.⁽³⁾

La autopsia, considerada el mejor método para el estudio del enfermo y la enfermedad, es una fortaleza del sistema de salud cubano. En el contexto internacional, donde existe tendencia a decrecer en la realización de autopsias clínicas, Cuba esgrime consideraciones diferentes, unido a estudios que re-

frendan su importancia y sustentan que la autopsia debe resurgir. Es el acto médico más completo, económico y eficiente en el control de la calidad de la atención médica al retroalimentar el trabajo clínico, de docencia, de investigación clínica, básica y epidemiológica, en todas las enfermedades.^(4,5,6,7,8)

En Cuba la autopsia ha logrado avances palpables, lo que facilita la comprensión del proceso que lleva a la muerte, el diagnóstico más preciso de todos los trastornos presentes en el fallecido. Se introduce la información en un sistema automatizado.^(4,9,10,11) Enfrentarse a una enfermedad desconocida impuso la necesidad de que la autopsia develara que ocurría en los fallecidos. ¿Cuáles fueron las principales causas de muerte encontradas en las autopsias parciales de pacientes confirmados al SARS-CoV-2? El objetivo de esta investigación es exponer las experiencias en las causas de muerte en 750 autopsias parciales de fallecidos con infección por SARS-CoV-2 confirmada.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal donde se estudiaron láminas de tejido y protocolos de autopsia de fallecidos con PCR positivos al SARS-CoV-2, a los que se les realizó autopsias mínimamente invasivas (AMI), en 7 hospitales de

La Habana y uno de Pinar del Río, Mayabeque, Matanzas, Villa Clara, Ciego de Ávila, Camagüey, Holguín y Guantánamo, en el período de marzo del 2020 a abril del 2022, que fueron enviados al Grupo Especial de Trabajo de Anatomía Patológica (GETAP) para el estudio de estos fallecidos.

Se estudiaron la totalidad de estos casos. ⁽¹²⁾ No se incluyen en el estudio los que tenían registro insuficiente de datos o las muestras recibidas poseían defectos de procesamiento, lo cual impidió realizar el estudio histopatológico.

Las variables estudiadas fueron:

- Etapas de circulación de las cepas del SARS-CoV-2, identificadas en Cuba (IPK) agrupadas de la siguiente forma: de marzo de 2020 a febrero de 2021 G614D (G), marzo 2021 a julio 2021 la β (B), agosto a noviembre 2021 δ (D) y desde diciembre 2021 a abril 2022 Ómicron (O). ⁽¹³⁾
- Tiempo de evolución de la enfermedad: desde la fecha de inicio de los síntomas hasta el fallecimiento, organizadas de la siguiente forma: de (0 a 6) días, de (7 a 14) días, más de 14 días y no definido.
- Comorbilidades: se valoró según los datos recibidos el antecedente o no de padecer diferentes enfermedades o exposiciones, cada una variable cualitativa nominal dicotómica con 2 respuestas posibles: sí o no. Las enfermedades fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica (ERC), tumor maligno, dislipidemia, trastornos psiquiátricos, obesidad, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), alcoholismo, tabaquismo, demencia, encamamiento; agrupadas de la siguiente forma: no tiene, de (1 a 3), de (4 a 6), más de 6 comorbilidades y no definido.
- Grupos de edad: variable cuantitativa continua, medida en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de recolección de los datos en la historia clínica agrupados en los siguientes grupos de edad: menores de 19 años, de (19 a 39) años, de (40 a 59) años, de 60 a 89 años y mayores de 89 años.
- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica que se medirá según sexo biológico en masculino y femenino.
- Causas de muertes: valoradas según los criterios del Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía patológica (SARCAP). ^(4,9)
- Causa directa de la muerte (CDM): enfermedad o estado patológico que produjo la muerte directamente. Debido a... o como consecuencia de...
- Causa intermedia de la muerte (CIM): causas, antecedentes o estados morbosos que produjeron la causa arriba consignada. Debido a... o como consecuencia de (pueden ser hasta 2.).
- Causa básica de muerte (CBM): enfermedad o estado patológico que inició la cadena de acontecimientos que conduce a la muerte del paciente.

- Causa contribuyente (CC): enfermedad o proceso que contribuye a la causa básica, intermedia o directa de muerte del paciente.

El GETAP con la experiencia alcanzada en el estudio de las autopsias de los casos confirmados a la COVID-19, estableció sus criterios diagnósticos. Los fallecidos con los cambios pulmonares característicos o con las lesiones identificadas en otros órganos, pueden tener como CBM la COVID-19, o ésta ser causa contribuyente, según la valoración de su cronopatograma. ⁽¹⁴⁾ En los casos que no presentan estos cambios, el diagnóstico de la presencia del SARS-CoV-2 estaría ubicada en otros diagnósticos.

Daño múltiple de órganos Presencia del (DMO): según los criterios diagnósticos del DMO a través del estudio histológico de los fragmentos extraídos, constituyendo cada uno en sí; una variable cualitativa nominal dicotómica con 2 respuestas posibles: sí o no. Se realizó un ajuste para la situación especial de la COVID-19, los órganos de tracto digestivo no se exploraron por las características de la AMI, al igual que el encéfalo. ^(15,16,17)

Las autopsias parciales fueron realizadas acorde a la metodología aprobada e incorporada al protocolo del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), para el enfrentamiento a la COVID-19. ⁽³⁾ La obtención de muestras para estudio histopatológico de los órganos se realizó antes de transcurridas las primeras 6 h desde el fallecimiento. Los fragmentos fueron obtenidos de: pulmones, corazón, hígado, riñones y bazo in situ, y en una institución, se estudió el íleon y, previo diseño de un aditamento, se obtuvo fragmentos de encéfalo.

Las muestras se fijaron en formol al 10 % por un tiempo no menor de 48 h. Se seleccionaron los fragmentos para estudios histológicos de rutina. Con microscopios ópticos se observaron los cortes de tejidos de 4 micras de grosor embebidos en parafina y coloreados con hematoxilina y eosina. El GETAP que estudió el material recibido está constituido por 5 patólogos dedicados al estudio de enfermedades infecciosas, renales, hepáticas y a la patología autopsica. Este grupo estudió y realizó el diagnóstico en conjunto de cada muestra histológica incluida en el estudio. Para la realización de la AMI se garantizó la preparación del personal médico y técnico, así como el cumplimiento de las medidas de bioseguridad establecidas para el personal que realizó el proceder.

Procedimientos para el análisis de la información y procesamiento estadístico

Los resultados se insertaron en base de datos Excel y en el SARCAP. ⁽⁹⁾ Las fuentes de información fueron las historias clínicas, los protocolos de fallecidos y la hoja de recolección de datos. Las características generales de los pacientes fueron presentadas en forma de porciento. Los resultados son presentados en tablas, gráficos y figuras.

Aspectos éticos

Se siguieron los principios éticos de la especialidad con la debida confidencialidad en la preservación de la identidad de los fallecidos, recogida la información en una planilla de recolección de datos y bajo los preceptos de las autopsias en condiciones de la pandemia establecidas en el anexo 22 del Protocolo del MINSAP para el enfrentamiento a la COVID-19. ⁽³⁾ El estudio se realizó de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki y lo establecido por las normas éticas, institucionales y regionales de la medicina actual. ⁽¹⁸⁾

RESULTADOS

Aunque en el estudio no se incluyen todas las autopsias realizadas en Cuba, sino aquellas que fueron enviadas a estudio por el GETAP, la representación de las autopsias estudiadas refleja la mortalidad ocurrida en la pandemia. Se estudiaron 750 AMI de fallecidos confirmados al SARS-CoV-2. La mayor cantidad de fallecidos estuvo entre la circulación de las cepas B y D. Durante la circulación de la O ya estaba vacunada gran parte de la población cubana y la mortalidad disminuyó de forma marcada. Casi la mitad de los fallecidos autopsiados ocurrieron de (7 a 14) días de evolución de la enfermedad. En el periodo de circulación de las cepas G y B se extendió por más tiempo la evolución de la enfermedad (tabla 1).

En el transcurso de la pandemia las comorbilidades han sido muy importantes, su presencia llevó a la muerte a los pacientes. Sólo cerca de un 5 % de los fallecidos autopsiados no presentaban comorbilidades, mientras más de la mitad presentaron de 1 a 3. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las más frecuentes, incluso coinciden ambas en varios pacientes (tabla 2).

En la serie de pacientes estudiados se encontraron casos de todos los grupos etarios identificados, aunque la frecuencia del adulto mayor (mayores de 60 años) afectó a mucho más de la mitad, con similar comportamiento en la circulación de to-

das las cepas. En el estudio se incluyen una serie de 16 autopsias de puérperas fallecidas en el transcurso de la pandemia. En la circulación de la cepa B fue cuando se afectaron mayor cantidad de pacientes menores de 60 años (tabla 3).

La principal causa de muerte de estos pacientes infectados por el SARS-CoV-2, en el transcurso de la pandemia, fue el edema pulmonar de permeabilidad (EPP), con excepción de los casos estudiados en el periodo de circulación de la cepa O. La frecuencia de las trombosis fue mayor en la etapa de circulación de la B. El estado de choque, y su repercusión morfológica ocupó el segundo lugar en el periodo de circulación de las cepas D y O. La bronconeumonía como CDM estuvo en cuarto lugar, sin embargo, fue la segunda causa de muerte en la etapa de circulación de la cepa G.

En la etapa de circulación de la cepa B el síndrome de disfunción múltiple de órganos y el infarto agudo de miocardio fueron causas frecuentes. En estas 8 CDM estuvo representado el 81,6 % de los casos estudiados. En poco más de la mitad de los casos no se definió una causa intermedia de muerte. Fue el EPP la que afectó al 34,7 % alcanzando en unión a la enfermedad como CDM el 78 % de su presencia como complicación en estos fallecidos. En las 8 primeras causas de muerte estuvo representado el 81,6 % de los casos estudiados.

En las CBM la COVID-19 se presentó en un 77,6 %, muy alejado este porcentaje de las otras enfermedades con 4,8 % de la aterosclerosis coronaria y 3,5 % de la hipertensión arterial. Las 5 CBM que se presentan representan el 91,1 % del total de las autopsias parciales estudiadas. Sólo el 10 % de los 750 casos estudiados con autopsia parcial no expresaron morfológicamente las lesiones de la enfermedad, fallecieron por otras causas y la positividad al SARS-CoV-2 estuvo entre los otros trastornos y no en las causas de muerte o causa contribuyente.

En el 7,7 % las causas contribuyentes no se encontró asociación para esta evaluación. Las de mayor frecuencia fueron la

Tabla 1. Frecuencia de las autopsias parciales con la circulación de cepas del SARS-CoV-2 en la pandemia de la COVID-19 y el tiempo de evolución de la enfermedad *

Cepa circulante	No.	%	(0 a 6) días	(7 a 14) días	Más de 14 días	No definido
G	170	22,7	12,8	51,3	35,9	-
B	432	57,6	7,3	45,9	46,8	-
D	109	14,5	24,5	50	23,8	1,6
O	39	5,2	46,5	38,2	15,3	-
Total	750	100	26,4	46,8	25,9	0,9

*: Días de evolución de la enfermedad desde la fecha de inicio de los síntomas a la fecha de fallecimiento.

Tabla 2. Relación del número de comorbilidades en las autopsias parciales según circulación de cepas en la pandemia de la COVID-19

Cepa circulante	No.	%	No tiene	De 1 a 3	De 4 a 6	Más de 6	No definido
G	170	22,7	5	87	70	6	2
B	432	57,6	17	272	140	3	-
D	109	14,5	11	62	36	-	-
O	39	5,2	4	15	20	-	-
Total	750	-	37	436	266	9	2
%	-	100	4,9	58,1	35,5	1,2	0,3

hipertensión arterial y la diabetes mellitus con 52,3 % y 23,6 % respectivamente, mientras que el 30 % del total de los casos presentaban ambos eventos en este acápite. La obesidad fue otra asociación frecuente con 18,1 %. La COVID-19 estuvo afectando al 12,4 % de estos fallecidos como CC. La enfermedad renal crónica afectó a casi el 10 % de estos casos (tabla 4).

La presencia de la infección por SARS-CoV-2 estuvo presente en otros trastornos en 47 (27,6) autopsias en la circulación de la cepa G, 27 (6,3) en la circulación de la B, 1 (0,9) en la circulación de la cepa D y ninguno en la fecha de circulación de la cepa O, alcanzando 75 casos, lo que representó el 10 % de la serie estudiada. En general, solo 68 casos (9,1 %) no presentaron daño múltiple de órganos en toda la serie. La gran mayoría de los pacientes fallecidos presentaron esta

condición en diferente intensidad, aunque como conjunto de lesiones, no tuvo un elevado porcentaje, si lo fueron las manifestaciones de los órganos afectados como el pulmón con el edema pulmonar de permeabilidad (figura 1).

DISCUSIÓN

La pandemia provocada por el SARS-CoV-2, agente altamente contagioso, produce lesiones pulmonares con intensa dificultad respiratoria. Recibió como nombre COVID-19 y se caracterizó por su alta mortalidad. Apoyados en los estudios imagenológicos se consideró que el proceso séptico respiratorio causaba la muerte.^(1,2)

Las autopsias, aunque parciales, aportaron elementos morfológicos que permiten plantear nuevos actores en la pa-

Tabla 3. Distribución de la frecuencia según sexo y grupos de edades en las autopsias parciales y cepas circulantes durante la pandemia de la COVID-19

Cepa circulante	Sexo	Grupos de edades					Total	%
		< 19 años	(19-39) años	(40-59) años	(60-89) años	> 89 años		
G	F*	0	1	8	47	7	63	37,1
	M*	0	1	20	78	8	107	62,9
B	F	3	15	41	126	18	206**	47,7
	M	0	5	56	144	18	226**	52,3
D	F	2	10	9	24	4	49	45
	M	0	1	9	46	4	60	55
O	F	0	2	0	6	2	10	25,6
	M	0	1	4	19	4	29**	74,4
Subtotal	F	5	28	58	203	31	328	43,7
	M	0	8	89	287	34	422	56,3
Total	-	5	36	147	490	65	750	-
%	-	0,7	4,8	19,6	65,3	8,7	100	-

Nota: * F (femenino), M (masculino); ** 1, 3 y 3 casos sin identificarse la edad.

Tabla 4. Distribución de frecuencia de las principales causas de muerte en las autopsias parciales de acuerdo a la circulación de las cepas durante la pandemia de la COVID-19

No.	Causa directa de muerte	G	B	D	O	No.	%
1	Edema pulmonar de permeabilidad	72	202	42	9	325	43,3
2	Trombosis	8	50	10	3	71	9,5
3	Choque	12	31	12	10	65	8,7
4	Bronconeumonía	27	12	2	1	42	5,6
5	Síndrome disfunción múltiple de órganos	7	23	7	3	40	5,3
6	Infarto agudo del miocardio	3	20	5	0	28	3,7
7	Encefelopatia anóxica	1	6	14	2	23	3,1
8	Crisis secuestro	4	12	2	0	18	2,4
Subtotal						612	81,6
Causa intermedia de muerte							
1	No definida	85	251	57	12	405	54
2	Edema pulmonar de permeabilidad	31	156	55	18	260	34,7
3	Bronconeumonía	3	19	7	1	30	4
4	Trombosis	10	14	3	3	30	4
5	Infarto agudo de miocardio	3	8	4	4	19	2,5
Causa básica de muerte							
1	COVID-19	94	356	101	31	582	77,6
2	Aterosclerosis coronaria	9	20	3	4	36	4,8
3	Hipertensión arterial	18	7	1	0	26	3,5
4	Tumor maligno	9	7	2	2	20	2,7
5	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10	9	0	0	19	2,5
Subtotal						683	91,1
Causa contribuyente							
No causa		10	32	16	0	58	7,7
COVID-19		29	49	7	8	93	12,4
Hipertensión arterial		89	230	54	19	392	52,3
Diabetes mellitus		52	103	19	3	177	23,6
Obesidad		18	87	24	7	136	18,1
Enfermedad renal crónica		7	39	17	9	72	9,6
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		17	19	3	2	41	5,4

togenia de la COVID-19. ^(4,12) Desde las primeras publicaciones referidas a la COVID-19, fue catalogada la llamada tormenta de citosinas, cómo el detonante de este complejo proceso patológico. Sin embargo, el estudio de la respuesta inflamatoria sistémica y su acción sobre los diferentes órganos del cuerpo, sustentan que son múltiples los mediadores que participan en este proceso, por lo que fuera más acertado referirse a este aspecto como tormenta de mediadores. ⁽¹⁴⁾

La pandemia fue dejando enseñanzas en la asistencia médica en todo su desarrollo. Primero comenzar a identifi-

car la enfermedad y su evolución, pues crecía el contagio y la mortalidad. ⁽²⁾ La alerta epidemiológica se extendió en todo el planeta. En Cuba, se insistió, por el sistema de salud, en la necesidad de estar alertas, prevenir la enfermedad en primer lugar, y acudir al facultativo lo más rápido posible. No obstante, aunque se fue incorporando en la población las acciones de prevención, la llegada de los pacientes al sistema de salud se mantuvo demorada. La enfermedad evolucionó en poco tiempo, en lo cual influyó, el número de comorbilidades o estados previos en estos pacientes. ^(19,20)

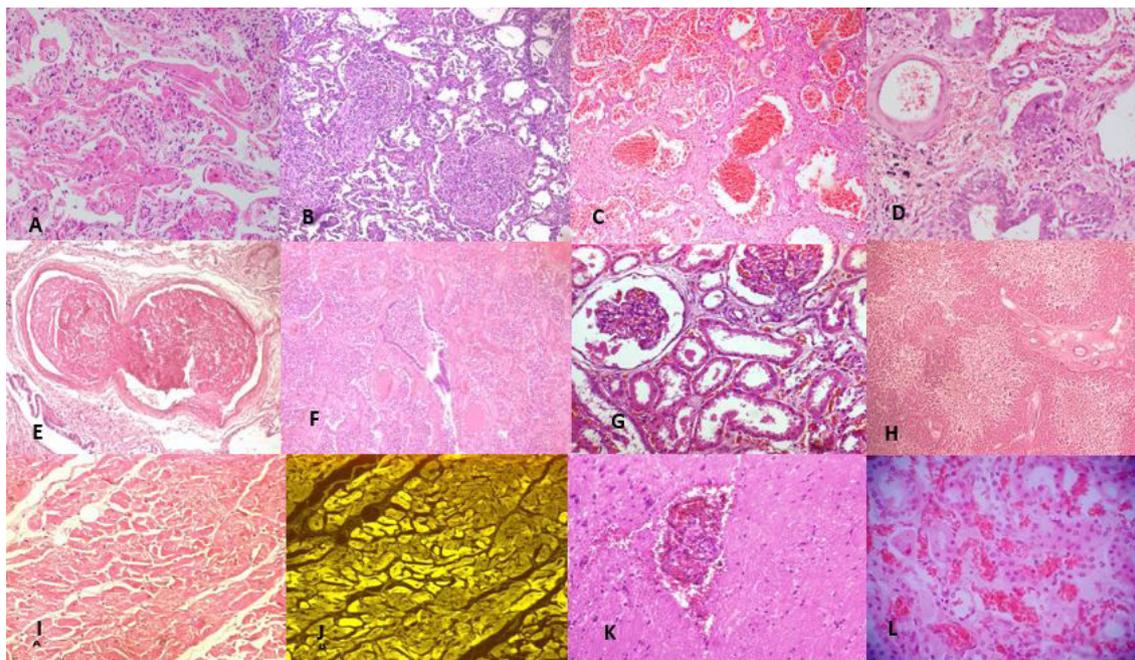


Fig. 1. Histopatología de las principales causas de muerte. A) Edema pulmonar de permeabilidad (EPP) con ensanchamiento de los tabiques y membranas hialinas desorganizadas, patrón exudativo. HS X200. B) EPP con fibrosis reciente intersticial, patrón fibroso. HE X200. C) Hemorragia pulmonar difusa. HS X100. D) EPP con metaplasia escamosa, patrón fibroproliferativo. HE X200. E) Trombosis pulmonar. HE X200. F) Bronconeumonía bacteriana. HE X100. G) Riñón con necrosis tubular aguda. HE X400. H) Hígado con necrosis hepática submasiva. HE X100. I) Corazón con eosinofilia y ondulación de las fibras por infarto reciente. HE X200. J) Autofluorescencia del tejido miocárdico necrótico de imagen anterior. HE X200. K) Cerebro con hemorragia perivascular difusa por cambios anóxicos. HE X400. L) Riñón con hematias falciformes en crisis oclusiva. HE X400.

Las frecuencias en edad y sexo obtenidas en la investigación se corresponden con las publicaciones internacionales, si bien esta serie de estudio de casos es superior a la encontrada en la literatura internacional. ^(21,22) En el estudio morfológico de las causas de muerte se identifican particularidades. Una de ellas es el estudio multicausal, que es la forma de concluir las autopsias, establecida en Cuba, donde desde hace años se estudian las autopsias sobre la aplicación de un sistema automatizado que involucra el análisis secuencial desde la CBM hasta la CDM, y valorando la influencia de las causas contribuyentes. ⁽⁴⁾

Se destaca la valoración del efecto de la enfermedad sobre la mortalidad. El edema pulmonar de permeabilidad, considerado en la literatura revisada como daño alveolar difuso u otra denominación ha tenido una expresión muy particular en esta enfermedad. ⁽²²⁾ La experiencia de múltiples series de autopsias ante diferentes agentes causales, ha permitido identificar el desarrollo de este proceso donde existe una lesión de permeabilidad vascular que provoca el edema, no solo de plasma, sino también de proteínas, que culminan en la formación de las membranas hialinas. ⁽¹⁴⁾

Mediante el estudio de las autopsias se ha profundizado en la patogenia de la enfermedad. El desprendimiento de los

neumocitos de las paredes alveolares deja desnuda la barrera alveolo capilar, se llenan los espacios alveolares de líquidos y detritus celulares, lo mismo que el epitelio bronquiolar desprendido en extensiones variable, más la intensa congestión vascular explican fácilmente la dificultad respiratoria y del intercambio gaseoso con la sangre que se expresa en la de saturación de oxígeno y la disnea de los pacientes. Los cambios se van adicionando a medida que avanza la enfermedad, desde el ensanchamiento del tabique, la presencia de membranas hialinas tan característica con plegamiento y distorsión de la arquitectura del alveolo, seguida de los cambios hiperplásicos del epitelio, incluso con cambios metaplásicos, en ocasiones con atipias, hasta la fibrosis de neoformación y proliferaciones de canales vasculares que se pueden encontrar, así como las microtrombosis y los cambios reactivos del endotelio. ^(14,23,24)

La escasa identificación del tromboembolismo pulmonar como CDM resultó controversial en relación a lo reportado de series de fallecidos. En nuestra experiencia se identificó en aislados casos. Sin embargo, fueron frecuentes y evidentes la presencia de trombos formados in situ en vasos de mediano y pequeño calibre asociado con daño endotelial. ^(25,26,27) El daño del endotelio vascular ha sido una constante presente

en el estudio de estas autopsias parciales, observada principalmente en vasos de mediano y pequeño calibre, venosos y arteriales, así como capilares pulmonares y glomerulares. Varias publicaciones revisadas han propuesto considerar la COVID-19 como una enfermedad infecciosa cuya diana es el endotelio. En nuestra serie las manifestaciones en los órganos tales como la trombosis local por probable daño del glicocalix endotelial, el edema y formación de membrana hialina pulmonar, la presencia de células inflamatorias alrededor de los capilares del intersticio del miocardio, hemorragia perivascular en el sistema nervioso central y por los múltiples órganos afectados, apoyan este criterio también. ^(28,29,30,31)

El choque y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fue una importante causa de muerte, relacionada con la marcada respuesta a los múltiples mediadores presentes por la etiopatogenia en esta enfermedad. La bronconeumonía como causa directa de muerte no estuvo entre las 3 primeras. Fue más importante en la etapa de circulación de la cepa G. En el estudio histopatológico de los pulmones, la presencia aislada de polimorfonucleares neutrófilos, se consideraba parte del propio reclutamiento de estas células en la patogenia de la enfermedad. En casos de larga estadía se valoraba además el efecto de tratamientos antibióticos insertado en el protocolo establecido. ⁽³⁾

La presencia de infarto agudo de miocardio en la causa directa de muerte respondió a cambios isquémicos de causa aterosclerótica, ⁽⁴⁾ donde la COVID-19 estaba presente como contribuyente o en otros trastornos como la infección por el SARS-CoV-2. Sin embargo, en los casos en que esta entidad se encuentra como causa intermedia, se encontraron algunos en los cuales fueron los cambios del endotelio miocárdico y anóxicos los que han causado la isquemia, detectada en ocasiones por el empleo de la autofluorescencia en zonas miocárdicas con reciente isquemia de causa no aterosclerótica. ⁽³²⁾

La encefalopatía anóxica si fue una complicación en las causas de muerte que se presentó durante la circulación de la cepa B y D, aun en baja frecuencia. Los cambios de anoxia cerebral, si fueron muy frecuentes entre los trastornos asociados en estos fallecidos que se les estudio el encéfalo. Debe recordarse que este órgano sólo fue estudiado en los casos de una sola institución.

Una de las particularidades de la serie estudiada fue la presencia de 47 casos, hasta la fecha de cierre de la investigación con hematíes con falciformación en las autopsias, de ellos los cuales sólo 7 eran con diagnóstico conocido y en 26 se presentó rasgo de falciformación en varios órganos. En 18 casos se encontró crisis de oclusión en casi todos los vasos estudiados. La intensa hipoxia que desencadenó la enfermedad fue capaz de activar el rasgo en la mayoría de estos pacientes fallecidos, aspecto importante para el estudio futuro de los familiares de los mismos (trabajo en elaboración). ⁽³³⁾

Entre las causas intermedias, relacionadas con la acción del virus se encontraron microangiopatía trombótica y necrosis hepática submasiva, ambas relacionadas con la acción importante de los mediadores en estos órganos. Estas lesiones también sustentadas por la presencia de partículas virales identificadas por inmunomicroscopía en estos órganos, tanto en células epiteliales como en las endoteliales. ⁽³⁴⁾

Indiscutiblemente fue la COVID-19 la principal causa básica de muerte, como enfermedad infecciosa detonante de la pandemia, otra parte estuvo como causa contribuyente. Las otras causas estuvieron fundamentalmente relacionadas con enfermedades crónicas no transmisibles, presentes en las bases de datos de autopsias estudiadas en otros contextos.

A propuesta de integrantes del GETAP se comenzó a estudiar el íleon terminal en un grupo de estas autopsias parciales. Este segmento del tubo digestivo tiene importantes funciones en el metabolismo de los ácidos biliares, del colesterol, de la glicemia y la inmunidad; comorbilidades frecuentes en los pacientes con evolución fatal de la COVID-19. Se sospechaba la probable participación de este segmento intestinal en la patogenia de esta enfermedad. El estudio del íleon permitió entender parte de las complicaciones sistémicas que presentaron estos fallecidos, información que se fue publicando a medida que se iba consolidando el conocimiento. Se identificaron coincidencias de las comorbilidades reportadas por los pacientes que se relacionan con el metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares en el tubo digestivo y en órganos extra intestinales.

Se hizo necesario determinar si existía incremento de los niveles de ácidos biliares en sangre en pacientes que evolucionaban hacia las formas graves de la enfermedad. En un estudio exploratorio realizado en pacientes en estado grave de la COVID-19 se hallaron niveles séricos elevados de los ácidos biliares. En el estudio histopatológico del íleon se demostró que casi todos los fallecidos mostraban atrofia difusa o parcheada de la mucosa ileal, con inflamación crónica y subaguda. Con menor frecuencia se halló trombosis de capilares de la mucosa o fibrosis de la lámina propia. ^(35,36,37)

La morfología de la respuesta inflamatoria sistémica es una línea de investigación de los autores, a través del daño múltiple de órganos. Tras el estudio de grandes series de autopsias, ha sido la COVID-19 el de mayor porcentaje de afectación de estos procesos, justamente relacionado por sus factores etiopatogénicos. ⁽³⁸⁾

Conclusiones

La AMI de fallecidos confirmados al SARS-CoV-2 aportó nuevos conocimientos a las ciencias médicas, se identificó la COVID-19 como la causa básica de muerte más frecuente y

el edema pulmonar de permeabilidad con las particularidades de la enfermedad, fue la complicación más característica en estos fallecidos como causa directa o intermedia. La morfología de la respuesta inflamatoria sistémica estuvo presente en casi todos los fallecidos, por lo que modularla y tratarla es necesario para salvar la vida de pacientes en futuras epidemias.

Limitaciones del estudio: Las autopsias se realizaron en condiciones de epidemia por lo que no se pudieron realizar de forma completa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 february 2020 [acceso: 15 jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- World Health Organization. Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV). Interim guidance 31 January 2020. 2020 [acceso: 20 jul 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la covid-19: versión 1.4. La Habana: MINSAP; 2020. [acceso: 20 jul 2020]. Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuaci%c3%b3n-Nacional-para-la-COVID-19_versi%c3%b3n-1.4_mayo-2020.pdf
- Hurtado de Mendoza J. Autopsia: Garantía de calidad en la medicina. 2a ed., La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. [acceso: 12 ene 2018]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/soporte/ftp/la_autopsia_garantia_de_calidad_en_la_medicina.pdf
- Hurtado de Mendoza J, Montero T. ¿Es útil realmente realizar autopsias? Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2008 [citado 7 sep 2019];37(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572008000100012&lng=es
- Ygualada Y, Hurtado de Mendoza J, Montero T. Beneficios de las reuniones derivadas de la autopsia en el control de la calidad asistencial. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2013 [citado 18 dic 2019];42(2):251-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000200014&lng=es
- Verdú F. Autopsia clínica: un necesario resurgir. Gac. int. cienc. Forense [Internet]. 2012 [citado 28 may 2020];2. Disponible en: https://www.uv.es/gicf/1Verdu_GICF_2_Ed1.pdf
- Hurtado de Mendoza J. La autopsia como fortaleza del sistema de salud de Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 4 jun 2020];42(2). Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/714>
- Hurtado de Mendoza J, Álvarez R, Jiménez A, Fernández LG. El SARCAP: sistema automatizado de registro y control en Anatomía Patológica. Rev Cubana Med Milit. 1995;24:123-30.
- Rodríguez I, Montero T, Hurtado de Mendoza J, Cabrera PL. Aplicación del sistema de puntuación del daño múltiple de órganos en autopsias. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2012 [citado 14 ene 2019];41(4):385-93. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572012000400009&lng=es
- Hurtado de Mendoza J, Montero T, Ygualada Y. Situación actual y perspectiva de la autopsia en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2013 [citado 18 may 2020];39(1):135-47. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/155/154>
- Montero T, Hurtado de Mendoza J, Fraga Y, Torres Y, Laguna L. Metodología para realizar autopsias en el proceso de enfrentamiento a la COVID-19. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2020 [citado 22 nov 2020];49(3):e0200840. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/840>
- Guzmán MG, Pérez L, Tejero Y, Mederos D, Aguado ME, Pintos Y, Valdes O, Álvarez M, Ponce de León LR, Baldoquín W, Martínez Y, Figueredo C, Naranjo C, Nuñez L, López Almaguer Y, de Armas Fernández JR, Portal Miranda PA, Kouría V. Emergence and evolution of SARS-CoV-2 genetic variants during the Cuban epidemic. J Clin Virology Plus [Internet]. 2022;2:100104. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2022.100104>
- Montero T, Hurtado de Mendoza J, Borrajero I, Capó V, López L, Fraga Y, et al. Visión de las causas de muerte por la COVID-19 con las experiencias de las autopsias. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2022 [citado 20 oct 2021];51(2):e02201765. <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1765/1251>
- Cabrera P, Montero T, Hurtado de Mendoza J, Pérez I, Cabrerjas MO, McCook L et al. Utilidad de un sistema de puntuación para el diagnóstico del daño múltiple de órganos. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2003 [citado 25 oct 2019];32(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572003000100004&lng=es
- Cabrera P, Hurtado de Mendoza J, Montero T, Álvarez R. Situación del daño múltiple de órganos en Cuba: utilización del SARCAP. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2003 [citado 7 oct 2019];22(3):155-63. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000300003&lng=es
- Ygualada Y, Hurtado de Mendoza J, Montero T. Autopsias realizadas en el Hospital "Comandante Manuel Fajardo Rivero". Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2015 [citado 16 nov 2019];44(2):170-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572015000200005&lng=es
- Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, oct 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- Díaz YL, Quintana LA. A propósito del artículo "COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades". Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2020 [citado 25 nov 2020]; 19(4):e3531. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3531>
- Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. Am J Physiol Endocrinol Metab. [Internet]. 2020 [citado 20 ene 2022];319(1):E105-E109. Disponible en: www.https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020
- 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. Published online July 16, 2020. The Lancet [Internet]. 2020; [citado 30 sept 2020];396:320-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
22. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med [Internet]. 2020 [citado 29 jun 2020];46(5):846-8. Disponible en: <http://DOI:10.1007/s00134-020-05991-x>
23. Hernández J. Aspectos clínicos relacionados con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2020 [citado 26 oct 2020]; 19(Supl.):e3279. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3279>
24. Youk J, Kim T, Evans KV, Jeong YI, Hur Y, Hong SP, et al. Three-Dimensional Human Alveolar Stem Cell Culture Models Reveal Infection Response to SARS-CoV-2. Cell Stem Cell [Internet]. 2020 [citado 23 oct 2020];21:S1934-5909(20)30498-7. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.stem.2020.10.004>
25. 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 [Internet]. 2020 [citado 6 sep 2021];383:120-8. Disponible en: <http://doi:10.1056/NEJMoa2015432>
26. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, et al., Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Network Open [Internet]. 2020 [citado 16 oct 2021];3(5):e2010478. Disponible en: <http://doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10478>
27. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Translational Research [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
28. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. Inflammation Research [Internet]. 2020 [citado 10 jul 2021];69:1181-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
29. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? Internal and Emergency Medicine [Internet]. 2021 [citado 14 Mar 2022];16:309-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02601-y>
30. Cui M, Wang Q, Xin AW, Che D, Lu Z, Zhou L, Xin W. Vascular thrombosis and vasculitis in the gastrointestinal tract are associated with poor prognosis in patients with COVID-19. Int J Clin Exp Pathol [Internet]. 2021 [citado 10 may 2022];14(11):1069-79. Disponible en: <https://www.ijcep.com/ISSN:1936-2625/IJCEP0138212>
31. Piñol FN, Capó V, Ruiz JF, Montero T, Borrajero I, Domínguez C, Hurtado de Medoza J, López L. Infección por SARS-CoV-2, endotelitis, y ácidos biliares. Una visión integradora. Rev Cubana Angiol Cir Vascul [Internet]. 2022 [citado 1 feb 2023];23(3):e377. Disponible en: <https://revangiologia.sld.cu/index.php/ang/article/view/377>
32. Salinas ML, Sotelo AC. Morphologic diagnosis of acute tubular necrosis (ATN) by auto fluorescence. Am J Kidney Dis 1986;84-87.
33. Agramontes O. Enfermedad de células falciformes y COVID-19: alteraciones microvasculares e inflamación. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemot [Internet]. 2020 [citado 18 mar 2022];36:e1275. Disponible en: <https://reumatologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1275>
34. Falcón V, Penton G, Montero T, Acosta N, Guillen G, Acosta EF et al. Potencialidades de la Microscopía en la investigación del SARS-CoV-2: aislamiento, fisiopatogénesis y dianas terapéuticas. An Acad Cienc Cuba [Internet]. 2023 [citado 14 sep 2023];13(3):e1260. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1260>
35. Piñol FN, Capó V, Grá B, Piera OM. COVID-19 y ácidos biliares: nuevas perspectivas a tener en cuenta. Artículo de revisión. An Acad Cienc Cuba [Internet]. 2021 [citado 17 may 2022];11(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/968>
36. Piñol FN, Capó V. Ácidos biliares en COVID-19: perspectivas a tener en cuenta. An Acad Cienc Cuba [Internet]. 2021 [citado 14 mar 2022];11(1) ISSN 2304-0106 | RNPS 2308. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/982/1073>
37. Piñol FN, Capó V, Ruiz JF, Montero T, Urgellés SA, Breto A, Amador A, Llerena MM, Galarraga AG. High Levels of Serum Bile Acids in COVID-19. Patients on Hospital Admission. MEDICC Review [Internet]. 2022 [citado 20 mar 2023];24(3/4):53-6. DOI: 10.33757/mr2022.v24.n3-4.8.
38. Hurtado de Mendoza J, Montero T, Álvarez R. Daño múltiple de órganos en pacientes con la Covid-19. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2021 [citado 1 jun 2022];50(1):e02101266. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1266/774>

Recibido: 24/06/2024

Aprobado: 24/07/2024

Agradecimientos

Al profesor Dr. Cs. Israel Borrajero Martínez† que consagró su vida a la especialidad y a los patólogos que aportaron las autopsias incluidas en la investigación, que son colaboradores: Dra. Yusleydis Martínez Fraga, Dra. Anai Torrez López, Dra. Laura Martínez Godoy, Dra. Greter Gil Contrera, Dra. Fanny Vázquez León, Dra. Jennys Peraza Borda, Dra. Evelin Montalvo Salas, Dra. Marizet Candebat Zordo, Dra. Yamiris Travieso Rodríguez, Dra. Cecilia Toledo Vega, Dra. Bárbara Cepero Rosales, Dra. Claudia Matos Ramos, Dra. Wendolín Rodríguez Borges, Dr. Pablo Cabrera Rosell, Dr. Joaquín Antonio Pérez Enrique, Dr. Leonardo Abilio Ortiz Díaz, Dr. Daniel Artiles Martínez, Dra. Leidys Álvarez Roque, Dra. Miladys Ramos Lage, Dr. Miguel Antonio Oviedo Jiménez, Dra. Yuliet Ahiyalenis Zaldívar Acosta, Dr. Juan Alberto Cruz Rivas, Dr. Debbie Ávila Aróstegui, Dra. Lannis Calderín González, Dra. Solange Cuenca Álvarez, Dra. Elsa Piñero Pérez

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos, ni con la investigación presentada, ni con la institución que representa.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Teresita Montero González
Curación de datos: José Hurtado de Mendoza Amat, Laura López Marín, Licet González Fabián
Análisis formal: Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Virginia Capó de Paz, Laura López Marín, Licet González Fabián
Adquisición de fondos: Virginia Capó de Paz

Investigación: Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Virginia Capó de Paz, Laura López Marín, Licet González Fabian
Metodología: Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Virginia Capó de Paz, Laura López Marín, Licet González Fabian
Administración del proyecto: Teresita Montero González, Virginia Capó de Paz

Recursos: Teresita Montero González, Laura López Marín, Licet González Fabian

Software: José Hurtado de Mendoza Amat, Virginia Capó de Paz, Laura López Marín, Licet González Fabian

Supervisión: José Hurtado de Mendoza Amat, Virginia Capó de Paz, Laura López Marín, Licet González Fabian

Validación: Virginia Capó de Paz

Visualización: Laura López Marín

Redacción-borrador original: Teresita Montero González

Redacción-revisión y edición: José Hurtado de Mendoza Amat, Virginia Capó de Paz, Laura López Marín, Licet González Fabian

Financiamientos

La investigación se realizó con los fondos propios del sistema de salud.

Cómo citar este artículo

Montero T, Hurtado de Mendoza J, Capó V, López L, González L. Causas de muerte en 750 autopsias parciales de fallecidos con infección por SARS-CoV-2 confirmados. AnAcadCienc Cuba [internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(3):e1619. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1619>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

