



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Hallazgos de autopsias de 50 fallecidos con SARS-CoV-2 en Cuba entre abril y septiembre de 2020

Virginia Capó de Paz¹ * <http://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Israel Borrajero Martínez² <http://orcid.org/0000-0001-5645-3453>

Teresita Montero González³ <http://orcid.org/0000-0003-3372-6791>

José Hurtado de Mendoza Amat³ <http://orcid.org/0000-0002-6749-0986>

Yaxsier de Armas Rodríguez¹ <http://orcid.org/0000-0002-6255-5525>

Carlos Domínguez Álvarez² <http://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

³Hospital Luis Díaz Soto, La Habana, Cuba

Autor para la correspondencia: capovir@infomed.sld.cu

Palabras clave

autopsias; COVID-19; hallazgos histopatológicos; Cuba

RESUMEN

Introducción: Los estudios post mortem son esenciales cuando se enfrenta una epidemia de causa desconocida. **Objetivo:** caracterizar el espectro de los hallazgos histopatológicos de autopsias realizadas durante la epidemia de SARS-CoV-2. **Métodos:** estudio de serie de 50 casos de autopsias mínimamente invasivas realizadas a fallecidos con infección a SARS-CoV-2 ocurridas en Cuba entre abril y septiembre de 2020. **Resultados:** La COVID-19 fue la causa básica de muerte en 27 fallecidos (54 %) y la causa contribuyente en 6 casos (12 %). Predominó el daño alveolar difuso, seguido de daño renal agudo (78 %); esteatosis hepática micro vesicular (54 %) y miocarditis focal ligera a moderada (18 %). Se detectó presencia de antígenos virales en el epitelio alveolar, bronquiolar y tubular renal. **Conclusiones:** La autopsia mínimamente invasiva resultó un método útil y practicable a los casos con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) si se extreman las medidas de bioseguridad habituales.

Autopsy findings in a series of 50 decedents with Sars-CoV-2 infection, in Cuba, from April to September 2020

ABSTRACT

Introduction: Post mortem studies are essential during epidemics of unknown etiology. **Objective:** to characterize the histopathological findings of autopsies performed during the SARS-CoV-2 pandemic. **Methods:** this is a series of case study of minimally invasive autopsies of 50 decedents positives for SARS-CoV-2 infection that occurred from April to Septem-

Keywords

autopsias; COVID-19; histopathological findings; Cuba



ber 2020. **Results:** COVID-19 was the basic cause of death for 27 decedents (54 %) and the contributing cause for 6 cases (12 %). The acute lung damage predominated, followed by acute kidney injury (78 %); small vacuoles fatty liver (54 %), and focal mild to moderate myocarditis (18 %). The presence of viral antigens in the alveolar, bronchiolar and renal tubular epithelial cells was detected. Conclusions: The minimally invasive autopsy became a practical and useful method for SARS-CoV-2 (COVID-19) decedents but usual biosafety precautions should be reinforced in order to avoid generation of aerosols.

INTRODUCCIÓN

La autopsia se reconoce como un método de diagnóstico fundamental. Con la información que aporta se completa el conocimiento ante enfermedades raras, nuevas y poco conocidas. También permite evaluar los tratamientos impuestos, la calidad de la atención médica así como la acción y efecto de productos terapéuticos novedosos ⁽¹⁾. Durante epidemias, las autopsias adquieren mayor importancia porque brindan información epidemiológica crucial que facilitará la toma de decisiones a médicos, gobernantes y funcionarios de salud. De esta manera se pueden adecuar los programas y aminorar el impacto negativo sobre el sistema de salud y la población de las medidas epidemiológicas que se decidan adoptar ^(2,3). Las autopsias son esenciales también para recoger una estadística de mortalidad confiable ⁽⁴⁾.

En diciembre del año 2019 comenzó la diseminación de una infección viral en Wuhan provincia china de Hunan ⁽⁵⁾ por el ahora identificado SARS-CoV-2. En marzo del año 2020 esta infección se catalogó como pandemia con la variable mortalidad de 1 % a 32,5 % en dependencia de la severidad del cuadro clínico del caso ⁽⁶⁾. La enfermedad que causa, denominada COVID-19, se corresponde con un proceso infeccioso respiratorio viral, usualmente severo en pacientes con comorbilidades y edad avanzada ⁽⁷⁾. La COVID-19 involucra múltiples órganos y sistemas, se presenta con fiebre, tos seca, disnea, cefalea, neumonía y síndrome de respuesta inflamatoria severa ⁽⁵⁾. Más recientemente se reconoció que la anosmia, la disgeusia y las diarreas forman parte del cuadro clínico de la enfermedad. Usualmente, aparece disnea intensa que evoluciona rápidamente como manifestación de fallo respiratorio progresivo producido por daño alveolar difuso (DAD) que puede llevar a la muerte a 2 % de los infectados ^(5,8). También se describen lesiones en otros órganos vitales ⁽⁹⁾. Con frecuencia ocurre descompensación de las enfermedades de base de los pacientes.

En muchos países, incluida Cuba, y debido al desconocimiento de los efectos del SARS-CoV-2, existían grandes temores de realizar la autopsia a los fallecidos con esta infección.

No obstante, se hacía necesario realizarlas para poder contar con información necesaria. Con el tiempo se vio que las medidas de protección para enfermedades de transmisión aérea adoptadas de forma rigurosa podrían permitir realizar este proceder ^(1,10-14).

La literatura revisada reporta la presencia de DAD en los casos con COVID-19 pero esta manifestación morfológica es común para numerosos procesos patológicos, infecciosos o no ^(1,10,11). El estadio temprano del DAD consiste en edema intersticial e intraalveolar, con hemorragia variable y depósitos de fibrina intraalveolar, la presencia de membranas hialinas e infiltrado inflamatorio intersticial mínimo, congestión capilar, necrosis de neumocitos, edema intersticial, trombos de plaquetas o fibrina, infiltrado inflamatorio constituido por macrófagos en los espacios alveolares y por linfocitos en el intersticio ^(8,15-17). Evolutivamente, se desarrolla una respuesta proliferativa que llega a producir fibrosis obliterativa marcada ^(5,8,15,16).

El objetivo de este trabajo es caracterizar el espectro de los hallazgos histopatológicos en los pulmones, riñones, hígado y bazo de las 50 primeras autopsias mínimamente invasivas (AMI) realizadas en Cuba durante la epidemia de SARS-CoV-2, entre abril y septiembre del 2020.

MÉTODOS

En Cuba, se comenzaron a realizar AMI de casos con PCR positivo de SARS-CoV-2 y COVID-19 en abril de 2020 en ocho hospitales clínico-quirúrgicos docentes: Luis Díaz Soto y Salvador Allende de la Habana, Mario Muñoz y Faustino Pérez de Matanzas, Manuel Fajardo de Villa Clara, Amalia Simoni y Octavio de la Concepción de Camagüey y Lucía Íñiguez de Holguín. El personal que realizó los procedimientos utilizó medios de protección personal, incluyendo mascarillas N95, protección de los ojos, ropa y zapatos como se ha descrito y recomendado ⁽¹³⁾.

Este es un estudio de serie compuesto por las 50 primeras AMI realizadas en Cuba entre abril y septiembre del 2020. Hubo dos momentos de mayor mortalidad en la epidemia en

Cuba. A saber, de abril a junio en que ocurrieron 90 decesos; a 27 se les realizó la autopsia (grupo 1). Hubo una pausa en el fallecimiento de casos en julio y parte del mes de agosto. El grupo 2 de 23 casos corresponde con las autopsias que se realizaron en el período de agosto hasta el 21 de septiembre cuando se totalizaron las 50 autopsias. La información de comorbilidades, evolución clínica, edad y sexo se extrajeron de las historias clínicas. Todos los casos del presente estudio recibieron atención médica hospitalaria y en dependencia de la severidad de la disnea y del cuadro clínico. Todos fallecieron durante su hospitalización.

Estudios post mortem

La autorización para realizar el estudio post mortem se obtuvo por escrito del familiar más allegado el cual fue informado del proceder y se le garantizó el anonimato del fallecido en las futuras investigaciones. La toma de muestras se realizó antes de transcurridas las primeras 6 horas desde el fallecimiento. Para evitar la generación de aerosoles contaminantes se realizaron AMI con manipulación limitada de órganos, tomando solo muestras de pulmones, corazón, hígado, riñones y bazo *in situ*. En este período se estudiaron solamente 3 encéfalos.

Se recogió toda la información general de cada caso y la obtenida durante la inspección macroscópica de las vísceras. 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 de los tejidos embebidos en parafina y coloreados con hematoxilina y eosina.

Láminas, bloques de parafina, un resumen de la historia clínica y de los hallazgos anatomopatológicos identificados por el patólogo del hospital en que se realizaron las AMI se enviaron hacia el Centro Nacional de Referencias de Anatomía Patológica en el Hospital Hermanos Ameijeiras, donde un grupo de cuatro profesores titulares y consultantes expertos estudiaron el material recibido.

Inmunohistoquímica

Se seleccionaron los fragmentos para realizar estudios de IHQ por el método indirecto con el fin de detectar la presencia de antígenos de SARS-CoV-2. Se aplicó el anticuerpo policlonal M19P20 del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba generado por una proteína sintética de la nucleocápside del SARS-CoV-2 que fuera gentilmente donado por el Dr. Rodolfo Valdés, de dicha institución. Se siguió el protocolo ab64264 - **Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB(ABC) Detection IHC Kit** (abcam, Reino Unido)⁽¹⁸⁾.

También se aplicó el anticuerpo monoclonal CB. scOv-2 PN.25 Clon 2 epi (1,31 mg/mL) y 95 % de pureza, de igual origen y generado para la misma proteína que el policlonal M19P2. Se siguió el protocolo de revelado con GN plus HRP **polymer detection system kit, rabbit/mouse/rat de GenNova** (Sevilla, España) (19).

Análisis estadístico

Para el procesamiento de la información, la misma se colectó y vertió en una base de datos de Excel. Los datos se agruparon, organizaron y procesaron en el paquete para el análisis estadístico EPIDAT Versión 3.1.

Se utilizaron tablas de contingencia para calcular la fuerza de relación existente (OR) entre las variables seleccionadas para ambos grupos. Se utilizó la prueba de Chi al cuadrado (Fisher cuando la casilla es menor de 5) para la comparación de ambos grupos. Se considera $p \leq 0,05$ estadísticamente significativa para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95 %.

RESULTADOS

La serie de 50 casos estudiados corresponden al 40 % de todos los fallecidos a causa de esta infección en el país hasta el 21 de septiembre 2020 y son autopsias consecutivas. Los casos promediaron 74,6 años de edad (rango de 49 años a 94 años; mediana 78 años) (Tabla 1), 60 % fueron masculinos. La muestra en ambos grupos se considera homogénea.

Tabla 1. Composición etaria de los 50 fallecidos con PCR-RT positivo a SARS-CoV-2 analizados por AMI en Cuba, abril a septiembre 2020

Autopsias	N	Promedio	Mediana	Rango de edad
Grupo 1	27	75,3	78	54-94
Grupo 2	23	73,8	78	49-94
Total	50	74,6	78	49-94

La gran mayoría de los casos presentaban una o varias comorbilidades (Figura 1). Entre ellas, hipertensión arterial en 72 %, diabetes mellitus 32 %, cardiopatía isquémica crónica 26 %, enfermedad renal crónica 24 %, enfermedad pulmonar crónica 22 %, obesidad 18 %, neoplasias de diverso origen 10 % y coronariopatía 5 %. Se concluyó COVID-19 como causa básica de muerte en 27 casos (54 %) y en 7 casos (14 %) fue causa contribuyente a la muerte. Para las otras 23 autopsias se concluyó que la causa básica de muerte fue cardiopatía hipertensiva en cinco casos, arterioesclerosis severa de coronarias en cuatro, tumores de órganos sólidos en tres casos y otras causas como se muestra en la Tabla 2.

El hallazgo histopatológico más importante identificado en los pulmones fue el DAD o edema de permeabilidad pul-

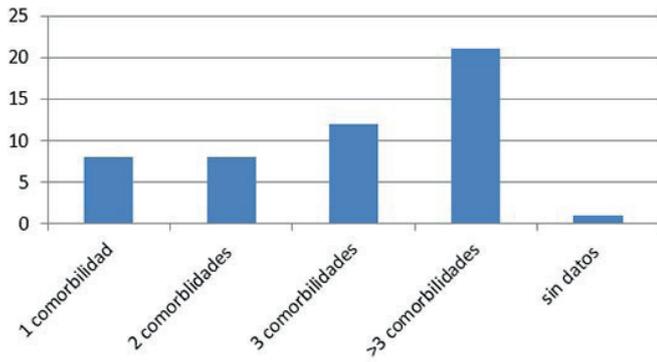


Fig. 1. Distribución de casos según cantidad de comorbilidades de los 50 fallecidos estudiados en el período abril-septiembre 2020. *Fuente:* protocolos de autopsias.

Tabla 2. Distribución de fallecidos analizados según causa básica de muerte y lesión pulmonar en la serie de autopsias mínimamente invasivas realizadas a 50 casos con PCR-TR positivos a SARS-CoV-2 en Cuba, abril – septiembre de 2020

Causa básica de muerte	Con DAD n (%)	Sin DAD n (%)	Total
COVID-19			27
Edema de permeabilidad	20 (74)	7 (26 %)	27
Hiperplasia de epitelio bronquiolar	11 (40)	0	11
Presencia de pseudopapilas	3 (11)	0	3
Otras causas			23
Arterioesclerosis severa	0	4 (17)	3
Cardiopatía hipertensiva	0	5 (23)	4
Carcinoma broncogénico	0	2 (9)	2
Varias		11 (48)	11
Total			50

Fuente: protocolos de autopsias.

monar, en 34 de los 50 casos (68 %) (Fig. 2A). De ellos, en fase exudativa o proliferativa con membrana hialina (Fig. 2B) en 17 (34 %) y en fase más tardía, con fibrosis intersticial, 8 casos (16 %); en nueve (18 %) coincidieron ambas fases. Del total de fallecidos, el DAD en 13 casos (26 %) se consideró como causa de muerte directa; en 10 (20 %) como causa intermedia y en dos (4 %), como contribuyente. La neumonía o bronconeumonía se diagnosticó como complicación de la evolución de cuatro pacientes con COVID-19 como causa básica de muerte. Sin embargo, esta complicación se observó en siete casos, en los que la causa básica de la muerte fue otra diferente a COVID-19. Ocho casos (16 %) con ingreso prolongado (entre 10 d y 28 d) presentaban DAD en fase de fibrosis, es decir con

proliferación fibroblástica en el intersticio y de los espacios alveolares. Al comparar los hallazgos de bronconeumonía en el grupo 1 y el grupo 2, se encontró que existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 3).

El epitelio bronquiolar en cuatro casos (8 %) se evaluó como efecto citopático en relación con la respuesta reactiva con atipia moderada a severa y metaplasia escamosa, en 2 casos (4 %) (Fig. 2C) y formación de pseudopapilas en tres

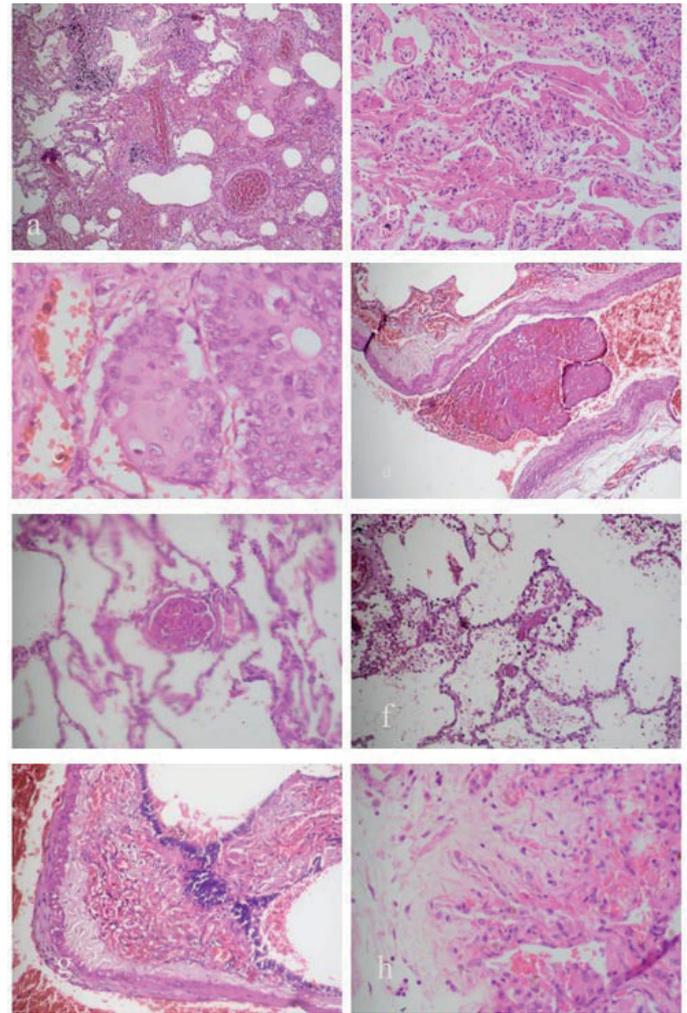


Fig. 2. Microfotografía de cortes histológicos de los hallazgos pulmonares en las necropsias de fallecidos con COVID-19, coloreados con hematoxilina y eosina (HE). A) Foto panorámica de corte histológico de pulmón con DAD con condensación pulmonar y presencia de trombos (HE, 4X). B) Presencia de membranas hialinas ocupando los espacios alveolares y descamación de neumocitos (10X). C) Hiperplasia del epitelio bronquiolar con áreas de metaplasia escamosa (40X). D) Tromboembolismo pulmonar en vaso de mediano calibre (10X). E) Trombo en arteria pulmonar de calibre fino y microtrombos en capilares alveolares (20X). F) Microtrombos en capilares alveolares (20X). g) proliferación capilar de nueva formación en pared bronquiolar (20X). H) Formación de papilas vasculares que crecen hacia el espacio alveolar (40X). *Fuente:* láminas histológicas de las autopsias estudiadas.

(6 %). Las células del epitelio bronquiolar se caracterizaron por estar aumentadas de tamaño, tener núcleos claros vesiculosos ligeramente aumentados de tamaño con nucléolo central alargado o globuloso (no se muestra). Las manifestaciones trombóticas y tromboembólicas se identificaron en 15 casos (30 %). Predominó el trombo embolismo pulmonar en cuatro casos, trombosis de vasos de mediano y pequeño calibre cuatro casos, trombosis múltiple en un caso y microtrombos vasculares en seis (Fig. 2D-F).

Se observaron escasas células gigantes multinucleadas no específicas y megacariocitos en capilares de septos alveolares. No se identificaron inclusiones virales. No obstante, en 11 casos (22 %) se observó hiperplasia del epitelio bronquiolar

en un lado del bronquiolo y en el otro lado, desaparición del mismo lo que sugiere su desprendimiento por parches en proceso similar al que ocurre con los neumocitos que se desprenden de la pared alveolar.

Entre los 50 casos de esta serie en 27 de ellos se diagnostican con COVID-19. De estos 27, se identifican 20 con daño pulmonar agudo; los otros siete, sin daño pulmonar agudo (Tabla 3). En cuatro de 27 casos (8 %) se apreció proliferación vascular con cambios hemangiomasos, en la pared de los septos alveolares en los pacientes que fallecieron por complicaciones cardiovasculares en ambos grupos de estudio (Fig. 2 G y H). En tres casos se identificó crecimiento papilar hacia la luz de los alveolos como ha sido descrito en la literatura ⁽²¹⁾.

Tabla 3. Comparación de los hallazgos de los dos grupos de autopsias consecutivas realizadas en Cuba en abril a junio (grupo 1) y en agosto a septiembre (grupo 2) de 2020, en pacientes con PCR-RT positivo para SARS-CoV-2

Hallazgo histopatológico	Grupo 1 Total (%)	Grupo 2 Total (%)	OR	Intervalo de confianza (IC 95 %)	Valor de P
Daño alveolar difuso	18 (20)	16 (32)	0,87	0,2-2,8	0,931
DAD con hiperplasia epitelio bronquiolar	1 (5,5)	8 (50)	0,01	0,0-0,3	0,003*
Bronconeumonía bilateral	11 (22)	2 (20)	7,21	1,3-37,2	0,010*
Daño múltiple de órgano	7 (14)	1 (20)	7,70	0,8-68,1	0,042*
Microtrombos	3 (20)	4 (8)	0,59	0,1-2,9	0,818
Infarto pulmonar	1 (20)	2 (20)	0,40	0,0-4,7	0,886
Tromboembolismo pulmonar	2 (20)	4 (8)	0,42	0,0-2,5	0,592
Cardioesclerosis	6 (12)	3 (20)	1,90	0,4-8,6	0,321
Lipomatosis miocardio	6 (12)	2 (20)	3,00	0,5-16,6	0,181
Miocarditis intersticial	3 (20)	9 (18)	0,19	0,0-0,8	0,047*
Edema intersticial miocardio	3 (20)	6 (12)	0,35	0,0-1,6	0,315
HEPC agudizado	3 (20)	4 (8)	0,59	0,1-2,9	0,818
HEPC	7 (14)	1 (20)	7,70	0,8-68,1	0,055
Esteatosis hepática	16 (32)	14 (28)	0,93	0,3-2,9	0,862
Focos de necrosis hepática	0	6 (12)	20,42	1,0-385,7	0,006*
Necrosis tubular aguda	11 (22)	4 (8)	3,26	0,8-12,2	0,067*
Nefrosis osmótica	14 (28)	9 (18)	1,67	0,5-5,1	0,269
Hiperplasia linfoide, Bazo	11 (22)	16 (32)	0,30	0,0-0,9	0,079
Depleción linfoide, Bazo	3 (20)	2 (20)	1,31	0,1-8,6	0,577
CID	4 (8)	7 (14)	0,39	0,0-1,5	0,323
CPTH	5 (20)	3 (20)	1,51	0,3-7,1	0,889
ECV	2 (20)	3 (20)	0,53	0,0-3,5	0,850
Tumores	3 (20)	2 (20)	1,31	0,1-8,6	0,577
Daño glomerular/necrosis	4 (8)	3 (20)	1,15	0,2-5,8	0,592

* p ≤ 0,05 DAD: daño alveolar difuso, HPEC: hígado de estasis pasivo crónico, CID: coagulación intravascular diseminada, CPTH: cardiopatía hipertensiva, ECV: enfermedad cerebrovascular. Fuente: protocolos de autopsias.

Los cambios celulares en pulmón se caracterizaron por vacuolización y descamación de células de revestimiento alveolar (Fig. 3A). Las paredes alveolares se hallaban parcialmente desprovistas de neumocitos. Los neumocitos tipo I y tipo II se encontraban en variable estadio de degeneración y mostraron vacuolización del citoplasma o necrosis. Se apreció también hiperplasia en varios estadios y descamación hacia el espacio intra alveolar de los neumocitos tipo II (Fig. 3A). Por IHQ se detectó fuerte presencia de antígenos de SARS-CoV-2 en el citoplasma de neumocitos y en los neumocitos tipo II descamados en los cuatro casos seleccionados para estudios IHQ (Fig. 3B). La hiperplasia epitelial de bronquiolos fue muy evidente en nueve casos con DAD que fallecieron con COVID-19 como causa básica. En el grupo 1 hay ocho casos con DAD, de ellos solo un caso (12,5 %) tenía hiperplasia del epitelio bronquiolar (Fig. 3C, E). En el grupo 2, hay nueve casos con DAD, de ellos 8 (88,8 %)

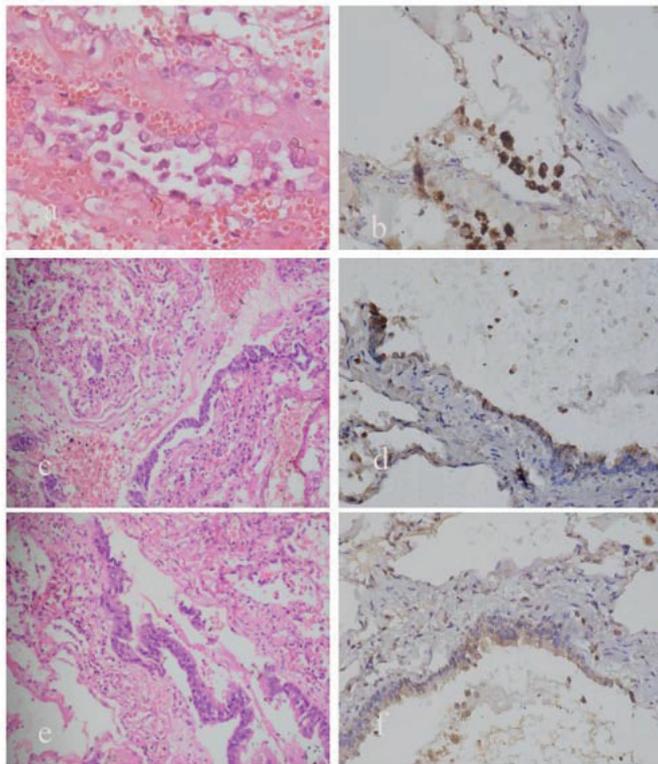


Fig. 3. Microfotografía de cortes histológicos de los hallazgos pulmonares en las necropsias de fallecidos con COVID-19. A) Descamación de neumocitos de la pared alveolar, marcada congestión de capilares de nueva formación (HE, 40X). B) Detección de antígeno de la nucleocápside de SARS-CoV-2 en neumocitos descamados hacia el espacio alveolar (IHQ, 40X). C) Hiperplasia de epitelio bronquiolar (HE, 20X). D) Hiperplasia del epitelio bronquiolar con detección de antígeno viral de la nucleocápside de SARS-CoV-2 y neumocitos I (IHQ, 20X). E) Desprendimiento del epitelio bronquial en amplias áreas mientras en otras se encuentra preservado (HE, 20X). F) Detección del antígeno viral de la nucleocápside de SARS-CoV-2 en el epitelio bronquial (IHQ, 20X). **Fuente:** láminas histológicas de las autopsias estudiadas.

presentaron esta característica (0,0-0,3, IC 95 %, OR = 0,017) $p = 0,0034$ lo que constituye un hallazgo estadísticamente significativo (Tabla 3). No se pudo hallar relación con posibles causas por falta de datos clínicos. No obstante, se detectó la presencia de antígenos de proteínas de la nucleocápside por IHQ en los bloques de tejido estudiados (Fig. 3D, F). No se detectó presencia de antígenos de SARS-CoV-2 en el endotelio vascular en los cortes estudiados.

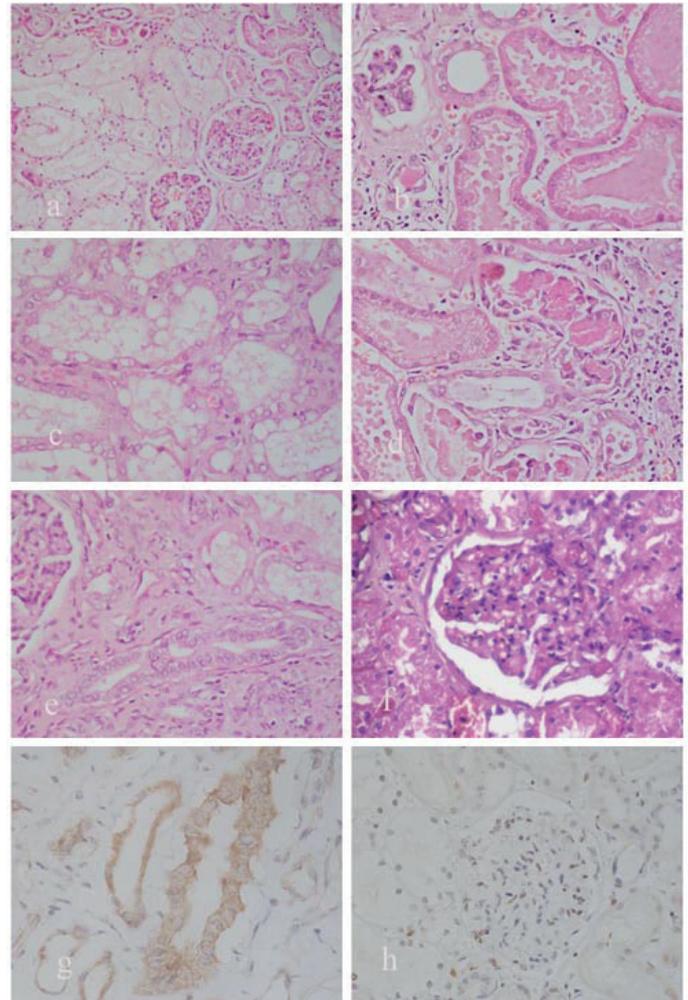


Fig. 4. Microfotografías de cortes histológicos de riñones de fallecidos con COVID-19. A) Área de severa nefrosis osmótica en túbulo proximal. B) Retracción de penacho glomerular, detritus celular en luz de túbulo, vacuolización de epitelio tubular, necrosis de células del epitelio tubular. C) Vacuolización, pérdida de núcleos y necrosis del epitelio tubular. D) Cilindro pigmentado dentro de túbulo renal; necrosis y pérdida de núcleos del epitelio tubular, moderado infiltrado inflamatorio crónico en el intersticio renal. E) Proliferación del epitelio tubular en algunos túbulo. F) Microtrombos en capilares glomerulares. G) Detección de antígeno de la nucleocápside de SARS-CoV-2 en epitelio hiperplástico. H) Detección de antígeno de la nucleocápside de SARS-CoV-2 en células no identificadas del mesangio glomerular. **Fuente:** láminas histológicas de autopsias estudiadas.

Se observó daño renal agudo en forma de necrosis tubular y nefrosis osmótica en 38 casos (76 %) (Fig. 4A) sin que se hallaran diferencias estadísticamente significativas al comparar los casos en los dos grupos (Tabla 3). Se hallaron otras formas de lesión epitelial como la descamación celular o nuclear hacia la luz tubular, vacuolización y aplanamiento del citoplasma, presencia de cilindros en cuatro casos (8 %) que correspondieron con cilindros proteicos globulares, detritus celular y biliares (Fig. 4B-D). En aislados túbulos se apreció la proliferación celular tubular con características similares a las descritas en el epitelio bronquiolar (Fig. 4E). Se destaca que en siete de 50 casos (14 %) se observaron microtrombos (Fig. 4F) y necrosis parcial de los penachos glomerulares. La congestión visceral generalizada se manifestó histológicamente con marcada congestión vascular de capilares periglomerulares y vasos de la médula renal. Como manifestación visceral de las comorbilidades en los riñones se halló nefroangioesclerosis benigna, glomeruloesclerosis nodular del diabético y colapso glomerular.

Se detectó presencia de antígenos de la nucleocápside de SARS-CoV-2 en los *tubuli* distales de todos los casos estudiados por IHQ (Fig. 4G). En el mesangio glomerular se observaron algunas células no identificadas que reaccionaron positivamente con dicha técnica (Fig. 4H).

No se encontraron cambios histológicos significativos en el miocardio excepto ligero infiltrado inflamatorio crónico mononuclear intersticial en 12 casos (24 %) y ligero a moderado edema intersticial en 9 casos (18 %) (Fig. 5A, B); 2 casos (4 %) con infarto agudo de miocardio y con isquemia de miocardio en 3 (6 %).

Un caso tuvo amiloidosis primaria del miocardio como causante de la muerte. Se hallaron ocho casos con infiltración grasa del miocardio del anciano, pero en uno solo fue considerado como causa de muerte. Entre los fallecidos del grupo 1 se halló miocarditis intersticial en tres casos (6 %) contra nueve (18 %) del grupo 2 (0,0-0,8 IC 95 %, OR = 0,19) $p = 0,047$ y consistió en un hallazgo estadísticamente significativo. No tuvo igual significación estadística el edema intersticial del miocardio entre los grupos 1 y 2 (Tabla 3).

En el hígado se observó de moderada a severa esteatosis hepática microvesicular en 30 de 50 casos (60 %). También fue frecuente el hígado de estasis pasivo crónico agudizado con necrosis aguda hemorrágica de hepatocitos peri vena centro lobulillar en 7 casos de 50 (14 %) (Fig. 5C). Se identificó ligera infiltración mononuclear aislada en lobulillos hepático de tres casos que puede estar relacionada con la infección viral o isquemia (Fig. 5D). La necrosis focal de hepatocitos solamente se observó en seis casos del Grupo 2: 0 (0 %) vs. 6 (12 %), (1,0-385,7 IC 95 %); OR = 20,42, $p = 0,006$ lo que consistió un hallazgo estadísticamente significativo.

Se observó esplenitis linfóide reactiva en 27 casos (54 %) e hipoplasia linfóide del bazo en cinco casos de 50 (10 %). En ocho casos (16 %) se observó congestión de la pulpa roja esplénica como manifestación de los trastornos hemodinámicos previos a la muerte. Una paciente padecía de leucemia mieloide aguda infiltrante con diferenciación eosinófila.

Se realizó el estudio del encéfalo en 3 casos. Histológicamente se encontró edema cerebral moderado, gliosis perineuronal marcada; ligera a moderada cantidad de eritrocitos extravasados hacia el espacio perivascular con aparente integridad de los vasos sanguíneos, en uno de ellos. Los otros dos casos presentaron atrofia encefálica asociado a edema e infarto hemorrágico en evolución, respectivamente.

El daño múltiple de órganos se diagnosticó más frecuentemente entre los casos del grupo 1: siete casos (14 %) *versus* el grupo 2 con uno (2 %), (0,8-68,1 IC 95 %), OR = 7,70, $P = 0,042$ con diferencia estadísticamente significativa (Tabla 2).

Ningún participante en los procedimientos de las AMI se enfermó. Todos usaron los medios de protección y la manipulación cuidadosa de las vísceras como se estableció.

DISCUSIÓN

Este estudio evalúa el espectro de los hallazgos anatomopatológicos en 50 fallecidos con RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, cuyo deceso ocurrió en el período analizado. En ese momento, las 50 AMI correspondieron a 40 % de los falle-

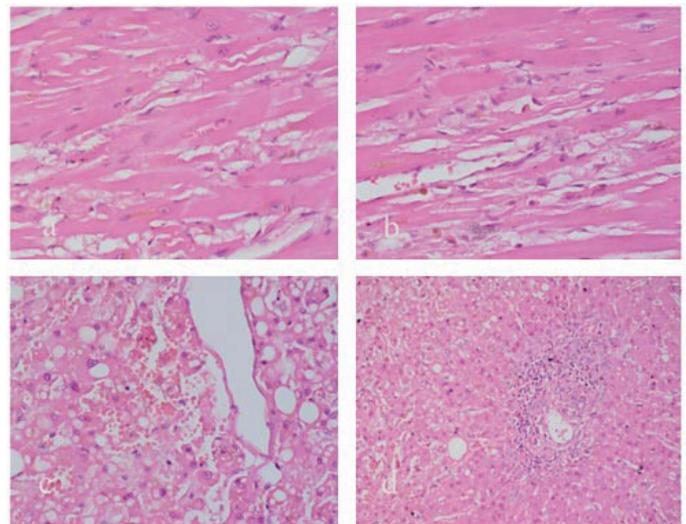


Fig. 5. Microfotografías de corazón e hígado de fallecidos con COVID-19 coloreadas con HE. A) Moderado edema intersticial del miocardio (20X). B) Moderado edema intersticial del miocardio, miocitolisis aislada y ligero infiltrado inflamatorio intersticial de células mononucleares (20X). C) Necrosis de células hepáticas peri vena centro lobulillar por congestión pasiva crónica agudizada (40X). D) Focos de necrosis de hepatocitos en el lobulillo hepático (10X). **Fuente:** láminas histológicas de las autopsias estudiadas.

cidos ocurridos en la fecha analizada lo que se puede considerar un alto índice de autopsias en comparación con lo que se reporta a nivel mundial ⁽²²⁻²⁴⁾. Por otra parte, existen pocos reportes publicados con mayor cantidad de autopsias de casos infectados que desarrollan COVID-19 pues la gran mayoría son resultado de meta análisis de la literatura publicada ^(12, 16, 17, 25, 26). El presente trabajo involucra una serie con la segunda mayor cantidad de fallecidos con SARS-CoV-2 de los reportados en la literatura hasta la fecha ^(12, 25, 27-29).

Las comorbilidades reportadas de cada paciente en la información clínica recibida fueron muy parecidas en tipo y cantidades a lo reportado por otros autores en sus estudios y metanálisis realizados ^(7, 30).

Las muestras obtenidas por punción o *Tru-cut* ya sea a ciegas o guiado por ultrasonidos o tomografía, con la intención de disminuir la infección por la manipulación de las vísceras como ha sido preconizado por varios autores, no resultan en material con suficiente calidad para el diagnóstico ⁽³¹⁾. La calidad y cantidad del material obtenido a través de las AMI fue indiscutible puesto que fueron representativas de las lesiones que se observaron a simple vista tal y como Zhang *et al.* ⁽³²⁾ describen. No obstante, la AMI tiene deficiencias puesto que se pierde mucha información valiosa para la interpretación integral del cuadro clínico del paciente y de los hallazgos de autopsia entre los que se destacan el peso, dimensiones, aspecto macroscópico y de su superficie de corte de las vísceras sólidas, la relación de los órganos entre sí y la descripción de los vasos sanguíneos y el contenido de las vísceras huecas ^(3, 15, 25). Por otro lado, ha sido la solución para obtener material de autopsia de buena calidad con suficiente bioseguridad para los manipuladores. La autopsia completa sigue siendo un instrumento insustituible para el estudio de los fallecidos ^(22, 24).

La caracterización del daño morfológico causado por SARS-CoV-2 en los pulmones ha sido todo un reto para los patólogos puesto que las alteraciones observadas son heterogéneas. Pueden estar asociadas a las comorbilidades, pero, al mismo tiempo, se hace patente que existe daño alveolar difuso (edema de permeabilidad pulmonar) el cual tiene un carácter inespecífico como ha sido reportado en la literatura, que se puede asociar a severa congestión vascular ^(16, 17, 33-35). De ahí que el espectro de alteraciones morfológicas relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 no difiera de los hallazgos observados en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por variados procesos patológicos ⁽³⁶⁾. Entre ellos, es frecuente verlo casos con quemaduras extensas, intubaciones prolongadas por más de 10 días con aplicación mantenida de oxígeno, estatus post operatorios prolongados, isquemia cardiovascular, insuficiencia renal crónica, urémicos

en tratamiento dialítico, cirugías prolongadas y no puede saberse con certeza si los cambios pulmonares corresponde a dicha respuesta inmunológica exagerada o si pueden estar causadas directamente por el SARS-CoV-2 ^(16, 37). Los hallazgos descritos en la COVID-19 sugieren cierta relación con el tiempo de evolución de cada caso, el uso de oxígeno y la presencia de otras lesiones histológicas, incluida la bronconeumonía o infartos pulmonares ^(34, 38, 39).

Los hallazgos tampoco difieren de los cambios que se observan en casos con sepsis de otra etiología, viral o no, incluyendo SARS-CoV o MERS ^(15-17, 40). En otras variantes de coronavirus que infectan al hombre, el pulmón es el órgano más afectado (SARS-CoV, y MERS). Sin embargo, el comienzo temprano de los cambios morfológicos y la asociación de las formas tempranas con las descritas en la fase tardía, superponiéndose entre sí, han sido más característicos de la infección por SARS-CoV-2 / COVID-19 ⁽¹⁶⁾. En casos con COVID-19 estos hallazgos podrían explicar por qué los pulmones en etapa temprana fueran funcionales y que en cuestión de pocos días, el tejido pulmonar fuera más denso y menos funcional como se detecta ya en los pacientes que han evolucionado rápidamente ^(41, 42).

Se ha reportado que al menos tres patrones pulmonares mayores se pueden identificar en las autopsias de pacientes con COVID-19. Ellos son DAD, los agregados intravasculares de fibrina o plaquetas y la congestión vascular con cambios hemangiomatoides ^(25, 41, 42). No obstante, los autores refieren que en una cohorte de estudio un grupo de casos no presenta DAD y por lo tanto la causa de muerte debe estar relacionada de alguna forma con la COVID-19, pero ello necesita ser corroborado. Entre los casos de esta serie se identificaron 20 casos de 27 con COVID-19 con daño pulmonar agudo y siete casos de 27 con COVID-19 sin daño pulmonar agudo, pero con severa congestión pulmonar y formación de nuevos vasos en los tabiques alveolares (Fig. 2H, G) (Tabla 2). Los demás pacientes de la serie presentaron otras causas de muerte diferentes. En esta serie se identificaron cuatro pacientes cardiopatas que presentaron marcada congestión vascular pulmonar y los cambios que han sido denominados congestión vascular hemangiomatosa por otros autores ^(25, 42).

En los casos con COVID-19, al microscopio de luz no se evidencian inclusiones virales ni citoplásmicas, como suele suceder en otras enfermedades pulmonares de origen viral y la respuesta tisular observada es muy similar a la causada por *Pneumocystis jirovecii* infección que pudiera estar presente en los pacientes graves con estadía en las salas de terapia e intubados ^(43, 44). De hecho, la descamación de neumocitos y la formación membrana hialina se describen frecuentemente en el síndrome de distrés respiratorio del adulto de diferentes etiologías especialmente en sus etapas tempranas ^(15, 16, 45).

Con el empleo de la IHQ se detectó la presencia de antígeno viral en numerosas células en el pulmón. Fue positiva en el epitelio con cambios citopáticos, hiperplasia y atipia del epitelio bronquiolar. Con el método empleado no se pudo detectar presencia de antígenos virales en células endoteliales⁽³⁵⁾. Probablemente, en caso que no se haya diagnosticado en vida la infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, la detección del antígeno en los pulmones aplicando la técnica de IHQ permitirá sugerir que el paciente sufría infección por SARS-CoV-2⁽²⁹⁾. Desde el punto de vista del patólogo, la detección por IHQ de SARS-CoV-2 en los tejidos es la mejor manera de asociar la etiología con los cambios morfológicos.

Resultó llamativa la similitud de las alteraciones celulares observadas en los pulmones de humanos con SARS-CoV-2 y las descritas en la infección experimental de mucosa intestinal de terneros con cepas de coronavirus LY-138 que no infectan a los humanos^(16, 46). Específicamente en cuanto la formación de sincitios celulares, el efecto citopático observado, el aumento de tamaño celular y la presencia de núcleos grandes claros vesiculosos con nucléolo prominente alargado o redondo. En ocasiones, en ambos casos se observan algunas células atípicas⁽⁴⁶⁾. Estos hallazgos pudieran indicar un tipo de respuesta genérica probablemente característica de los coronavirus en tejidos lo cual se debe investigar más intencionadamente. Las escasas células gigantes multinucleadas halladas mostraron un aspecto inespecífico y su significación no ha sido esclarecida aún.

En la serie que se presenta, la bronconeumonía bacteriana aparece como causa directa de muerte en 11 de los primeros 27 casos estudiados, todos del grupo 1, con diferencia significativa entre ambos grupos (Tabla 3). Estos datos sugieren que con el de cursar del tiempo, los médicos de asistencia fueron conociendo mejor la enfermedad y pudieron ser más exitosos en el tratamiento de los casos, evitar las infecciones nosocomiales y complicaciones. Otra diferencia significativa entre los grupos se observó en el diagnóstico de necrosis focal de hepatocitos que ocurrió en fallecidos del grupo 2 solamente. También en el grupo 2 hubo más casos con miocarditis intersticial y necrosis tubular aguda que los que se diagnosticaron en el grupo 1 y no se halló explicación para ello. Quizás con mayor información de la evolución final de los pacientes, los medicamentos utilizados, el control metabólico de cada caso se pudiera sacar alguna conclusión sobre ello.

Los hallazgos en hígado y corazón parecen corresponder con alteraciones secundarias a la infección o relacionadas con las enfermedades de base y la edad de los pacientes así como manifestación de trastornos hemodinámicos previos al deceso vinculado con la comorbilidad presentada tal y como reportan varios autores^(35, 47, 48). No obstante, otros autores re-

portan que los hallazgos de autopsia apoyan el concepto de que la patogenia de la forma severa de COVID-19 involucra muchos órganos afectados con el SARS-CoV-2 provocando fallo múltiple de órganos como resultado del estado de hipercoagulabilidad de los pacientes y tormenta de citocinas^(11, 49, 50). Sin embargo, otros investigadores consideran que la afectación múltiple de órganos se debe más al efecto de la infección del lecho de células endoteliales del organismo, que es rico en receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (siglas del inglés, **angiotensin converting enzyme 2**, ACE-2), y que explicaría la amplia afectación de órganos donde no se detectan los virus por métodos moleculares, pero explicaría el estado de procoagulabilidad de los pacientes^(7, 20, 35, 51, 52).

El daño vascular difuso estaría en consonancia con el diagnóstico del edema de permeabilidad que se observa en los tabiques alveolares, la salida de proteínas hacia los alveolos en forma de edema, la fibrina y la formación de membranas hialinas. La presencia de fibrina en procesos inflamatorios agudos en fase de organización puede confundir el diagnóstico de DAD. No obstante, las membranas hialinas se encuentran distribuidas más difusamente en el DAD lo cual puede ser identificado adecuadamente cuando se estudian fragmentos de tejido de varios lóbulos pulmonares⁽⁴⁸⁾.

En la serie que se presenta, se encontraron 15 casos (30 %) con manifestaciones trombóticas que fluctuaron desde trombosis de vasos gruesos hasta microtrombos localizados en un órgano o en varios, tromboembolismo pulmonar con o sin infarto y coagulación intravascular diseminada^(9, 16).

La aplicación de técnicas de IHQ puede contribuir a precisar la especificidad de las alteraciones observadas y la confirmación de la enfermedad COVID-19. No obstante, no se reporta⁽⁵³⁾, ni se detectó en este trabajo, presencia de antígenos antinucleocápside de SARS-CoV-2 en células endoteliales de vasos sanguíneos donde se supone que el virus esté actuando directamente por la elevada presencia de receptores ACE2. Por la gran heterogeneidad del daño de órganos y la marcada ausencia de actividad viral específica que se observa en la COVID-19 es necesario investigar más en la fisiopatología y patogenia de la enfermedad, lograr una mayor aproximación a lo que verdaderamente provoca todas las lesiones y alteraciones funcionales. De esta forma poder mejorar disminuir la morbimortalidad de esta pandemia.

La autopsia, aun en su modalidad mínimamente invasiva y sujeta a protocolos de bioseguridad, constituye un método muy útil y practicable para el estudio y diagnóstico de COVID-19. Los hallazgos de la observación de un órgano aislado o de una sola estructura pueden resultar inespecíficos pero el estudio de varios órganos vitales y de todas las alteraciones histológicas que se producen permiten llegar a

Conclusiones que fuertemente sugieren la enfermedad. La COVID-19 como toda enfermedad infecciosa sistémica puede producir daño en múltiples órganos y tejidos vitales, pero es en el pulmón donde se producen los mayores cambios que pueden llevar al fallo múltiple de órganos o ellos, mismos ser la causa básica de muerte. Sin embargo, otros hallazgos importantes pueden estar directamente vinculadas al tratamiento médico como pudiera ser la hiperplasia del epitelio bronquiolar por el uso del oxígeno, otros hallazgos pueden deberse a la acción del virus o de otras enfermedades infecciosas sobreañadidas. Algunas observaciones morfológicas importantes, imprevistas, como las diferencias observadas entre los grupos 1 y 2, pudieran estar relacionadas con reacciones adversas a los medicamentos utilizados (azitromicina, cloroquina, lopinavir, ritonavir) pues varios de ellos se relacionan con daño hepático, cardíaco y renal. Lo mismo puede decirse de los cambios metabólicos asociados al cuadro severo de la enfermedad como por ejemplo, los niveles elevados de los ácidos biliares en el suero que habría que estudiar en futuro cercano.

Conclusiones

Sin duda alguna, el que esta serie consecutiva de autopsias represente 40% de los fallecidos con COVID-19 en Cuba le da fortaleza al estudio. Desde hace décadas se realizan pocas autopsias a nivel mundial y muchas publicaciones de autopsias COVID-19 corresponden a metanálisis de pequeños grupos de casos estudiados por esta vía. Otra fortaleza que tiene este estudio es que se basa en la revisión de los casos por un grupo reducido de expertos lo que evita la heterogeneidad en los reportes diagnósticos emitidos.

La COVID-19 es una enfermedad relativamente reciente y poco conocida, con limitada información publicada pero van aumentando paulatinamente las de los hallazgos histopatológicos de la enfermedad. Es probable que una vez que se publique este artículo aparezcan nuevos conocimientos que no fueron contemplados o analizados en él.

Limitaciones

Los estudios de mortalidad tienen serias limitaciones por ser estudios retrospectivos, con grandes sesgos en los datos, con diseño transversal, descriptivo, en el que no se manejan todas las variables. No obstante a ello, son muy útiles porque generan nuevas hipótesis y permite diseñar estudios con mayor potencia.

Las mayores limitaciones de este trabajo radicarán además, en que no se realizaron autopsias completas con la que su pudo haber investigado más profundamente todos los órganos, sus contenidos, pesos, y relaciones entre sí fuente de valiosa información. Solo se estudiaron porciones de algunos

órganos y no con todas las muestras que usualmente se toman para estudios morfológicos.

Otra limitación radicó en que importante información clínica como los resultados de laboratorio, hallazgos radiológicos e imagenológicos y tratamientos aplicados no fueron reportados consistentemente y no estuvieron disponibles para el análisis de todos los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carpenito L, D'Ercole M, Porta F, Di Blasia E, Doib P, Redolfi Fagarab G, et al. The autopsy at the time of SARS-CoV-2: Protocol and lessons. *Ann Diagn Pathol* 2020;48:151562 <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020>
2. Buja LM, Barth RF, Krueger GR, Brodsky SV, Hunter RL. The importance of the autopsy in Medicine: perspectives of pathology colleagues. *Acad Pathol* 2019;6:doi:10.1177/2374289519834041.
3. Schwartz DA, Herman CJ. The importance of the autopsy in emerging and reemerging infectious diseases *Clin Infect Dis* 1996;23:248-54. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.2.248>.
4. Wittekind C, Gradistanac T. Post-Mortem Examination as a Quality Improvement Instrument. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:653-8. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0653.
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
6. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1:doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006).
7. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020;9:1417. doi:10.3390/jcm9051417.
8. 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;8:420-22. [https://doi.org/10.1016/S2213-600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-600(20)30076-X).
9. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; 26:1017-32. DOI:10.38/s41591-020-0968-3.
10. Beigee FS, Toutkaboni MP, Khalili N, Nadj SA, Dorudinia A, Mitra R, et al. Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19 patients. *Pathol - Res Practice* 2020;216: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153228>.
11. 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.
12. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*. 2020;<https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>.

13. Hirschbühl K, Schaller T, Kling E, Märkl B, Claus R. Autopsy of patients with COVID-19: A balance of fear and curiosity. *Pathol - Res Pract* 2020;216: :153039. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020>.
14. Li L, Gu J, Shi X, Gong E, Li X, Shao H, et al. Biosafety level 3 laboratory for autopsies of patients with severe acute respiratory syndrome: principles, practices, and prospects. *Clin Infect Dis* 2005;41:815-82110. doi:1086/432720.
15. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020; DOI: 101093/AJCP/AQAA062. 2020.
16. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi PMD, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. medRxiv preprint 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>.
17. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, et al. A review of the main histopathological findings in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Human Pathology*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.023>.
18. Metahi GH, Moafi M, Mirbehbahani SH, Fotouhi F, Toreyhi H, Ezi S, et al. Chronic administration of methylphenidate did not affect memory and GDNF levels but increase astrogliosis in adult male rat's hippocampus. *J Chem Neuroanat*. 2020;108: doi.org/10.1016/j.chemneu.2020.101818:101818.
19. Elias JM. *Immunohistopathology - A practical approach to Diagnosis*. 2nd Edition ed: Amer Soc Clin Pathol Press; 2003. p.
20. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection *Eur J Int Med*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>.
21. 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;383:120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
22. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time. *JAMA*. 2003;289:2849-56.
23. Turnbull A, Osborn M, Nicholas N. Hospital autopsy: endangered or extinct? *J Clin Pathol*. 2015;68:601-4.
24. van den Tweel JG, C. W. The medical autopsy as quality assurance tool in clinical medicine: dreams and realities. *Virchows Arch*. 2016;468:75-81.
25. De 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;154:748-60. DOI: 10.1093/AJCP/AQAA156.
26. 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 Int Med*. 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
27. 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; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2).
28. Hammoud H, Bendari A, Bendari T, Bougmiza I. Histopathological findings in COVID-19 cases: A Systematic Review. medRxiv. 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.10.11.20210849>.
29. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Hu W, Yue H, Wang Y, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Int Med*. 2020;doi:10.7326/M20-0533.
30. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Travel Med Infect Dis [Internet]*. 2020; 37:10.1016/j.tmaid.2020.101825.
31. Monteiro RAA, Duarte-Neto AN, Johnsson J, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Theodoro JF, et al. Ultrasound-guided minimally invasive autopsy as a tool for rapid post-mortem diagnosis in the 2018 Sao Paulo yellow fever epidemic: correlation with conventional autopsy *Clinics*. 2020;75 Sao Paulo Epub May 29 <https://dx.doi.org/10.661/clinics/2020/e1972>.
32. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>. 2020.
33. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HK, 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* doi:107326/M20-2566. 2020.
34. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020;77(2):198-209. doi.org/10.1111/his.14134.
35. 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. *Critical Care*. 2020;24:495. doi.org/10.1186/s13054-020-03218-5.
36. Xie P, Ma W, Tang H, Liu D. Severe COVID-19: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. *Front Public Health* 8:189 doi: 103389/fpubh202000189. 2020.
37. Collange O, Tacquard C, Delabranche X, Leonard-Lorant I, Ohana M, Onea M, et al. Coronavirus Disease 2019: Associated Multiple Organ Damage. *OFID*. 2020;doi:10.1093/ofid/ofaa249.
38. Flikweert AW, Grootenboers MJJH, Yick DCY, Du Mée AWF, Van der Meer NJM, Rettig TCD, et al. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *Journal of Critical Care*. 2020;59:149-55. doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.002.
39. Witschi H. Responses of the Lung to Toxic Injury. *Environ Health Persp*. 1990;85:5-13.
40. Yao XH, He ZC, Li TY, Zhang HR, Wang Y, Mou H, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Research*. 2020;30:541-3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0318-5>.
41. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Preprints (wwwpreprintsorg) 2020.
42. 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;33:2128-38; <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>.

43. Alanio A, Dellièrre S, Voicu S, Bretagne S, Mégarbane B. The presence of *Pneumocystis jirovecii* in critically ill patients with COVID-19. *J Inf Dis* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10034>. 2020.
44. Rubiano C, A. T, Sellers SA, Bramson B, Eron J, Parr JB. *Pneumocystis* and SARS-CoV-2 Co-infection: A Case Report and Review of an Emerging Diagnostic Dilemma. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:<https://doi.org/10.1093/ofid/0faa633>.
45. Rigamonti E, Salera D, Gheorghiu AC, Fratila C, Gianella P. The many faces of interstitial pneumonia: a case of presumed SARS-CoV-2 infection. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20312; doi:10.4414/sm.w.2020.
46. Doughri AM, Storz J. Light and Ultrastructural Pathologic Changes in Intestinal Coronavirus Infection of Newborn Calves. *Zbl Vet Med B*. 1977;24:367-85.
47. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari, van derWa AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Europ Heart J* 2020;41:3827-35; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa727
48. Shanmugam C, Mohammed AR, Ravuri S, Luthra V, Rajagopal N, Karre S. COVID-2019 – A comprehensive pathology insight. *Pathol - Res Practice*. 2020;216:153222; doi.org/10.1016/j.prp.2020.
49. Benedetti C, Waldman W, Zaza G, Riella LV, Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med*. 2020;7:423; doi: 10.3389/fmed.2020.00423.
50. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(8):100618; <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020>.
51. Pons S, Fodil S, Azoula E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care* 2020;24:353; doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7.
52. 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;395:1417-8; doi.org/10.016/S0140-6736(20)30917-X.
53. Schaefer IA, 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;33:2104-14; doi.org/10.1038/s41379-020-0595-z.

Recibido: 07/03/2021
Aprobado: 06/05/2021

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a especialistas, licenciados, técnicos, asistentes y a todas las personas que colaboraron para realizar el presente estudio.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

Contribución de autoría

1. Conceptualización: Virginia Capó de Paz, Israel Borrajero Martínez, Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Yaxsier de Armas Rodríguez, Carlos Domínguez Álvarez.
2. Curación de datos: Virginia Capó de Paz, Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Yaxsier de Armas Rodríguez.
3. Análisis formal: Virginia Capó de Paz, Israel Borrajero Martínez, Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Yaxsier de Armas Rodríguez, Carlos Domínguez Álvarez.
4. Adquisición de fondos: -
5. Investigación: Virginia Capó de Paz, Israel Borrajero Martínez, Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Yaxsier de Armas Rodríguez, Carlos Domínguez Álvarez.
6. Metodología: Virginia Capó de Paz, Israel Borrajero Martínez, Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Yaxsier de Armas Rodríguez, Carlos Domínguez Álvarez.
7. Administrador del proyecto: -
8. Recursos: -
9. *Software*: -
10. Supervisión: -
11. Validación: -
12. Visualización: Virginia Capó de Paz
13. Redacción del borrador / original: Virginia Capó de Paz, Yaxsier de Armas Rodríguez.
14. Redacción: Revisión / Edición: Virginia Capó de Paz, Israel Borrajero Martínez, Teresita Montero González, José Hurtado de Mendoza Amat, Yaxsier de Armas Rodríguez, Carlos Domínguez Álvarez.

Financiación

No hubo financiación.

Cómo citar este artículo

Capó de Paz V, Borrajero Martínez I, Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, de Armas Rodríguez Y, Domínguez Álvarez C. Hallazgos de autopsias de 50 fallecidos con SARS-CoV-2 en Cuba entre abril y septiembre de 2020. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2021 [citado en día, mes, año]; 11(2):e994. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/994>

