

FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD
BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
JURISDICCIÓN SANITARIA NÚMERO 5
HOSPITAL GENERAL DE CHOLULA

«ALTERACIONES HISTOLÓGICAS HEPÁTICAS
Y PULMONARES EN PACIENTES CON SARS-COV-2»

BUAP

Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en:

Cirugía General

Presenta:

Dr. Ismael Ramírez Alcántara

Matricula 218650322



**Secretaría
de Salud**
Gobierno de Puebla

Directora de tesis:

D. en C. Elena Soto Vega

Asesora de Tesis:

Dra. Georgina Loyola Rodríguez

Puebla de Zaragoza, Puebla, México. Enero de 2022.

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS	III
ÍNDICE	IV
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	3
3.1.1. Coronavirus	3
3.1.2. Transmisión	5
3.1.3. Patogenia.....	6
3.1.4. Afectación pulmonar	8
3.1.5. Daño multiorgánico	10
3.1.5. Diagnóstico.....	12
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	14
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
5. JUSTIFICACIÓN	19
6. OBJETIVOS	20
6.1. OBJETIVO GENERAL	20
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
7.1. TIPO DE ESTUDIO	21
7.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	21
7.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL.....	21
7.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO	21

7.5. Marco muestral.....	22
7.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN	22
7.6.1. Criterios de inclusión	22
7.6.2. Criterios de exclusión	22
7.6.3. Criterios de eliminación	22
7.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.....	22
7.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
7.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	23
7.10. PROCEDIMIENTOS.....	27
7.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
9. RESULTADOS.....	30
10. DISCUSIÓN.....	46
11. CONCLUSIONES.....	50
12. REFERENCIAS	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Células alveolares humanas de tipo II infectadas con SARS-CoV.....	7
Figura 2. Cortes histológicos de pulmón con diferentes alteraciones celulares.	8
Figura 3. Diversos cortes histológicos hepáticos.....	16
Figura 4. Histología vascular en pacientes infectados por SARS-CoV-2.....	17
Figura 5. Distribución porcentual de los pacientes del estudio dependiendo del sexo.....	30
Figura 6. Porcentaje de pacientes por grupo de edad.....	31
Figura 7. Comorbilidades observadas en los pacientes.....	33
Figura 8. Manifestaciones clínicas de la COVID-19 observadas en los pacientes.	34
Figura 9. Complicaciones derivadas de la COVID-19 observadas en los pacientes.	35
Figura 10. Manejo respiratorio en los pacientes.....	36
Figura 11. Fármacos empleados para el tratamiento de los pacientes.....	37
Figura 12. Antibióticos administrados a los pacientes para el tratamiento de la COVID-19.....	38
Figura 13. Hallazgos radiológicos en las radiografías de tórax de los pacientes.	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de gravedad clínica en pacientes con SARS-CoV-2.....	5
Tabla 2. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad de los pacientes dependiendo del sexo.....	30
Tabla 3. Medidas de tendencia central y de dispersión de los días transcurridos desde el inicio de los síntomas a la confirmación de la enfermedad, la muerte y los días de estancia hospitalaria.....	31
Tabla 4. Medidas de tendencia central y de dispersión del tiempo de ventilación mecánica en los pacientes.....	36
Tabla 5. Hallazgos patológicos pulmonares encontrados en los pacientes.....	39
Tabla 6. Hallazgos patológicos hepáticos encontrados en los pacientes.....	40

Tabla 7. Resultados de algunos componentes de la citometría hemática de los pacientes.....	41
Tabla 8. Resultados de exámenes de laboratorio de los pacientes.....	42
Tabla 9. Parámetros ventilatorios de los pacientes con ventilación mecánica.	43
Tabla 10. Pruebas de concordancia para el daño observado en las biopsias y complicaciones de la COVID-19.....	44
Tabla 11. Pruebas de concordancia para el daño observado en la radiografías y complicaciones de la COVID-19.....	44
Tabla 12. Pruebas de concordancia entre los daños observados en las biopsias pulmonares y los hallazgos radiológicos de los pacientes con COVID-19.....	45

1. RESUMEN

Introducción: la pandemia de COVID-19 es el principal problema de salud pública actual a nivel mundial. La infección por SARS-CoV-2 provoca daños sistémicos, principalmente pulmonares, aunque se han reportado frecuentemente alteraciones en las enzimas hepáticas durante el curso de la enfermedad. A pesar de esto, los hallazgos histológicos *postmortem* en estos órganos son escasos y su correlación clínica no ha sido analizada de forma sistematizada.

Objetivo: describir y analizar los cambios histológicos en pulmón e hígado de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Material y métodos: se realizó un estudio transversal, observacional y retrospectivo, sobre una muestra de pacientes fallecidos por SARS-CoV-2 y que tuvieron una evaluación histopatológica *postmortem*. Se recabaron datos como edad, sexo, tiempo entre la aparición de los síntomas y la hospitalización, la confirmación o la muerte, comorbilidades, complicaciones y manejo hospitalario, los hallazgos patológicos y radiológicos pulmonares y hepáticos. Con estos, se ejecutó un análisis descriptivo y se realizaron pruebas de concordancia con Kappa de Cohen. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados: se obtuvo la información de 34 pacientes, 23 hombres y 11 mujeres, con una media de edad de 52.7 ± 8.5 años. El tiempo entre el inicio de los síntomas y la muerte fue 11 días. Las tres comorbilidades más frecuentes fueron: la obesidad, la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2. Los principales síntomas fueron: tos, cefalea y mialgias o artralgias. En pulmón se observó daño alveolar difuso, congestión vascular, membrana hialina, presencia de neutrófilos o linfocitos, células gigantes, daño celular, desprendimiento celular, fibrina intersticial y trombosis de neumocitos; mientras que en hígado se encontró dilatación sinusoidal, esteatosis macrovesicular, glucogenización nuclear, linfocitos periportales, fibrosis, infiltrados lobulares y necrosis centrolobular. Los resultados de las pruebas con Kappa de Cohen no arrojaron concordancias arriba de $\kappa > 0.20$ ($p > 0.05$).

Conclusión: los hallazgos patológicos, especialmente los identificados en pulmón, guardaron una estrecha relación con la presentación clínica de la enfermedad; sin embargo, no se encontraron concordancias aceptables.

2. INTRODUCCIÓN

A medida que evoluciona la pandemia mundial de la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), la cual es producida por el virus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) (1), es importante comprender la fisiopatología y los mecanismos de la enfermedad y progresión (2).

La rápida transmisión de la enfermedad y el aumento de la presión en los sistemas sanitarios ha llevado a la adopción de medidas de emergencia que han provocado considerables trastornos sociales y económicos (3).

La pandemia representa un importante desafío, especialmente para los países de ingresos bajos y medianos, como México (4). Se espera que el costo de la vigilancia epidemiológica, de la prevención y el control de infecciones, el flujo repentino y la necesidad de mejorar la limitada capacidad de cuidados críticos para tratar a los pacientes con COVID-19 y la implementación de intervenciones no médicas, como medidas de distanciamiento social, acentúen significativamente los recursos financieros limitados de estos países (5).

Los datos clínicos y de laboratorio sobre COVID-19 han identificado que los pulmones y el hígado se encuentran dentro de los principales órganos involucrados durante la infección por el nuevo coronavirus (6). Sin embargo, solo se dispone de una cantidad limitada de datos sobre los cambios patológicos en pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Conocer las alteraciones patológicas subyacentes en los órganos antes mencionados podría llevarnos a un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y ser de importancia en el manejo clínico.

El presente estudio tiene como objetivo describir y analizar los cambios histológicos *postmortem* en pulmón e hígado de pacientes con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital General de Cholula.

3. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES

En diciembre del 2019, se produjo una serie de casos de pacientes que presentaban una enfermedad respiratoria atípica aguda en Wuhan, China. Esto se extendió rápidamente desde Wuhan a otras áreas. Se descubrió que se trataba de un nuevo coronavirus, el cual fue nombrado como (SARS CoV-2, 2019-nCoV) y a la enfermedad se le llamo síndrome respiratorio agudo grave coronavirus-2, debido a su alta homología (80 % con el SARS-CoV, que causó el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y alta mortalidad durante 2002-2003. Se consideró que el brote se inició originalmente a través de una transmisión zoonótica asociada con el mercado de mariscos en Wuhan, China. Más tarde, se reconoció que la transmisión de persona a persona jugo un papel importante en el brote posterior (1).

El virus del SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, aunque también están involucrados otros sistemas de órganos. En la serie de casos inicial de Wuhan, China, se notificaron síntomas relacionas con la infección del tracto respiratorio inferior, como fiebre, tos seca y disnea (1).

El primer coronavirus que causó una enfermedad grave fue el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), que se pensó que se originó en Foshan, China y resultó en la pandemia de SARS-CoV, de 2002-2003. El segundo fue el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) causado por el coronavirus, que se originó en la península arábica en 2012 (2).

En México, el primer caso reportado fue el 27 de febrero y dos días después ya se tenía el reporte de 4 casos confirmados por la secretaría de Salud de México, todos importados por una persona de Bérgamo, Italia (3).

3.1.1. Coronavirus

Los coronavirus son virus de ARN grandes, envueltos y de una sola hebra, que se encuentran en humanos y otros mamíferos, como perros, gatos, pollos, vacas, cerdos y aves. Los coronavirus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales

neurológicas. Los más comunes en la práctica clínica son: 229E, OC43, NL63 y HKU1, que suelen causar resfriado común en individuos inmunocompetente.

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y espículas distintivas, que van desde 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar. A través de la recombinación y la variación genética, los coronavirus pueden adaptarse e infectar a nuevos huéspedes. Se cree que los murciélagos son un reservorio natural del SARS-CoV-2 pero se ha sugerido que los humanos se infectaron a través de un huésped intermedio, como el pangolín (2).

Los coronavirus se pueden diferenciar en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma, de las cuales hasta el momento se sabe que los coronavirus de tipo alfa y beta infectan a los humanos, provocando enfermedades que van desde el resfriado común hasta afecciones más graves, como el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), que provocó miles de muertes en 2002 (4).

Los factores de riesgo identificados para la gravedad de SARS son: el tabaquismo, índice de masa corporal más alto, tiempo de espera más prolongado hasta el ingreso hospitalario, estos son factores relacionados con el estilo de vida. El factor demográfico que se menciona con más frecuencia que aumenta el riesgo de un curso grave de la enfermedad es la edad mayor, seguida del sexo masculino, posmenopausia y mayor edad en las mujeres. Algunas publicaciones especifican la edad de mayor riesgo como > 65 años. Las comorbilidades preexistentes más comunes son la hipertensión y la diabetes mellitus (5).

Los adultos de cualquier edad con ciertas afecciones médicas subyacentes tienen un mayor riesgo de contraer una enfermedad grave a causa del virus que causa COVID-19. Los adultos de cualquier edad con las siguientes afecciones tienen un mayor riesgo (6):

- Cáncer
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Afectaciones cardíacas
- Estado inmunodeprimido

- Obesidad. Índice de masa corporal >30 kg/m²
- Anemia drepanocítica
- Tabaquismo
- Diabetes mellitus tipo 2
- Clasificación de pacientes con SARS Cov-2

Los pacientes que presentaban SARS Cov-2, fueron clasificados de acuerdo a la gravedad de los síntomas que presentaban de la siguiente manera (**Tabla 1**) (1).

Tabla 1. Clasificación de gravedad clínica en pacientes con SARS-CoV-2.

Asintomático	Prueba de ácido nucleico COVID positiva. Sin síntomas ni signos clínicos y la imagen de tórax es normal.
Leve	Síntomas de infección aguda del tracto respiratoria superior (fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal, estornudo) o síntomas digestivos (náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea).
Moderada	Neumonía (Fiebre frecuente, tos) sin hipoxemia evidente, TC de tórax con lesiones.
Grave	Neumonía con hipoxemia (SpO ₂ < 92%)
Critico	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Puede presentar: shock, encefalopatía, lesión del miocardio, insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación y lesión renal aguda.

Adaptato de Fujiogi *et al.* (1).

3.1.2. Transmisión

Debido a que los primeros casos de la enfermedad COVID-19 estaban relacionados con la exposición directa al mercado mayorista de mariscos, se presume que la transmisión de animal a humano es el mecanismo principal. Sin embargo, los casos posteriores no se asociaron a este mecanismo. Por lo tanto, se concluyó que el virus

se transmite de persona a persona, y las personas sintomáticas son la fuente más frecuente de propagación de COVID-19.

Al igual que otros patógenos respiratorios, se produce a través de gotitas respiratorias (partículas > 5-10 μm de diámetro) al toser y estornudar. La transmisión por aerosoles también es posible en caso de exposición prolongada a concentraciones elevadas de aerosoles en espacios cerrados (7).

La propagación, de hecho, se limita principalmente a miembros de la familia, profesiones de la salud y otros contactos cercanos (1.9 metros). Con respecto a la duración de la contaminación en objetos y superficies, un estudio mostró que se puede encontrar en plástico 2-3 días, acero inoxidable hasta 2-3 día, cartón 1 día, cobre 4 horas (7).

Las características clínicas de COVID-19 los síntomas más comunes son: fiebre, tos, dificultad para respirar, además de síntomas inespecíficos, como dolor de cabeza, disnea, fatiga y dolor muscular. Además, algunos pacientes también refieren síntomas digestivos como diarrea y vómitos. La fiebre solo se presentó en 81.3% de los pacientes con COVID-19, por lo tanto, la ausencia de fiebre no descarta la posibilidad de la patología (8).

3.1.3. Patogenia

Etapas 1: estado asintomático, 1 a 2 días iniciales a la infección el virus inhalado probablemente se une a las células epiteliales de la cavidad nasal y comienza a replicarse. El receptor de angiotensina II (ACE2) es el receptor principal tanto para SARS-CoV2 como para el SARS-COV. Los datos *in vitro* indican que las células ciliadas son células primarias infectadas en las vías respiratorias conductoras. Existe una replicación local del virus, pero una respuesta inmune limitada (9).

Etapas 2: respuesta de la vía aérea superior y vía conductora. El virus se propaga y migra al tracto respiratorio a lo largo de las vías respiratorias conductoras y se desencadena una respuesta inmune innata más robusta. En este momento, la enfermedad COVID-19 se manifiesta clínicamente.

Las células epiteliales infectadas por virus son una fuente importante de interferones beta y lambda. CXCL 10 es un gen que responde al interferón que tiene una excelente

relación señal/ruido en la respuesta de las células alveolares de tipo II tanto al SARS-CoV como a la influenza (9).

Etapa 3: hipoxia, infiltrados en vidrio esmerilado y progresión a SDRA. Alrededor del 20 % de los pacientes infectados progresarán a la etapa 3 de la enfermedad y desarrollarán infiltrados pulmonares y alguno de ellos enfermedad muy grave. El virus lleva a las unidades de intercambio de gases del pulmón e infecta las células alveolares de tipo II, el virus se propaga, se liberan un gran número de partículas virales y células sufren apoptosis y muertes. El resultado final es probablemente una toxina pulmonar autorreplicante, ya que las partículas virales liberadas infectan las células de tipo II en unidades adyacente. El resultado patológico es un daño alveolar difuso con membranas hialinas ricas en fibrina y algunas células gigantes multinucleadas. La cicatrización aberrante de la herida puede provocar cicatrices y fibrosis más graves (Figura 1) (9).

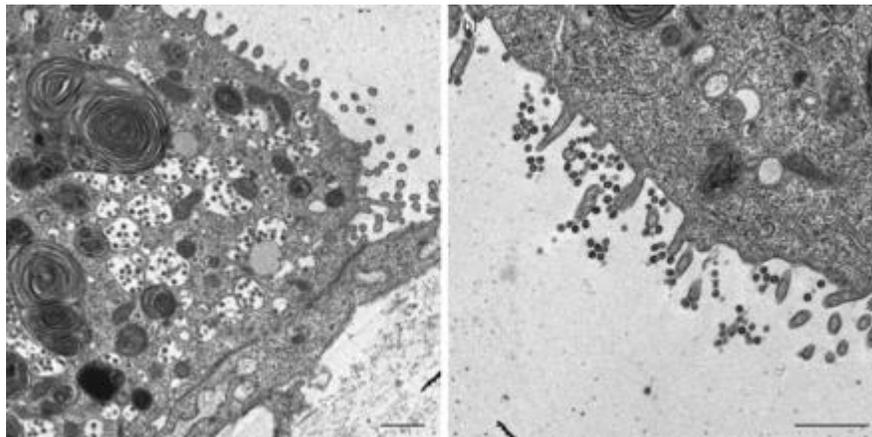


Figura 1. Células alveolares humanas de tipo II infectadas con SARS-CoV.

Se aislaron células humanas de tipo II, se cultivaron *in vitro* y luego se infectaron. Las partículas virales se ven en vesículas de doble membrana en células tipo II (imagen izquierda) y a lo largo de las microvellosidades apicales (imagen derecha).

Los pacientes con COVID-19 y comorbilidad metabólica y cardiovascular son más propensos a progresar a formas graves de la enfermedad, e incluso hasta la muerte. Se ha reportado que aproximadamente el 15 % de los pacientes afectados puede tener

una presentación clínica de gravedad, y 5 a 6% estará en condición crítica en la unidad de cuidados intensivos, inestabilidad hemodinámica y falla orgánica múltiple (10).

3.1.4. Afectación pulmonar

Los pulmones son los más afectados, pacientes presentan síntomas relacionados al sistema respiratorio. La entrada del virus en las células huésped induce una respuesta inmune con una amplia secreción de citosinas y quimiocinas inflamatorias. La asociación de la infección viral con cualquier condición comórbida como hipertensión, diabetes e insuficiencia renal ha mostrado formas más graves de presentaciones clínicas, como insuficiencia respiratoria o insuficiencia multiorgánica (11).

Los primeros hallazgos patológicos identificados en el COVID-19 sugirieron que el SARS-CoV-2 puede diseminarse ampliamente en el revestimiento epitelial del tracto respiratorio, el tracto digestivo, túbulo contorneado distales del riñón, piel y epitelio testicular. Los pacientes con tracto respiratorio superior afectado suelen presentar síntomas de leves a moderados, pero los pacientes con infección del tracto inferior muestran características de neumonía y terminan con insuficiencia orgánica (12).

El **daño alveolar difuso (DAD)** fue descrito por Louis Hamman y Arnold Rich como un patrón histológico caracterizado por proliferación intersticial difusa de los fibroblastos. Kartzenstein *et al.*, con el objetivo de reducir la confusión entre evolución clínica y hallazgos histológicos, propusieron 2 términos: a) neumonía intersticial aguda para los pacientes con evolución aguda y DAD (conocido como síndrome de Hamman Rich) y b) enfermedad pulmonar intersticial idiopática (13) (**figura 2**).

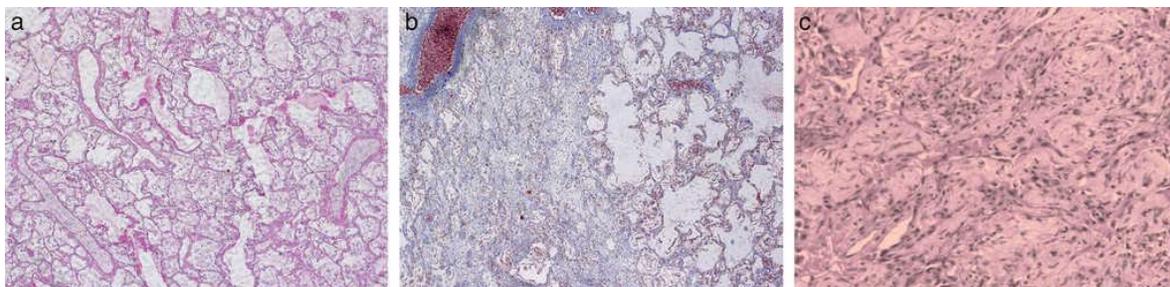


Figura 2. Cortes histológicos de pulmón con diferentes alteraciones celulares.

a) Estudio autópsico de la paciente mostró patrón histológico heterogéneo con áreas de DAD en fase exudativa, destacándose la presencia de membranas hialinas y edema intersticial y alveolar, la vasocongestión de los tabiques interalveolares y la

descamación e hiperplasia de los neumocitos tipo II. b) DAD en fase organizativa con fibrosis laxa intersticial e intralaveolar además de membranas hialinas. C) microfotografía de tejido pulmonar obtenida en la autopsia se aprecia DAD evolucionado, en etapa de fibrosis con una gran distorsión del parénquima pulmonar y sustitución prácticamente total de los espacios alveolares por tejido fibrótico.

Fuente: Med Intensiva. 2016; 40:169-75 (13).

Las **membranas hialinas** es un hallazgo patológico que están conformadas por restos necróticos de células epiteliales y proteínas séricas que han pasado desde el torrente circulatorio al espacio alveolar debido al aumento en la permeabilidad de la barrera alvéolo capilar. Uno de los aspectos más debatidos, y sin respuesta definitiva, es la necesidad de incluir la presencia de membranas hialinas en el diagnóstico de DAD (13).

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una forma de lesión pulmonar que se produce en respuesta a diversos eventos predisponentes y se caracteriza por inflamación, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y pérdida de tejido pulmonar aireado. Un aspecto fundamental de la fisiopatología del SDRA es la presencia de exudados ricos en fibrina (membranas hialinas) debido a la activación de la coagulación y la inhibición de la fibrinólisis.

Se ha propuesto que la regulación al alza de la actividad procoagulante en el compartimiento alveolar es la fuerza impulsora del depósito de fibrina intraalveolar y se ha implicado en el desarrollo del SDRA (12).

EL ACE II se expresa en las células alveolares pulmonares, epitelio bronquial y células endoteliales vasculares, lo que explica por qué el tracto respiratorio y el pulmón sirven como punto primario de entrada viral (14).

Los informes de autopsias de los pulmones en COVID-19 hasta la fecha han mostrado principalmente daño alveolar difuso o lesión pulmonar aguda. Los hallazgos de la autopsia pulmonar se limitan principalmente a informes de casos o estudios de cohortes de un solo centro, con una excepción (14).

Las lesiones vasculares en el pulmón, es decir, brotes y angiogénesis intususceptiva, junto con la interrupción de las uniones intercelulares, en pacientes con COVID-19.

Existe una hipótesis de que el mecanismo responsable de la vasculopatía es un efecto viral directo sobre las células endoteliales o inflamación perivascular. Los pericitos son células perivasculares que tienen un papel clave en el mantenimiento de la integridad de los microvasos; su pérdida desencadena una angiogénesis tanto por brotes como por invaginación. Debido a que se encuentran entre las células que tienen la mayor expresión de la ACE2, el receptor del coronavirus 2 del SARS-CoV-2, los pericitos podrían ser objetivo del virus (15).

3.1.5. Daño multiorgánico

Se cree que el COVID-19 afecta a muchos órganos del cuerpo humano, incluidos los pulmones, el corazón, el cerebro, el hígado y los riñones, entre otros. Dentro de las comorbilidades subyacentes entre los pacientes fallecidos la comorbilidad más común fue la hipertensión, seguida de la diabetes, con un 38 % y 32 %, respectivamente (16). El sistema inmunológico del humano es un sistema perfecto que combina células y mediadores para brindar inmunidad protectora contra los agentes infecciosos. Su intervención puede ser con reacciones tempranas, como la inmunidad innata y, después, en un conjunto de respuestas celulares y humorales, ambas decisivas en la defensa contra los gérmenes intracelulares, como el SARS-CoV-2 (17).

El origen de todas las alteraciones clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se inicia con la unión de la glucoproteína S al receptor de la célula huésped (enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2]), que es un paso crítico para la entrada del virus. También interviene la molécula activadora que facilita la invaginación de la membrana para la endocitosis de SARS-CoV-2 (TMPRSS2) (17).

La ACE2 se encuentra en el riñón, sistema cardiovascular, hígado y tubo digestivo, sistema nervioso central, testículo y placenta. En el tejido adiposo se expresa, además de la ACE2, la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que se ha identificado como receptor de MERS-CoV y que está incrementada en la diabetes y obesidad, participa favoreciendo el proceso inflamatorio al aumentar la actividad de los linfocitos T y la secreción de interleucinas (17).

El consumo de tabaco, además de generar neumopatía crónica, aumenta significativamente la expresión génica de ACE2, convirtiéndose en factor de riesgo independiente para casos graves (17).

Otra vía de entrada es la participación de anticuerpos neutralizante no eficiente, que se pudieron haber generado a partir de infecciones previas por otros coronavirus como SARS-CoV o, incluso, algunos betacoronavirus implicados en el resfriado común. Este mecanismo se conoce como infección facilitada por anticuerpos o ADE (*antibody dependent enhancement*).

El daño al tubo digestivo y al hígado ACE2 no solo tiene una alta expresión en las células AT2 pulmonares, sino también en células epiteliales superiores del esófago y enterocitos absorbentes del íleon y colon. Esta evidencia implica la posibilidad de exposición viral en el hígado; se ha encontrado expresión del receptor ACE2 en colangiocitos, indicativa de SARS-CoV-2. El análisis patológico del tejido hepático en un paciente que murió por COVID-19 mostró que no se observaron inclusiones virales en el hígado. La gamma-glutamil transferasa (GGT), un biomarcador de diagnóstico para la lesión de colangiocitos, estaba elevada en 54% de los pacientes. También se observaron concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina. Los pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, incluidas la hepatitis viral crónica, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y alcohólico (17).

El hígado es un órgano afectado por COVID-19, existe información de que esta familia de coronavirus presenta como blanco fisiopatológico al hígado tanto sano como enfermedad hepática preexistente. Se ha demostrado lesión hepática (hepatitis) en pacientes con SARS, manifestada por elevación leve y moderada de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST) durante la etapa temprana de la enfermedad, disminución de albúmina y aumento de niveles séricos de bilirrubinas (3).

Ridruejo *et al.* notificaron niveles elevados de ALT y AST en 16 al 53 % de los pacientes con COVID-19 grave. Otro estudio más pequeño en China encontró resultados similares: la AST elevada en el 62 % de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en comparación con el 25 % de los pacientes que no requirieron atención de la UCI (18).

No está claro si las alteraciones de las pruebas de laboratorio se asocian con un peor pronóstico. Asimismo, la evidencia no es contundente si la lesión hepática es causada por el propio virus o refleja una respuesta inflamatoria grave con daño hepático. El SARS-CoV-2 puede infectar directamente a las células hepáticas, ya que el receptor del virus, la ECA2, se expresa en las células del hígado y vías biliares (19).

La prevalencia de enfermedades hepáticas preexistentes en pacientes con COVID-19 varía del 2 al 11 %. En el estudio de Nueva York, solo el 0.4 % de los pacientes tenían cirrosis preexistente. Incluso si aún se desconoce su impacto sobre la enfermedad COVID-19, la cirrosis se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes con SDRA (18).

3.1.5. Diagnóstico

La toma de muestras debe ser tomada por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad, incluido el uso de equipos de protección personal adecuados para las precauciones estándar, de contacto y de transmisión aérea.

- **Muestras respiratorias.** son hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos, preferiblemente combinados, deben colocarse y transportarse en un mismo tubo un medio de transporte viral o universal. Las muestras del tracto respiratoria inferior, incluidos el esputo, lavado broncoaleveolar y el aspirado traqueal también son útiles.
- **Muestras alternativas.** El virus COVID-19, como el SARS-CoV y MERS-CoV, se ha detectado en otros tipos de muestras como heces y sangre. Sin embargo, la dinámica viral en estas muestras no se ha caracterizado completamente. Las muestras de tejido pulmonar o tracto respiratorio pueden ser útiles para la detección molecular en casos de personas fallecidas, siempre y cuando existan las condiciones apropiadas para realizar la autopsia, particularmente la protección respiratoria (20).

La reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa (PCR), este estudio está basado en la detección del genoma de los SARS-CoV y otros coronavirus relacionados. El procedimiento en laboratorio consta de dos partes: extracción de

ácidos nucleicos y reacción de amplificación. La PCR es una técnica muy sensible y específica, que se realiza en los laboratorios de microbiología (21).

3.1.6. Necropsias pacientes con SARS-CoV-2

El órgano más afectado clínicamente es el pulmón, por lo que se le ha considerado como el órgano diana en la infección. Sin embargo, algunas investigaciones ponen de manifiesto la afectación multisistémica asociada a inflamación y apoptosis del endotelio vascular.

La muerte por causas infecciosas, especialmente SARS-CoV-2 se acompaña de mortalidad importante y se sabe que existen muchos portadores asintomáticos o con síntomas leves, por lo que es posible que los cadáveres de fallecidos susceptibles de autopsia medicolegal estén infectados por este virus.

Sobre la capacidad infecciosa del cadáver de personas fallecidas por infección por SARS-CoV-2, no existe una evidencia científica establecida, lo que obliga a extremar medidas de protección. Diversas instancias internacionales, como el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, informan que no hay evidencia de transmisión de SARS-CoV-2 a través del manejo de cadáveres de personas fallecidas, ya que el riesgo potencial de transmisión se considera vinculado al contacto directo con el cadáver o sus fluidos. Los principales protocolos internacionales clasifican el virus SARS-CoV-2 dentro del riesgo biológico nivel 3.

La confirmación del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se consigue mediante la RT-PCR. Para su análisis se procede a recoger torundas de la región nasofaríngea, a las que pueden añadir frotis de la zona orofaríngea. Un resultado positivo generalmente confirma el diagnóstico. Sin embargo, están bien documentados los casos falsos negativos, lo que se debe tener en cuenta a la hora de la interpretación. Los factores que pueden interferir en la sensibilidad de la determinación son: una toma inadecuada, el tipo de análisis RT-PCR, el tipo de muestra, su calidad y la fase de la enfermedad en el momento de la toma (21).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

En una serie de casos 14 casos publicado en julio de 2020 en The Lancet por Bradley Maioli *et al.* en pacientes con resultado positivo *antemortem* o *postmortem* de SARS-CoV-2. La mediana de edad de la cohorte fue de 73.5 años. La patología primaria observada en la cohorte fue el daño alveolar difuso, con virus localizado en los neumocitos y el epitelio traqueal. Los microtrombos, cuando se observaron, fueron escasos y no identificaron endotelitis. El examen histológico de autopsia se fijó en formalina tamponada neutra al 10 % y un procesamiento estándar con tinción de hematoxilina y eosina. El examen histopatológico del sistema pulmonar mostro un espectro de daño alveolar difuso en 86 % (12) que se evidenció por la presencia de fibrina intraalveolar, membranas hialinas o tejido conectivo de organización floja en las paredes del tabique alveolar. Además, identificaron hemorragia microscópica con daño alveolar difuso (22).

Ackermann *et al.* analizaron 7 pulmones obtenidos durante la autopsia de pacientes que fallecieron por COVID-19, comparando con 7 pulmones de autopsia de pacientes que fallecieron por SARS secundario a influenza. Los pacientes con COVID-19 mostraron lesión endotelial asociado a la presencia de presencia de virus intracelular y ruptura de membranas, así mismo mostraron trombosis con microangiopatía. La microtrombosis capilar fue 9 veces más prevalente en pacientes con COVID-19 que en pacientes con influenza ($p < 0.001$) (23).

Tse *et al.* realizaron un estudio clínico en 7 pacientes que murieron de SARS en los que había un fuerte vínculo epidemiológico. Realizaron necropsias completas en 6 pacientes y una necropsia limitada (pulmón y corazón) en 1 paciente. Prepararon secciones 4 μm de espesor a partir de bloques embebidos en cera de parafina, fijados en formalina al 10 % y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Realizaron un análisis de Spearman para estudiar la correlación entre la duración de la enfermedad y diversas características patológicas, todas tenían características de daño alveolar difuso con edema pronunciado y formación de membrana hialina, observaron dilatación de los espacios aéreos, al igual que fibrosis focal en panal, se observó organización intraalveolar de los exudados, formación de tejidos de granulación en pequeñas vías aéreas y espacios aéreos, así como neumocitos atípicos en pacientes con SARS. De

igual manera, detectaron una correlación positiva solo entre la duración de la enfermedad y el grado de fibrosis intersticial (correlación de Spearman, $p=0.019$) (24). Hariri *et al.*, en octubre de 2020, realizaron una revisión sistemática para caracterizar la histopatología pulmonar de COVID-19 y compararlas con otras pandemias virales como la influenza H1N1 y el SARS. Realizaron búsquedas sistemáticas en MEDILINE y PubMed. Encontraron daño alveolar difusos de fase aguda en 88 % de los pacientes, que fue similar a los casos con H1N1 (90 %) como SARS (98 %). Se notificaron microtrombos pulmonares en el 75 % de los pacientes con COVID-19, 58 % de los pacientes con SARS, en comparación con 24 % de los pacientes con influenza H1N1 (25).

Los hallazgos histopatológicos del hígado no se definen del todo, existen algunos reportes por Xu *et al.* que presentan estudios post mortem donde se observó esteatosis microvesicular y actividad inflamatoria portal y lobular leves (3).

Lagana *et al.* realizaron un estudio en la Universidad de Columbia, donde revisaron secciones del pulmón e hígado de 40 autopsias que fallecieron por COVID-19. Macroscópicamente, dos hígados mostraron fibrosis, uno tenía abscesos, los hígados restantes mostraron grados variables de esteatosis en el 75 % (30 pacientes), congestión e isquemia. Los hallazgos histológicos encontrados con mayor frecuencia fueron la esteatosis macrovesicular, hepatitis aguda leve e inflamación portal de mínima a leve. Comúnmente, la grasa era panlobulillar (zona 1, 2 y 4), la grasa estuvo restringida a la región centrolobulillar (zona 3) en 21 % de los casos (26).

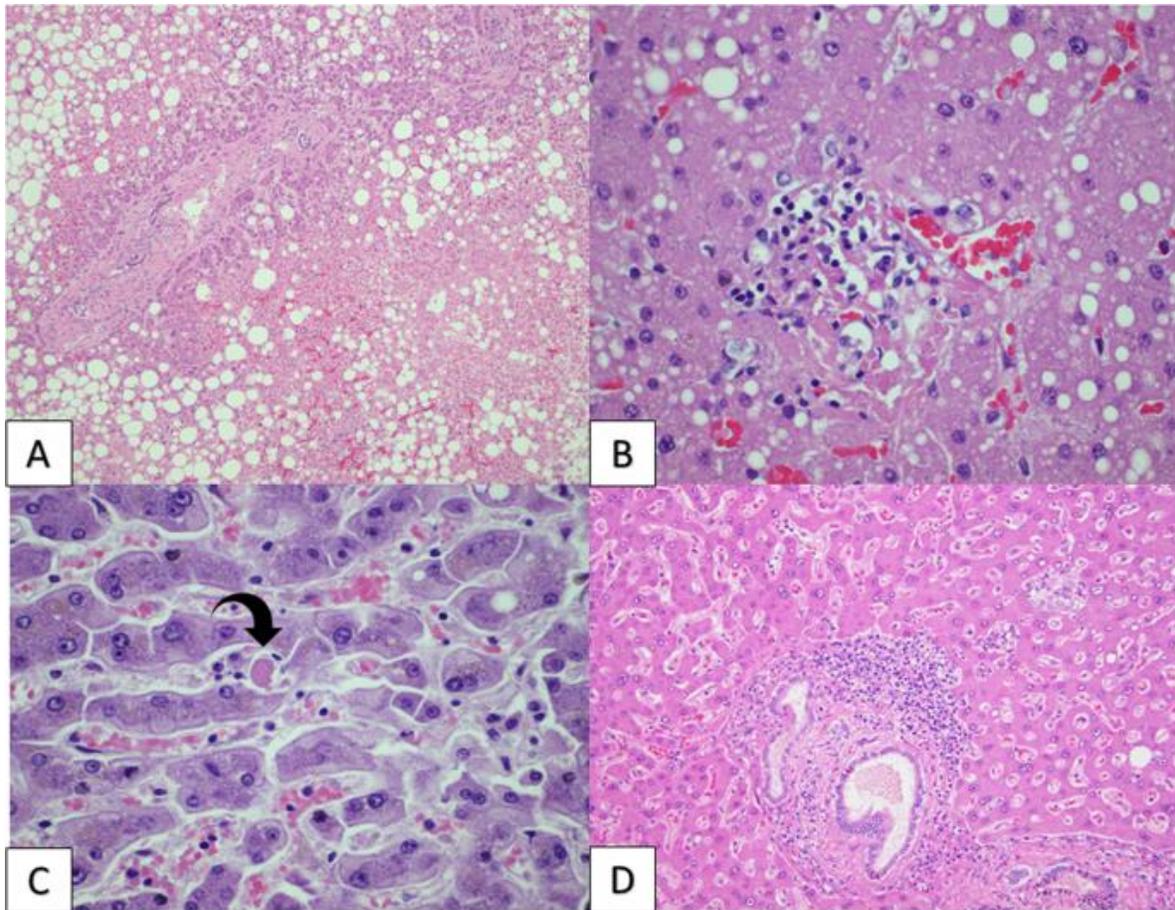


Figura 3. Diversos cortes histológicos hepáticos.

a Un ejemplo de esteatosis marcada que afecta a las tres zonas ($\times 100$). Este paciente tenía un índice de masa corporal de 25. **b** Un foco típico de necroinflamación lobulillar, compuesto predominantemente por linfocitos con detritos apoptóticos mezclados ($\times 600$). **c** Un solo hepatocito apoptótico (flecha, $\times 600$). El panel **d** se toma de uno de los casos raros con hepatitis de interfaz ($\times 200$). Todas las imágenes muestran portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina.

La incidencia de lesión hepática asociada específicamente a COVID-19 varía de 14.9 a 53 %. La mayoría de la serie de casos han reportado alteración de ALT y AST, elevación de bilirrubinas totales y albúmina sérica baja (6).

Gopegui Miguelena *et al.* realizaron un estudio en paciente mujer de 54 años sin antecedentes de interés con neumonía por COVID-19. Las imágenes histológicas demostraron daño alveolar difuso en fase de organización con fibrosis, que fue

determinante para la toma de decisiones terapéuticas, marcando el pronóstico de la paciente. Además, la evidencia de un vaso de pequeño calibre con inflamación aguda subendotelial, sin necrosis ni trombosis (27).

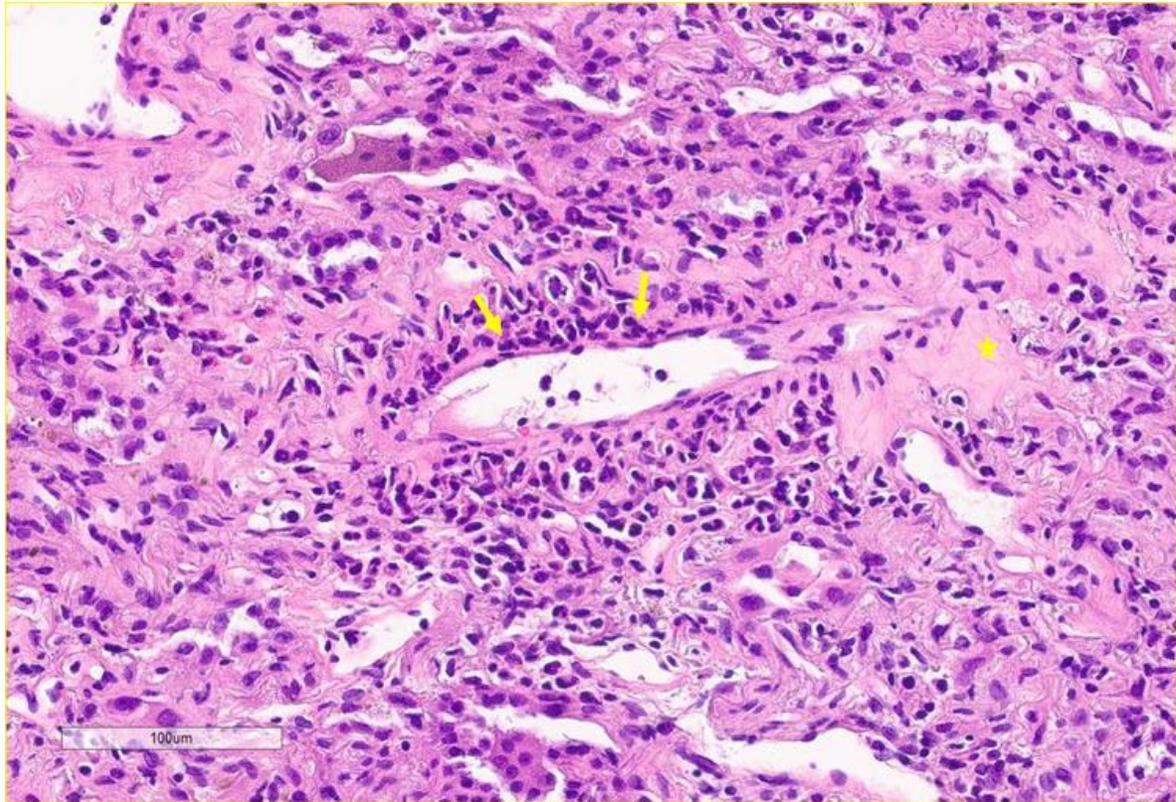


Figura 4. Histología vascular en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Vaso sanguíneo de pequeño calibre con infiltrado inflamatorio subendotelial (flechas). La histología mostró una extensa fibrosis con depósitos de colágeno (estrella). Tinción hematoxilina-eosina 20x.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia de coronavirus se convirtió en un problema de salud pública y se han revelado las deficiencias de nuestro sistema de salud, no solo en México sino a nivel mundial.

Desde diciembre de 2019, muchos estudios discutieron las características clínicas y radiológicas de COVID-19; no obstante, la información sobre el alcance de esta enfermedad sistémica en biopsias post mortem y / o autopsias es limitada.

La práctica de necropsias en fallecidos por COVID-19 se ha visto limitada por las obligadas medidas preventivas frente al contagio y la necesidad de disponer de las instalaciones con nivel de protección frente a riesgos biológicos de nivel 3, de modo que las series publicadas hasta la fecha son escasas, y parciales, con abordajes limitados.

Derivado de la escasez de conocimiento acerca de esta nueva entidad clínica, también nos encontramos con poca información a nivel histopatológico, la cual es básico para alcanzar a comprender la magnitud de las lesiones tisulares causadas por dicho virus, y así poder contrarrestar sus efectos nocivos a nivel celular. Ya que, una vez identificadas los principales organelos diana, se puede iniciar un verdadero cambio en el manejo de los pacientes y por ende de dicha pandemia.

Por lo tanto, se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los cambios histológicos en pulmón e hígado en pacientes con SARS-CoV-2?

5. JUSTIFICACIÓN

A pesar de la progresiva disminución en la frecuencia de exámenes *post mortem* en todo el mundo, la autopsia sigue y seguirá siendo el «estándar de oro» para determinar el porqué y el cómo ocurre la muerte. La definición de la fisiopatología de la muerte no sólo se limita a consideraciones forenses, sino también proporciona, información valiosa de manera clínica y utilidad epidemiológica.

Determinar la causa de muerte y los daños sistémicos causadas por COVID-19 se considera de suma importancia para continuar y avanzar en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, con ello realizar tratamiento preventivos o paliativos para evitar las complicaciones sistémicas del SARS-CoV-2.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Describir y analizar los cambios histológicos en pulmón e hígado en pacientes con SARS-CoV-2.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 6.2.1. Describir la distribución por edad y sexo de los pacientes fallecidos por SARS-CoV-2.
- 6.2.2. Identificar las comorbilidades de los pacientes fallecidos por SARS-CoV-2.
- 6.2.3. Describir los síntomas presentados por los pacientes fallecidos por SARS-CoV-2.
- 6.2.4. Detallar las complicaciones presentadas en los pacientes fallecidos por SARS-CoV-2.
- 6.2.5. Recabar el manejo farmacológico y no farmacológico de los pacientes fallecidos por SARS-CoV-2.
- 6.2.6. Describir los cambios histológicos hepáticos en pacientes fallecidos por SARS Cov-2
- 6.2.7. Conocer los cambios histológicos pulmonares en pacientes fallecidos por SARS Cov-2
- 6.2.8. Analizar la frecuencia de los cambios histológicos hepáticos y pulmonares en pacientes fallecidos por SARS-CoV-2
- 6.2.9. Realizar pruebas de concordancia entre los hallazgos patológicos y radiológicos con las observaciones clínicas de los pacientes fallecidos por SARS-CoV-2.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico transversal.

7.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Por el objetivo general: analítico.

Por la maniobra del investigador: observacional.

Por el número de mediciones de las variables: transversal.

Por la recolección de la información: retrospectivo.

Por la fuente de la información: retrolectivo (expedientes clínicos).

Por la conformación de los grupos: homodémico (pacientes con infección por SARS-CoV-2 con una evaluación histopatológica pulmonar y hepática *post mortem*).

Por el número de unidades participantes: unicéntrico (Hospital General de Cholula).

7.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio fue llevado a cabo por el Cirugía General del Hospital General de Cholula, de la Jurisdicción Sanitaria número 5 (Huejotzingo) de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla, Puebla, el cual se encuentra ubicado en avenida Osa Mayor número 2 y lateral del Periférico Ecológico, colonia Ciudad Judicial, código postal 72810, San Andrés Cholula, Puebla, México.

7.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Posterior a la aprobación del presente estudio, se recolectaron los datos de acuerdo con el expediente clínico (historias clínicas, notas de evolución y reportes de autopsias) de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección para el estudio. A continuación, se integró una base de datos específica para el protocolo bajo el principio de confidencialidad, donde fueron registrados los datos obtenidos de los participantes. De todos los pacientes evaluados, las necropsias fueron realizadas por un médico patólogo certificado.

7.5. MARCO MUESTRAL

Universo de trabajo. Todos los pacientes sometidos a necropsia con resultado de PCR positivo para SARS-CoV-2 en el Hospital General de Cholula.

Población de estudio. Pacientes sometidos a necropsia con el consentimiento informado de los familiares.

7.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.6.1. Criterios de inclusión

- 7.6.1.1. Pacientes fallecidos por SARS-CoV-2, confirmado por RT-PCR.
- 7.6.1.2. Carta de consentimiento informado de aceptación para la autopsia.
- 7.6.1.3. Pacientes mayores de 18 años
- 7.6.1.4. Ambos sexos.

7.6.2. Criterios de exclusión

- 7.6.2.1. Individuos politraumatizados.
- 7.6.2.2. Sujetos que presentaban simultáneamente graves complicaciones sistémicas previas a la confirmación de la COVID-19 (v. gr. choque, insuficiencia respiratoria, hepática, renal, etc.).

7.6.3. Criterios de eliminación

- 7.6.3.1. Expedientes clínicos con resultados de exámenes paraclínicos, historias clínicas, reportes histopatológicos *post mortem* o notas de evolución incompletas, inconclusas o inexistentes.

7.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

7.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomaron 34 biopsias de pacientes fallecidos por causas relacionadas con el virus SARS COV 2, en las primeras 24 horas, *post mortem*.

7.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo transcurrido en años desde su nacimiento hasta el momento del estudio	Edad en años cumplidos al momento del estudio recabado del expediente	Numérica discreta	Años
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Reportada en el expediente clínico en la ficha de identificación	Nominal	Mujer Hombre
Comorbilidades	Padecimientos agregados al principal en estudio	Padecimientos registrados en el momento del inicio del paciente	Nominal politómica	Diabetes Obesidad Hipertensión arterial sistémica
Historial de exposición	Presencia de exposiciones a una enfermedad contagiosa	Registro de exposiciones previas a pacientes enfermos de COVID-19	Nominal politómica	Familiar Compañero de trabajo Otro Ninguno registrado
Tiempo desde los síntomas hasta la hospitalización	Tiempo transcurrido desde que el paciente presentó el primer síntoma y fue hospitalizado	Tiempo registrado en el expediente entre el inicio de los síntomas y su ingreso al hospital	Numérica discreta	Días

Tiempo desde los síntomas hasta la confirmación	Tiempo transcurrido desde que el paciente presentó el primer síntoma y se confirmó su padecimiento	Tiempo registrado en el expediente entre el inicio de los síntomas y la confirmación por RT-PCR	Numérica discreta	Días
Tiempo desde los síntomas hasta la muerte	Tiempo transcurrido desde que el paciente presentó el primer síntoma y falleció	Tiempo registrado en el expediente entre el inicio de los síntomas y la muerte	Numérica discreta	Días
Síntomas presentados	Conjunto de manifestaciones clínicas visibles	Síntomas que se reportaron y anotaron en el expediente clínico	Nominal politómica	Tos Fiebre Mialgias/artralgias Cefalea Fatiga Diarrea Disnea Dolor torácico Faringodinia Otros
Complicaciones	Presencia de patologías consecuencia del avance de la enfermedad	Complicaciones del paciente registradas en el expediente	Nominal politómica	Neumonía SIRA Lesión renal Lesión cardíaca Lesión renal Coagulopatía Infecciones agregadas

				Neumonía por ventilador EVC Edema pulmonar
Oxigenoterapia	Manejo mediante diferentes técnicas que permiten una mejor oxigenación de la sangre	Tipo de manejo registrado en el expediente	Nominal politómica	Puntas nasales Mascarilla sin reservorio Mascarilla con reservorio Dispositivo de presión positiva Tubo endotraqueal Traqueostomía
Ventilación mecánica	Uso de oxigenoterapia mediante aparatos con presión positiva a los pulmones	Tipo de ventilación mecánica empleada en el paciente	Nominal dicotómica	Ventilación mecánica no invasiva Ventilación mecánica invasiva
Fármacos administrados	Medicamentos recetados a un paciente para tratar su enfermedad	Fármacos registrados en el expediente del paciente usados durante su estancia hospitalaria	Nominal politómica	Antivirales Anticoagulantes Antibióticos
Antibióticos empleados	Medicamentos recetados para tratar infecciones bacterianas	Antibióticos registrados en el expediente del paciente usados durante su estancia hospitalaria	Nominal politómica	Los registrados

Hallazgos histopatológicos pulmonares	Características macro y microscópicas de los tejidos durante una biopsia o necropsia	Hallazgos registrados por parte de patología	Nominal politómica	Daño alveolar difuso Membranas hialinas Congestión vascular Neutrófilos Linfocitos Células gigantes Daño celular Desprendimiento celular Fibrina Trombosis en neumocitos
Hallazgos histopatológicos hepáticos	Características macro y microscópicas de los tejidos durante una biopsia o necropsia	Hallazgos registrados por parte de patología	Nominal politómica	Dilatación sinusoidal Glucogenización Esteatosis Linfocitos periféricos Nódulos regenerativos otros
Hallazgos radiológicos en tórax	Hallazgos de las radiografías de tórax	Hallazgos registrados en el expediente de los pacientes con COVID-19	Nominal politómica	Opacidad en vidrio esmerilado Opacidad en parche Otro
Citometría hemática	Análisis de los componentes de la sangre	Resultados de los exámenes de laboratorio de los componentes de	Resultados numéricos de variables nominales	Hemoglobina Hematocrito Leucocitos RDW

		la citometría hemática		
Exámenes de laboratorio de química clínica	Exámenes realizados en un laboratorio clínico de diversos marcadores plasmáticos	Resultados de los exámenes de laboratorio de química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos y dímero-D	Resultados numéricos de variables nominales	Sodio Potasio Cloro Deshidrogenasa láctica Proteína C-reactiva Dímero D
Posición en decúbito prono	Colocación del paciente en decúbito con el tórax mirando hacia el piso	Registro de que el paciente se manejó con la posición de decúbito en prono	Nominal dicotómica	Sí No

7.10. PROCEDIMIENTOS

El método de obtención de la muestra fue mediante necropsia llevadas a cabo dentro de las primeras 12 horas *post mortem*, teniendo como tiempo máximo 18 horas. Se utilizaron: guantes de látex, mascarillas, cubrebocas, así como trajes de cierre hermético para protección del personal. Para la toma de biopsia pulmonar se realizó incisión y posterior disección roma, a nivel de 3.º y 4.º espacio intercostal derecho a nivel de la línea medio clavicular. Para la toma de biopsia hepática se realizó incisión subcostal derecha a nivel de línea medio clavicular.

Las biopsias fueron tomadas con pistola marca BARD magnum ® con punta *trucut* de 14 G X 10 cm. Para posterior análisis mediante tinción de hematoxilina eosina, y visualización en microscopio marca Olympus ® Cx 21 en 10x, 20x y 40x.

7.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados utilizando los *softwares* Prism® (GraphPad®, Estados Unidos), versión 8, para Windows® y SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 25, para Windows®. Se utilizó estadística descriptiva para las características clínicas y sociodemográficas recabadas. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportarán en media y desviación estándar (\pm), mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal serán reportadas en mediana y rango intercuartílico (RIC).

Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se realizó una prueba de Shapiro-Wilk (muestra de menos de 50 integrantes). Las variables categóricas se describieron en porcentajes.

Se determinó la concordancia entre los hallazgos patológicos pulmonares y hepáticos con las observaciones clínicas mediante Kappa de Cohen en tablas de contingencia de 2x2.

Todas las pruebas se ejecutaron a dos colas y una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Previa autorización por los comités locales de investigación y de ética en investigación correspondientes al hospital sede del estudio, así como previa firma de consentimiento informado por parte de familiares de los fallecidos, se procedió a la realización de este trabajo de investigación.

Este estudio se apegó a lo establecido por el código de Nüremberg, a la declaración de Helsinki y a los principios básicos de la bioética: beneficencia, no maleficencia, autonomía y respeto.

Se apegará a lo establecido en la **Ley General de Salud**, la cual en su **ARTICULO 17**, clasifica a esta investigación como:

Investigación sin riesgo: «son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta».

La base de datos que concentró la información personal de los pacientes, así como su información de contacto, existió en una única copia resguardada por el investigador principal y fue manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún producto de la investigación expuso la identidad de los individuos partícipes y estos solo fueron utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

Los potenciales participantes se seleccionaron con equidad y justicia, donde no existió ningún tipo de discriminación, ya sea por condiciones físicas, sociales, políticas, religiosas, género, preferencias sexuales, etc. Asimismo, los investigadores declaran no poseer conflictos de intereses con los resultados del estudio.

9. RESULTADOS

Se recolectaron datos de 34 pacientes, 23 hombres (67.6 %), y 11 mujeres (32.4 %) (**Figura 5**); la media de edad de la muestra completa fue de 52.7 ± 8.5 años, encontrando una edad de 52.7 ± 7.5 en hombres y de 52.6 ± 10.6 en mujeres (**Tabla 2**); en la muestra el paciente más joven tuvo 36 años mientras que el más grande tuvo 77 años.

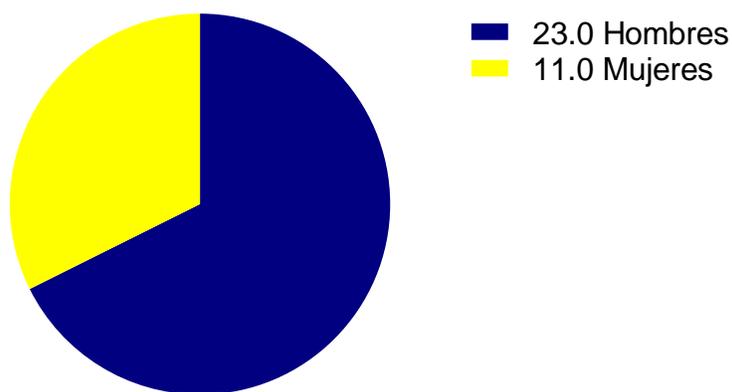


Figura 5. Distribución porcentual de los pacientes del estudio dependiendo del sexo.

Fuente: Trabajo propio

En cuanto a la edad dividida por décadas, se encontró una ligera predominancia de 15 pacientes de 50 a 59 años (44.1 %), seguidos de los pacientes de 40 a 49 años ($n=10$, 29.4 %), en tercer lugar, a los pacientes de 60 a 69 años ($n=4$, 11.8 %), y en cuarto lugar a los pacientes de 30 a 39 y de 70 a 79 años ($n=2$, 5.9 % cada uno), en un paciente (2.9 %), no se tuvo registro de la edad (**Figura 6**).

Tabla 2. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad de los pacientes dependiendo del sexo.

Sexo	Frecuencia	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Mediana
Hombres	23	52.7	7.5	39	77	52.0

Mujeres	11	52.6	10.6	36	74	51.0
---------	----	------	------	----	----	------

Fuente: Trabajo propio.

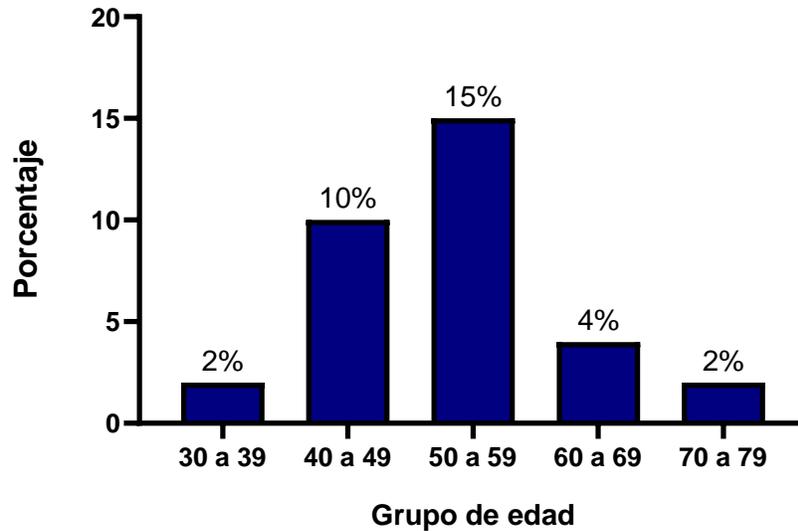


Figura 6. Porcentaje de pacientes por grupo de edad.

Fuente: Trabajo propio

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la muerte del paciente tuvo una mediana de 11 días (Rango intercuartil con el 95 % de confianza (RIC) 8.8 – 16.6), con un mínimo de 7 y un máximo de 24 días. Los días de estancia hospitalaria tuvieron una mediana de 6.0 días (4.4 – 11.3), y en los días que pasaron entre el inicio de los síntomas y la confirmación la mediana fue de 8.0 días (RIC 7.1 – 11.4) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Medidas de tendencia central y de dispersión de los días transcurridos desde el inicio de los síntomas a la confirmación de la enfermedad, la muerte y los días de estancia hospitalaria

Concepto	Mediana	Límite inferior	Límite superior	RIC	Mínimo	Máximo
Días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la muerte	11.0	8.8	16.6	8	7	24

Estancia intrahospitalaria	6	4.4	11.3	5	3	21
Días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la confirmación de la enfermedad	8.0	7.1	11.4	7	17	10

Fuente: Trabajo propio

RIC: Rango intercuartílico

En los antecedentes de los pacientes, entre las comorbilidades se encontró que solo un paciente tenía la vacuna contra la influenza estacional (2.9 %); 4 pacientes fumaban con regularidad (11.8 %), 7 pacientes ingerían bebidas alcohólicas con regularidad (20.6 %), 18 padecían diabetes mellitus tipo 2 (52.9 %), 14 padecían hipertensión arterial sistémica (41.2 %), 21 tenían algún grado de obesidad (61.8 %), 18 obesidad grado I y 3 obesidad grado II (52.9 % y 8.8 % respectivamente); y 1 paciente tenía hipertrigliceridemia (2.9 %), ningún paciente presentó en sus antecedentes enfermedad renal crónica o asma (**Figura 7**); 3 pacientes tuvieron hiperglucemia a su ingreso (8.8 %).

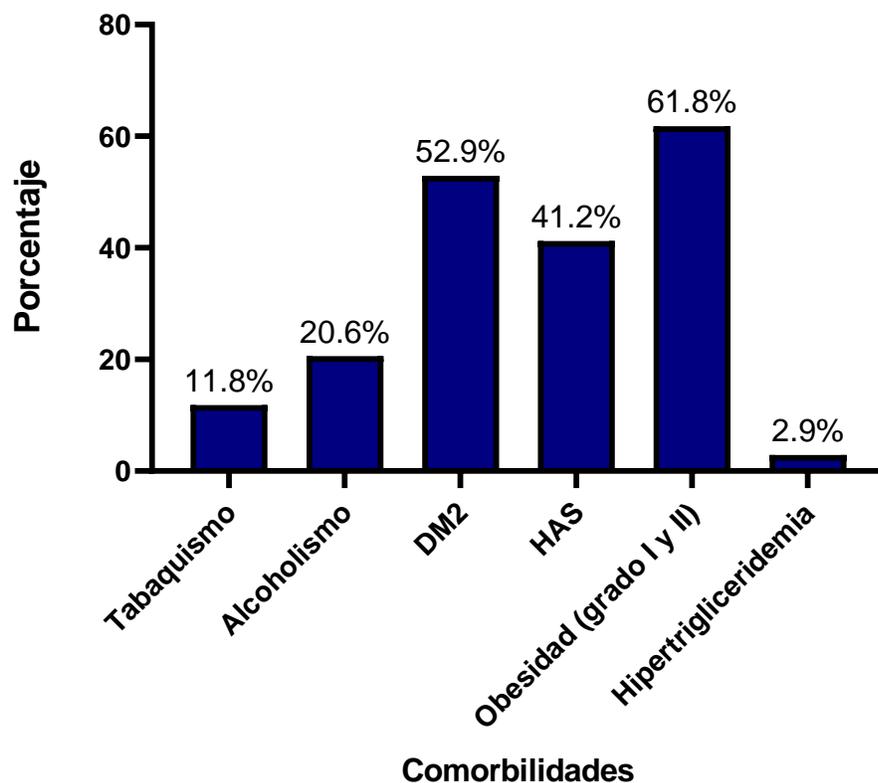


Figura 7. Comorbilidades observadas en los pacientes.

Fuente: trabajo propio.

Entre los síntomas de COVID-19 reportados, 25 pacientes tuvieron tos (73.5 %), 18 tuvieron cefalea (52.9 %), 21 tuvieron mialgias o artralgias (61.8 %), 16 experimentaron fatiga (47.1 %), 4 sintieron faringodinia (11.8 %), 29 presentaron fiebre (85.3 %), 2 presentaron diarrea (5.9 %), 20 tuvieron disnea (58.8 %), y ninguno sintió dolor torácico (**Figura 8**).

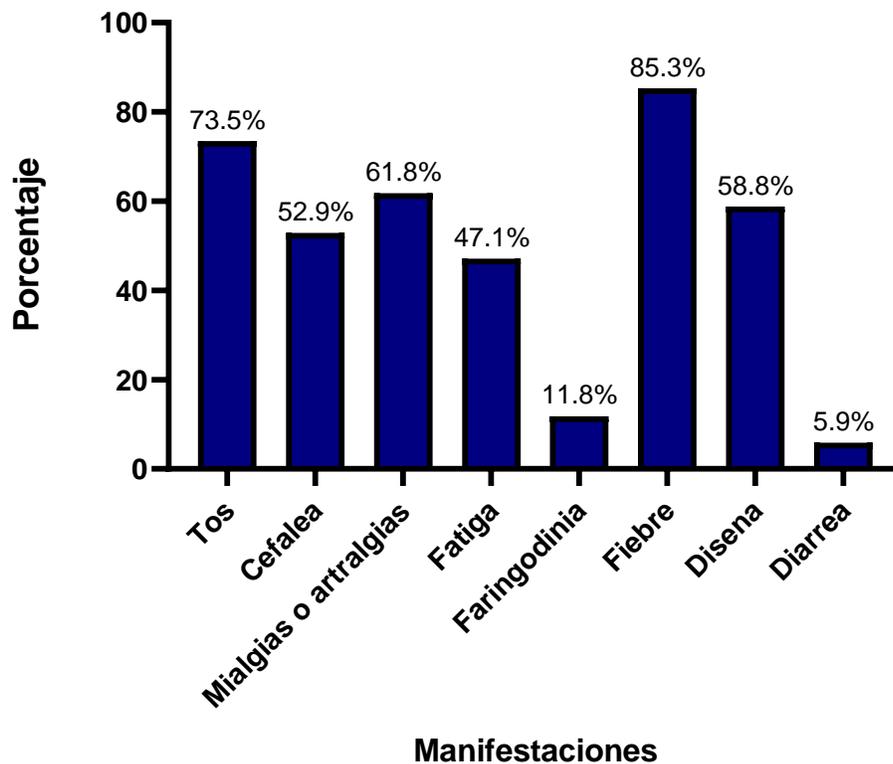


Figura 8. Manifestaciones clínicas de la COVID-19 observadas en los pacientes.

Fuente: trabajo propio

Durante la estancia en el hospital 25 pacientes tuvieron neumonía (73.5 %), 4 pacientes desarrollaron lesión renal (11.8 %), 2 tuvieron sepsis (5.9 %), 15 presentaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (44.1 %), 9 tuvieron alguna coagulopatía (26.5 %), 1 presentó una infección de vías urinarias (IVU) (2.9 %), 1 desarrolló tromboembolia pulmonar (TEP) y acidosis respiratoria (2.0 %), y 1 desarrolló disfunción hepática aguda (2.9 %), ningún paciente tuvo lesiones cardiacas, infecciones secundarias o infecciones nosocomiales (**Figura 9**).

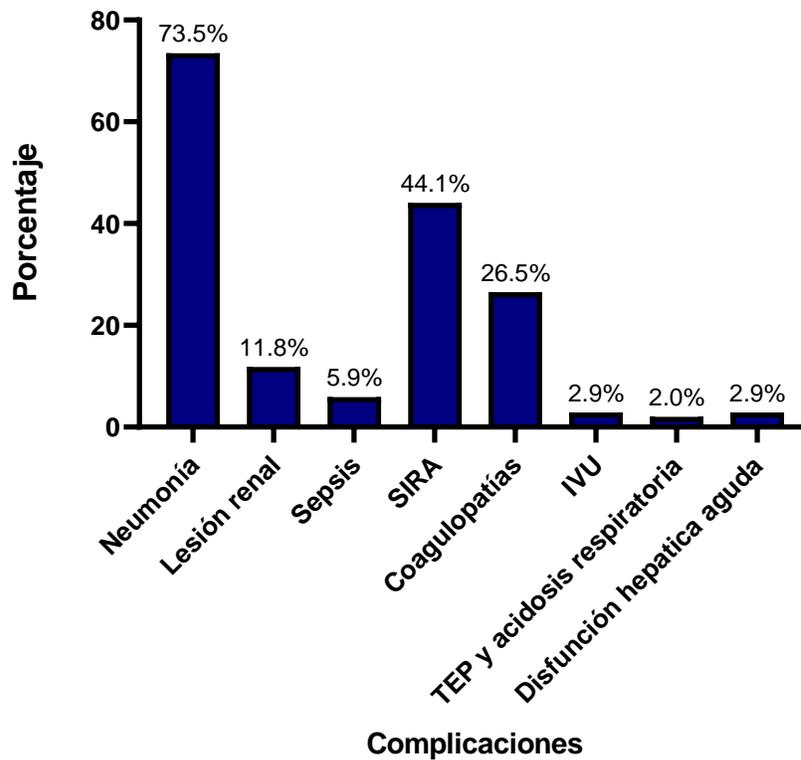


Figura 9. Complicaciones derivadas de la COVID-19 observadas en los pacientes.

Fuente: trabajo propio.

En cuanto al grado de la enfermedad, el nivel reportado al ingreso fue leve en 7 pacientes (20.6 %), mientras que en 27 no se determinó (79.4 %). En cuanto al manejo, 31 pacientes requirieron oxígeno suplementario (91.2 %), a ninguno se le colocaron puntas nasales, la mascarilla con reservorio se empleó en 28 pacientes (82.4 %), en total 11 estuvieron bajo ventilación mecánica no invasiva (32.4 %) (**Figura 10**), y 12 bajo ventilación mecánica invasiva (35.3 %), principalmente se observó que la ventilación mecánica se mantuvo durante un promedio de 6.7 ± 3.5 días con un máximo de 13 (**Tabla 4**).

La posición en prono se empleó en 24 pacientes (70.6 %), en 2 pacientes se reportó el uso de bloqueadores neuromusculares (5.9 %) y ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal.

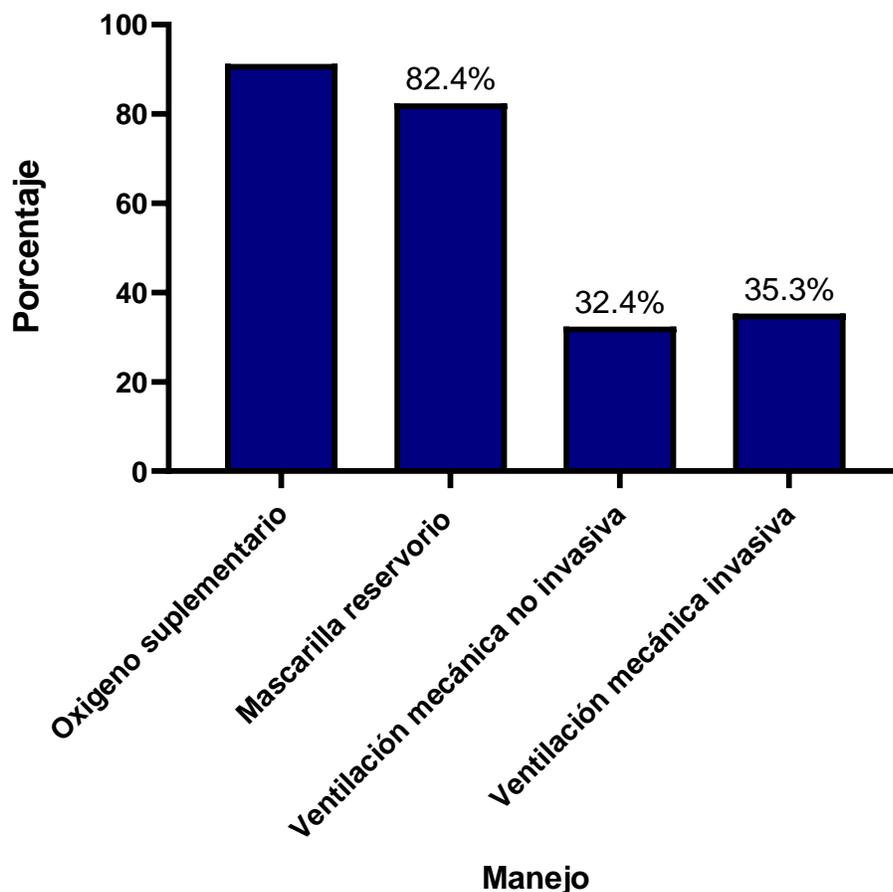


Figura 10. Manejo respiratorio en los pacientes.

Fuente: trabajo propio.

A 3 pacientes requirieron su manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos (8.8 %), en los eventos relacionados con la enfermedad, 2 pacientes tuvieron un paro cardíaco durante su estancia hospitalaria (5.9 %), 3 presentaron falla multiorgánica (8.8 %), ninguno desarrolló neumonía asociada al ventilador, coagulación intravascular diseminada, tuvo un evento vascular cerebral, edema pulmonar, síndrome de Mendelson, o necesito el manejo mediante ECMO.

Tabla 4. Medidas de tendencia central y de dispersión del tiempo de ventilación mecánica en los pacientes.

	Frecuencia	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Mediana
Tiempo de ventilación mecánica	12	6.7	3.5	1	13	7

Fuente: Trabajo propio.

El tratamiento antiviral fue administrado en 1 paciente (2.9 %), 30 recibieron enoxaparina como antitrombótico (88.2 %), mientras que 4 no tuvieron ninguno; 1 paciente recibió tocilizumab (2.9 %), 3 recibieron ivermectina (9.1 %) (**Figura 11**); en ningún paciente se empleó la hidrocloroquina, redesmivir lopinavir o ritonavir. En cuanto a los antibióticos empleados, principalmente se administró ceftriaxona con claritromicina (n= 15, 44.1 %), seguido de claritromicina con levofloxacin (n=3, 8.8 %), y en tercer lugar la ceftriaxona sola, claritromicina con meropenem (n=2, 5.9 % cada uno), por último, en 7 pacientes no se administraron antibióticos (20.6 %) (**Figura 12**).

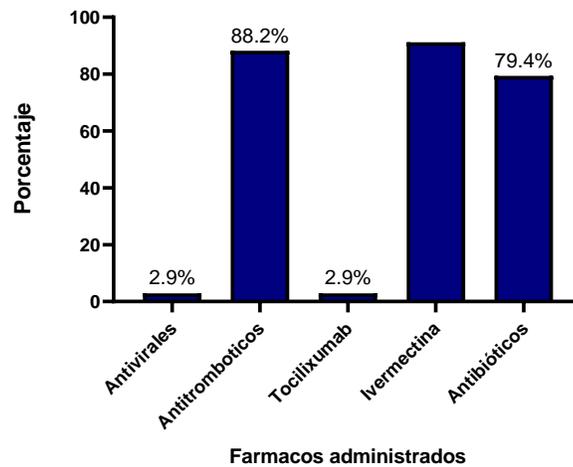


Figura 11. Fármacos empleados para el tratamiento de los pacientes.

Fuente: trabajo propio.

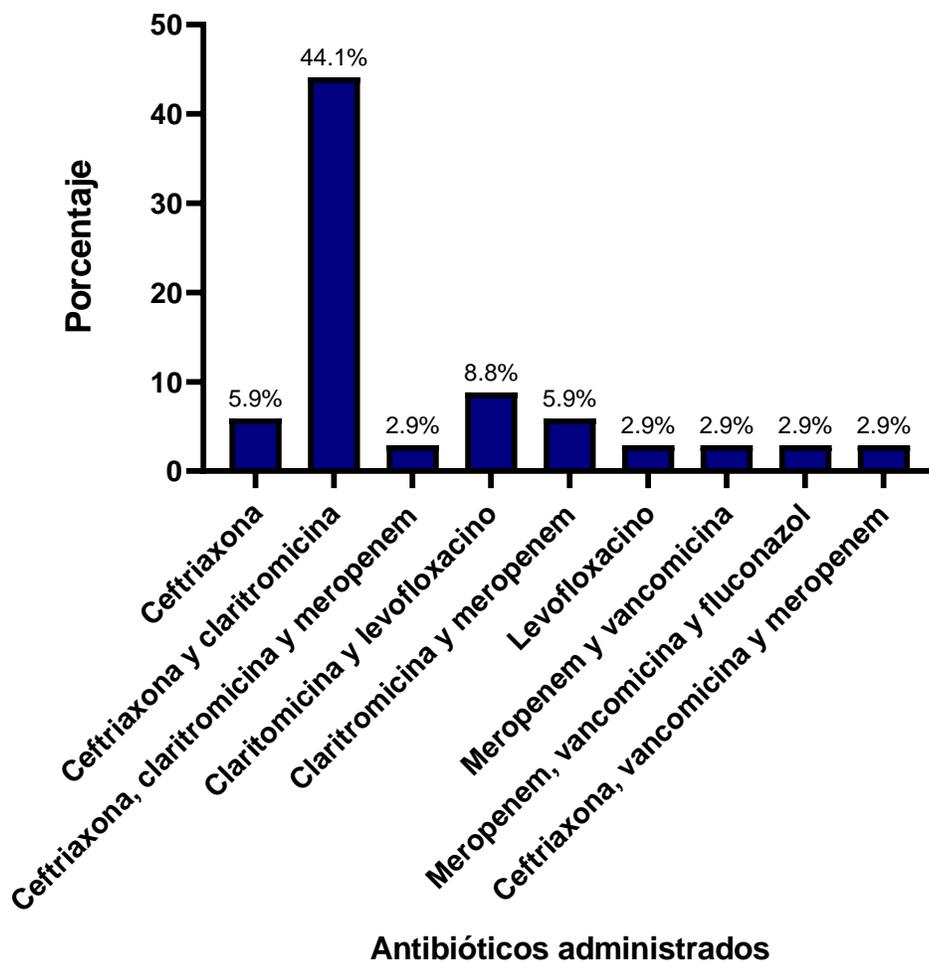


Figura 12. Antibióticos administrados a los pacientes para el tratamiento de la COVID-19.

Fuente: trabajo propio.

En el análisis por parte de patología, en pulmón el daño alveolar difuso se observó en 25 pacientes, 20 con una cruz y 5 con dos (58.8 % y 14.7 % respectivamente), la congestión vascular se encontró en 11 pacientes, 10 con una cruz y 1 con dos (29.4 % y 2.9 % respectivamente); la membrana hialina se encontró en 22 pacientes, 10 con una cruz (29.4 %), 11 con dos cruces (32.4 %), y 1 con tres cruces (2.9 %), la presencia de neutrófilos se encontró en 2 pacientes (5.8 %), y la presencia de linfocitos se halló en 28, 26 con una cruz (76.5 %) y 2 con dos cruces (5.9 %), en 12 pacientes se observaron células gigantes (35.3 %), y el daño celular se reportó en 26 pacientes

(76.5 %), en 28 se encontró desprendimiento celular (82.4 %) y en 3 se encontró fibrina intersticial (8.8 %) y 8 tuvieron trombosis de neumocitos, 5 con una cruz (14.7 %), y 3 con dos cruces (8.8 %) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Hallazgos patológicos pulmonares encontrados en los pacientes.

Reportes patológicos	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Daño alveolar difuso		
+	20	58.8
++	5	14.7
Congestión vascular		
+	10	29.4
++	1	2.9
Membrana hialina		
+	10	29.4
++	11	32.4
+++	1	2.9
Neutrófilos	2	5.8
Linfocitos		
+	26	76.5
++	2	5.8
Células gigantes	12	35.3
Daño celular	26	76.5
Desprendimiento celular	28	82.4
Fibrina intersticial	3	8.8
Trombosis de neumocitos		
+	5	14.7
++	3	8.8

Fuente: trabajo propio

En las biopsias hepáticas, en 20 se encontró dilatación sinusoidal, 19 con una cruz (55.9 %) y 1 con dos (2.9 %), 3 pacientes tuvieron glucogenización nuclear, (8.8 %),

en 21 se observó esteatosis macrovesicular, 17 con una cruz y 4 con dos (50.0 % y 11.8 % respectivamente), 7 tuvieron linfocitos periportales (20.6 %), en 3 se encontró fibrosis (8.8 %), en 1 se observó infiltración lobular (2.9 %), 2 tuvieron necrosis centrolobular (5.9 %), ninguno presentó nódulos regenerativos, necrosis periportal (**Tabla 6**).

Tabla 6. Hallazgos patológicos hepáticos encontrados en los pacientes.

Reportes patológicos	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Dilatación sinusoidal		
+	19	55.9
++	1	2.9
Glucogenización nuclear	3	8.8
Esteatosis macrovesicular		
+	17	50.0
++	4	11.8
Linfocitos periportales	7	20.6
Fibrosis	3	8.8
Infiltración lobular	1	2.9
Necrosis centrolobular	2	5.8

Fuente: trabajo propio

En los estudios radiológicos, se encontró que 8 pacientes tuvieron opacidad en vidrio esmerilado (23.5 %), 4 tuvieron opacidades en parche (11.8 %), 16 presentaron opacidades en parche bilaterales (47.1 %), y 7 tuvieron anomalías intersticiales (20.6 %) (**Figura 13**).

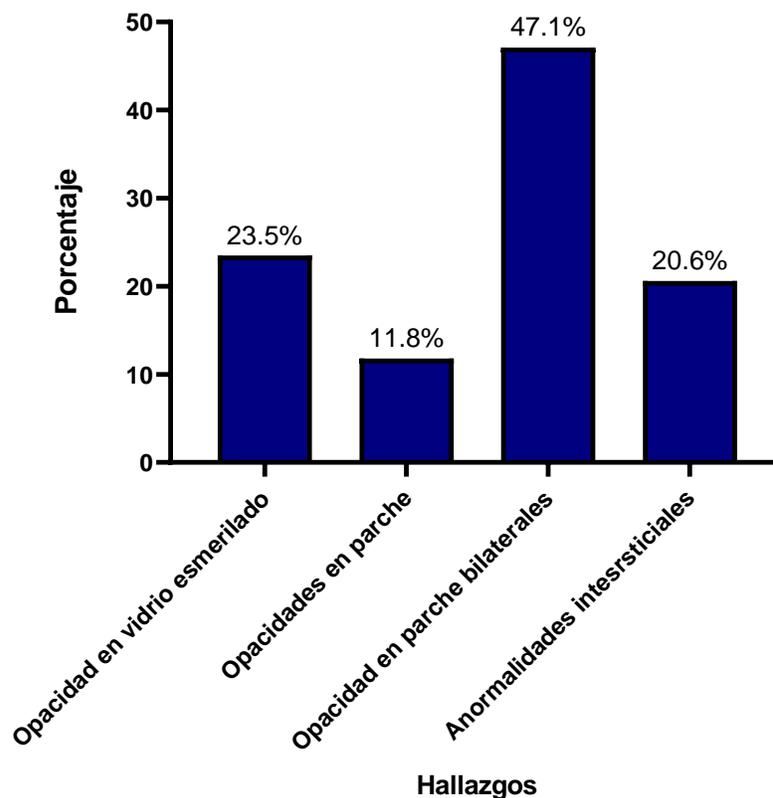


Figura 13. Hallazgos radiológicos en las radiografías de tórax de los pacientes.

Fuente: trabajo propio.

En cuanto a los estudios de laboratorio, en la citometría hemática los leucocitos tuvieron una mediana de 18.9 (RIC 12.0 – 28.1), la hemoglobina tuvo una media de 13.8 ± 2.99 , el hematocrito fue de 39.8 ± 7.1 , y el ancho de distribución eritrocitaria (RDW, por sus siglas en inglés) fue de 44.6 ± 5.1 (**Tabla 7**).

Tabla 7. Resultados de algunos componentes de la citometría hemática de los pacientes.

Concepto	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Hemoglobina (g/dl)				
Muestral	13.0	2.4	8.9	17.1
Hombres	14.4	3.1	7.6	19.4

Mujeres	12.5	2.4	7.6	17.0		
Hematocrito (%)	38.3	5.7	28.2	47.8		
RDW (%)	47.7	6.3	39.3	59.5		
	Mediana	Límite inferior	Límite superior	RIC	Mínimo	Máximo
Leucocitos (miles/uL)	18.9	12.0	28.1	14.1	7.3	50.0

Fuente: Trabajo propio

RIC: Rango intercuartílico

En la química sanguínea, los electrolitos séricos y otros estudios, se encontró una deshidrogenasa láctica con una mediana de 750 (RIC 593.4 – 1199.2) UI/L, el cloro tuvo una media de 107.3 ± 7.5 mEq/L, el potasio tuvo una mediana de 4.3 (RIC 3.8 – 5.3) y el sodio tuvo una mediana de 4.3 (RIC 137.7 – 144.8) mEq/L, la creatinina tuvo una mediana de 1.1 (RIC 0.43 – 2.8) mg/dL, y el dímero-D tuvo una mediana de 5,000 (RIC 2869.81 – 5262.8) mg/L (**Tabla 8**).

Tabla 8. Resultados de exámenes de laboratorio de los pacientes.

Concepto	Media		Desviación estándar		Mínimo	Máximo
	Mediana	Límite inferior	Límite superior	RIC	Mínimo	Máximo
Cloro (mEq/L)	107.3		7.5		98	132
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	750.0	593.4	1199.2	590	463	1883
Sodio (mEq/L)	140.0	137.7	144.8	8	134	150
Potasio (mEq/L)	4.3	3.8	5.3	3.5	6.9	1.0
Creatinina (mg/dL)	1.1	0.43	2.8	1.0	0.6	6.7
Dímero-D	5000	2869.8	5262.8	670.0	464.0	5000

proteína reactiva (mg/L) C	226.0	160.3	303.8	145	103	447
----------------------------	-------	-------	-------	-----	-----	-----

Fuente: Trabajo propio

RIC: Rango intercuartílico

En los parámetros de los pacientes que estuvieron bajo ventilación mecánica, la presión positiva al final de la espiración (PEEP) más alta tuvo una mediana de 12 (RIC 11.1 – 13.8), mientras que la relación PaO₂-FiO₂ tuvo una media de 73.4 ± 32.1 (Tabla 9).

Tabla 9. Parámetros ventilatorios de los pacientes con ventilación mecánica.

Concepto	Media		Desviación estándar		Mínimo	Máximo
PaO ₂ -FiO ₂	60.4		25.2		30	100
Presión de meseta	35.9		6.6		27	50
	Mediana	Límite inferior	Límite superior	RIC	Mínimo	Máximo
PEEP (pacientes con ventilación mecánica)	12.0	11.1	13.8	4	10	16

RIC: Rango intercuartílico

Fuente: Trabajo propio.

Se realizaron pruebas con Kappa de Cohen, para comprobar la concordancia entre los resultados de las radiografías de tórax o los hallazgos de las biopsias pulmonares y las complicaciones de la COVID-19 que se recolectaron.

En los hallazgos de las biopsias se agruparon el daño alveolar difuso, la congestión vascular, la membrana hialina, la presencia de neutrófilos, la presencia de linfocitos, el daño celular, la presencia de fibrina intersticial y la trombosis de neumocitos; y como

complicaciones se tomaron las variables de neumonía, necesidad de ventilación mecánica y SDRA.

La concordancia entre los hallazgos de las biopsias y la neumonía fue $\kappa=0.173$, entre los hallazgos patológicos y la necesidad de ventilación mecánica fue $\kappa=0.040$ y entre los hallazgos patológicos y el SDRA fue de 0.190 (**Tabla 10**).

Tabla 10. Pruebas de concordancia para el daño observado en las biopsias y complicaciones de la COVID-19.

	Daño observado en biopsia		Kappa
	Si	No	
Neumonía			0.173
Si	23	2	
No	7	2	
Ventilación mecánica			0.040
Si	11	1	
No	19	3	
SIRA			0.190
Si	15	0	
No	15	4	

Fuente: Trabajo propio.

Para los hallazgos de daño pulmonar en la radiografía de tórax se tomaron en cuenta las opacidades en vidrio esmerilado y en parche locales o bilaterales; la concordancia entre la neumonía y los datos de daño en radiografía fue $\kappa=-0.100$, entre la ventilación mecánica y los datos de daño en radiografías fue $\kappa=0.110$ y entre el SIRA y los datos de daño radiológicos fue $\kappa=0.070$ (**Tabla 11**).

Tabla 11. Pruebas de concordancia para el daño observado en la radiografías y complicaciones de la COVID-19.

	Daño en radiografía	Kappa
--	---------------------	-------

	Si	No	
Neumonía			
Si	20	5	-0.100
No	8	1	
Ventilación mecánica			
Si	11	1	0.110
No	17	5	
SIRA			
Si	13	2	0.071
No	15	4	

Fuente: Trabajo propio.

Finalmente se realizó una prueba de Kappa de Cohen entre los hallazgos de daño tisular de las biopsias pulmonares y los datos de daño de las radiografías de tórax, el resultado obtenido fue $\kappa=0.068$ (**Tabla 12**).

Tabla 12. Pruebas de concordancia entre los daños observados en las biopsias pulmonares y los hallazgos radiológicos de los pacientes con COVID-19.

	Daño tisular		Kappa
	Si	No	
Daño radiológico			
Si	25	3	0.068
No	5	1	

Fuente: Trabajo propio.

10. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo fue describir y analizar los cambios histológicos en pulmón e hígado en pacientes con SARS-CoV-2. Todos los pacientes y sus datos fueron recolectados de manera post mortem; se reunió la información de 34 pacientes con un predominio de hombres sobre mujeres con una razón de 2 a 1, un resultado que es de cierta manera esperable pues en los diferentes reportes sobre la mortalidad en COVID-19 dependiendo del sexo; Bienvenu *et al.*, en su revisión sobre la alta mortalidad en los hombres, señala que esta diferencia se debe a las diferencias del sistema inmune (28).

La edad de la muestra tuvo una media de 52.7 años, década en la cual se encontró una predominio de pacientes en la muestra, este resultado también es esperable pues los pacientes por arriba de los 40 años tienen un riesgo mayor de morir tal y como lo mencionan Kang y Jung en su revisión (29).

En el tiempo entre el inicio de los síntomas la mediana de los pacientes fue de 11 días con la confirmación de la enfermedad ocurrida dentro de ese tiempo; esto fue similar a lo que encontraron Faes *et al.*, en su revisión sobre los datos de 14 618 pacientes de 114 hospitales Belgas, en quienes el tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso al hospital fue desde 3 y hasta 10.4 días; además de este resultado el tiempo de estancia hospitalaria también fue similar, Faes *et al.*, encontraron una que el tiempo de hospitalización vario también entre 3 y 10.4 días siendo más larga a medida que avanza la edad, en el presente estudio la mediana de estancia hospitalaria fue de 6 días (30).

Entre las comorbilidades observadas se encontró un predominio de la obesidad, la DM2 y la HAS, que son tres de las principales comorbilidades observadas en población mexicana y que como mencionan Pacheco-Pantoja *et al.*, son tres comorbilidades que aumentan el riesgo de complicaciones para COVID (OR entre 2.2 y 3.6 para cada una), y que en conjunto con el sexo tienen aún más influencia (31).

Los síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes fueron tos, fiebre y mialgias, la cefalea, la fatiga y la disnea también se observaron, y el menos común fue la diarrea. Ningún paciente se presentó con síntomas nasales o dolor torácico, lo cual ha sido reportado como síntomas raros de COVID-19. Los síntomas más comunes que

se encontraron en el presente estudio tienen una importante similitud con lo que se ha observado en otros trabajos, Parasher en su revisión sobre la fisiopatología de la COVID-19, menciona que los síntomas más comunes en las personas entre 40 y 70 años son la fiebre, dolor, disnea, malestar general y tos seca (32). Entre las complicaciones la neumonía y el SIRA fueron las dos más observadas, que son precisamente las que más se presentan en la enfermedad, estos resultados también son similares a lo observado en el trabajo de Parasher (32).

En el manejo a los pacientes, prácticamente todos necesitaron de algún tipo de apoyo respiratorio, el único que no se empleó fueron las puntas nasales, sin embargo, desde la mascarilla con reservorio hasta la ventilación mecánica invasiva fueron necesarios en el manejo; en cuanto al tiempo que se manejó la intubación fue igual que la media del tiempo de estancia hospitalaria lo que hace suponer que los pacientes que fueron intubados no alcanzaron el retiro de la ventilación mecánica invasiva. La posición en prono, uno de los métodos más usados en las áreas de cuidado crítico se empleó en casi un tercio de los pacientes, lo cual es un hallazgo incluso más bajo que en otros trabajos, pues actualmente casi el 100 % de los pacientes son manejados con esa posición, a menos que tengan una contraindicación importante.

La falla multiorgánica se observó en relativamente pocos pacientes y la lesión renal también, lo que hace pensar que la mayoría de los pacientes del presente estudio murió por los problemas pulmonares causados por el virus SARS-CoV-2, lo cual es un hecho importante para el análisis de los tejidos pulmonares. Entre los fármacos que se administraron se observó una diversidad entre los antibióticos, casi todos los pacientes recibieron anticoagulantes y se llegaron a emplear algunos antivirales, este resultado es esperable pues el manejo de los pacientes con COVID-19 aun sufre modificaciones conforme los médicos e investigadores aprenden de lo observado, algo destacable es que ningún paciente recibió inmunoglobulina o esteroides, lo primero puede ser a causa del tipo de hospital en el que se realizó el estudio, pues el hospital General de Cholula es público y generalmente son los pacientes o sus familiares los que pagan por los medicamentos empleados y en donde se atiende principalmente a población de muy bajos recursos, por lo que se entiende que tratamientos costosos como la inmunoglobulina no sean empleados con frecuencia.

En los reportes de patología, las biopsias de pulmón mostraron que el daño alveolar difuso, la formación de membranas hialinas, la presencia de linfocitos y el desprendimiento celular fueron los cuatro hallazgos más frecuentes en los pacientes, sin embargo, también se encontró congestión vascular, neutrófilos, células gigantes, fibrina intersticial y trombosis de neumocitos.

En cuanto a estos hallazgos, se han observado resultados similares en biopsias de pacientes italianos; Carsana *et al.*, reportaron haber encontrado daño alveolar difuso, congestión capilar, necrosis en neumocitos, formación de membranas hialinas, edema intersticial, hiperplasia de neumocitos y trombos constituidos de fibrinas y plaquetas (33), que también es similar a lo que encontraron Fernández-Rodríguez *et al.*, en su estudio ellos encontraron algunas diferencias a medida que avanzaba la enfermedad, en la fase inicial los pacientes tenían edema intraalveolar, hiperplasia de neumocitos y células gigantes; conforme la enfermedad empeoraba empezaron a encontrar el daño alveolar difuso, membranas hialinas, exudados de fibrina, infiltrados linfocitarios, células gigantes y atipia de neumocitos descamados (34); dicho hallazgo ayuda a entender como ocurre el daño al tejido pulmonar y hace suponer que muchos de los pacientes del presente estudio llegaron a las etapas avanzadas de la COVID-19.

En los hallazgos de las biopsias hepáticas se encontró dilatación sinusoidal y esteatosis macrovesicular como hallazgos más frecuentes, no obstante, en frecuencia, estos dos apenas superaron a la mitad de pacientes; otros hallazgos encontrados incluyeron la glucogenización nuclear, linfocitos periportales, fibrosis, infiltrados lobulares y necrosis centrolobular; en otros estudios, los hallazgos patológicos en hígado han sido la isquemia y la endotelitis linfocitaria (34), un estudio que con el cual se tienen algunas similitudes es el de Velarde-Ruiz *et al.*, en su estudio mencionan que en biopsias hepáticas de pacientes con COVID-19, se encontró esteatosis microvesicular, actividad inflamatoria portal y lobular, aunque también recalcan que el daño debe estudiarse para aclarar si se debe únicamente a la infección por SARS-CoV-2 o también interviene el daño hepático por fármacos (3) y en cuestión de la población del presente estudio hay que pensar en la influencia de la obesidad y la diabetes o incluso de la hipertensión arterial sistémica.

En los hallazgos radiológicos, se encontraron opacidad en vidrio esmerilado y en parche, dos hallazgos frecuentes en la neumonía por COVID, tal como lo señalan Chérrez-Ojeda *et al.* (35).

En los estudios de laboratorio, se encontró una hemoglobina por sexo con valores normales, un hematocrito bajo, un RDW elevado y leucocitosis; también se observaron electrolitos séricos normales, creatinina ligeramente elevada, una elevación importante en la deshidrogenasa láctica, una franca elevación de la proteína C reactiva, y en el dímero-D; estos resultados reflejan en la reacción sistémica ante el virus, el estado normal renal, un mal estado del hígado y la actividad trombótica que sucede en el cuerpo, aunque es importante señalar que no se contó con los laboratorios completos de los pacientes, lo que limita su interpretación.

Finalmente, los resultados de las pruebas de concordancia con Kappa de Cohen, mostraron que existe una concordancia entre los hallado en las biopsias o en los estudios radiológicos y lo observado en los pacientes; en cuanto a la biopsia el SIRA y la neumonía tuvieron un Kappa mayor que la necesidad de ventilación, aunque este, de acuerdo con Abaira *et al.*, es calificado como insignificante, en los resultados de las pruebas con los hallazgos radiológicos la necesidad de ventilación mecánica fue la que obtuvo un Kappa más alto, no obstante, este no superó el 0.20 que Abaira señala para que la concordancia sea mediana, algo similar ocurrió también con la concordancia entre lo encontraron en las biopsias y en las radiografías de tórax (36).

11. CONCLUSIONES

La enfermedad provocada por el SARS-CoV-2, es una de las más graves que el mundo ha observado; en los meses pasados se han hecho avances para su detección y manejo a un ritmo probablemente nunca antes visto por la humanidad, en este aspecto, el conocimiento microscópico de la fisiopatología y el daño causado por la enfermedad es sumamente importante; en el presente estudio, se contó con una muestra de pacientes que fallecieron a causa de COVID-19, en quienes se encontró que los hombres fueron los más afectados, así como los pacientes de 50 a 60 años, también se encontraron las comorbilidades más comunes en la población mexicana y se comprobó que están presentes en los pacientes que desgraciadamente fallecen.

Los síntomas que exhibieron los pacientes coinciden con lo que se ha encontrado en otras partes del mundo, así también lo hicieron los tiempos entre el inicio de la enfermedad y la hospitalización o la muerte. El manejo en la mayoría de los pacientes requirió el uso de la ventilación mecánica, lo que reflejó el daño pulmonar que se pudo apreciar en las radiografías y en los hallazgos de patología.

En pulmones, lo más frecuente fue encontrar daño alveolar difuso, formación de membranas hialinas, linfocitos y desprendimiento celular, pero también congestión vascular, neutrófilos, células gigantes, fibrina intersticial y trombosis de neumocitos, en las biopsias de hígado lo más frecuente fue dilatación sinusoidal y esteatosis macrovesicular, glucogenización nuclear, linfocitos periportales, fibrosis, infiltrados lobulares y necrosis centrolobular; ambos hallazgos coincidieron con lo observado por otros autores en estudios internacionales.

Las pruebas de concordancia, aunque mostraron que hay tal relación entre los hallazgos radiológicos y patológicos con las observaciones clínicas, no fueron suficientes para tener un resultado con concordancia mediana.

12. REFERENCIAS

1. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect.* 2020;35:100679.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
3. Tisdell CA. Economic, social and political issues raised by the COVID-19 pandemic. *Econ Anal Policy.* diciembre de 2020;68(January):17–28.
4. Caldera-Villalobos C, Garza-Veloz I, Martínez-Avila N, Delgado-Enciso I, Ortiz-Castro Y, Cabral-Pacheco GA, et al. The Coronavirus Disease (COVID-19) Challenge in Mexico: A Critical and Forced Reflection as Individuals and Society. *Front Public Heal.* 2020;8(June):26–9.
5. Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA.* el 28 de abril de 2020;323(16):1549.
6. Beigmohammadi MT, Jahanbin B, Safaei M, Amoozadeh L, Khoshavi M, Mehrtash V, et al. Pathological Findings of Postmortem Biopsies From Lung, Heart, and Liver of 7 Deceased COVID-19 Patients. *Int J Surg Pathol.* 2021;29(2):135–45.
7. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller A, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(6):e323-33.
8. Brown M, Magee L, Kenny L, Karumanchi A, McCarthy F, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291–310.
9. Aucella F, Corsonello A, Leosco D, Brunori G, Gesualdo L, Antonelli-Incalzi R. Beyond chronic kidney disease: the diagnosis of Renal Disease in the Elderly as an unmet need. A position paper endorsed by Italian Society of Nephrology (SIN) and Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). *J Nephrol.* 2019;32(2):165–76.

10. Côté A, Firoz T, Mattman A, Lam E, Dadelszen P, Magee L. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obs Gynecol.* 2008;199:625.e1-625.
11. Ginsberg J, Chang B, Matarese R, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 2015;209(25):1543–6.
12. Rodríguez H, Shimajuko R, Uriol R, Rodríguez H, Vera M. relación proteína creatinina en orina para el diagnóstico de preeclampsia. *Rev Médica Trujillo.* 2015;11(2).
13. Giorgini M, Torres M, Mladin J. Utilidad del Índice Proteína / Creatinina como marcador de Proteinuria Significativa en el Diagnóstico de Preeclampsia.
14. García L, Martínez J, Gonzalez M, López R. Evaluación del índice proteína creatinina en orina aislada para la predicción de proteinuroa significativa durante la gestación. *Prog Obs Ginecol.* 2011;54(5):225.230.
15. Brown M. Pregnancy hypertension: an international. *Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2014;4:97–104.
16. Price C, Newall R, Boyd J. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005;51(9):1577–86.
17. Côté A, Brown M, Lam E, Dadelszen P, Firoz T, Liston R, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ.* 2008;336(7651):1003–6.
18. Branković I, Verdonk P, Klinge I. Applying a gender lens on human papillomavirus infection: cervical cancer screening, HPV DNA testing, and HPV vaccination. *Int J Equity Health.* febrero de 2013;12:14.
19. Morris R, Riley R, Doug M, Deeks J, MD K. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;9(345):e4342.
20. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2004;16:275–

279.

21. Kayatas S, Erdogdu E, Cakar E, Yilmazer V, Arinkan S, Dayıcioglu V. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in women with preeclampsia. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):368–71.
22. Waugh J, Hooper R, Lamb E, Robson S, Shennan A, Milne F, et al. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Heal Technol Assess.* 2017;21(61):1–90.
23. Gulec U, Sucu M, Ozgunen F, Buyukkurt S, Guzel A, Paydas S. Spot Urine Protein-to-Creatinine Ratio to Predict the Magnitude of 24-Hour Total Proteinuria in Preeclampsia of Varying Severity. *J Obs Gynaecol Can.* 2017;39(10):854–60.
24. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obs Gynecol.* 2003;189(3):848-52.
25. Chan P, Brown M, Simpson J, Davisa G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG an Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112:280–5.
26. Guida J, Parpinelli M, Surita F, Costa M. The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obs.* 2018;143(1):101–7.
27. Papanna R, Mann L, Kouides R, Glantz J. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obs Gynecol.* 2008;112(1):135–44.
28. Monroy M, Zapeta I. valor del examen de orina simple para el diagnóstico de preeclampsia. *Rev Centroam Obstet y Ginecol.* 2011;16(3):72–5.
29. Neithardt A, Dooley S, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Resid Pap Obstet.* 2002;186(5):P883-886.
30. Montero N, Soler M, Pascual M, Barrios C, Márquez E, Rodríguez E, et al. Correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina esporádica y las proteínas en orina de 24 horas. *Nefrología.* 2012;32(4):494–501.
31. Salud S de. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en

- segundo y tercer nivel de atención. 2017;
32. Berthet A, Bartolo S, Subtil D, Clouqueur E, Garabedian C, Azais H. Spot urine protein-to-creatinine ratio as a diagnostic test in pre-eclampsia: A gold standard? *Int J Gynaecol Obs.* 2020;149(1):76–8.
 33. Valdés-Hernández J, Reyes-Pablo AE, Navarrete-Hernández E, Canún-Serrano S. Demanda de atención obstétrica y densidad de recursos en salud para mujeres mexicanas en edad fértil. *Gac México.* 2020;156(2).
 34. Geraldo J, Ramos L, Sass N, Hofmeister S, Costa M. Preeclampsia: Definitions of Hypertensive States during Pregnancy Pathophysiological Foundations. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2017;39:496–512.
 35. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:3–12.
 36. Font-López KC, Gutiérrez-Castañeda MR. Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(2):116–24.
 37. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza A, Medina-García C, Barquera-Cervera S. Hypertension: prevalence, early diagnosis, control and trends in Mexican adults. *Salud Publica Mex.* 2013;55 Suppl 2:S144-50.
 38. Cabrera Ruilova JD, Pereira Ponton MP, Ollague Armijos RB, Ponce Ventura MM. Factores de riesgo de preeclampsia. *Reciamuc.* 2019;3(1):1012–32.
 39. Abraira V. El índice Kappa. *SEMERGEN.* 2000;27:247–9.