

Evolución científica mundial frente al nuevo paradigma del COVID-19



Graciela Ghirardi

***EVOLUCIÓN CIENTÍFICA MUNDIAL FRENTE AL
NUEVO PARADIGMA DEL COVID-19***

OPORTUNIDADES Y LIMITACIONES

Ghirardi, Graciela

Evolución científica mundial frente al nuevo paradigma del COVID-19 : oportunidades y limitaciones /
Graciela Ghirardi. - 1a ed. - Córdoba : Recfot, 2021.
60 p. ; 20 x 17 cm.

ISBN 978-987-4056-37-5

1. Medicina Preventiva. 2. Virología. 3. Epidemiología. I. Título.
CDD 614.409

La Editorial no se responsabiliza por los conceptos u opiniones vertidos en las entrevistas, artículos y documentos traducidos y/o reseñados en este Reporte, los cuales son de exclusiva responsabilidad de los respectivos entrevistados, traductores, autores o colaboradores.

***EVOLUCIÓN CIENTÍFICA MUNDIAL FRENTE AL
NUEVO PARADIGMA DEL COVID-19***

OPORTUNIDADES Y LIMITACIONES

Graciela Ghirardi

2021

Médica Cirujana Facultad Ciencias Médicas UNC.
Especialista en Anatomía Patológica y Citología Exfoliativa, otorgado por el Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba.
Directora del laboratorio Privado de Patología e Investigación GHIRARDI.
Asistente, disertante y directora de Congresos en Argentina y en el exterior.
Coordinadora de la Comisión de Protocolo sobre Cáncer de Pulmón como representante del Consejo Médico Provincia de Córdoba. Año 2020.
Autora sobre numerosos trabajos de investigación científica presentados en congresos del país y en el extranjero.
Jefa de Residentes de Anatomía Patológica del Hospital Córdoba.
Creadora del Servicio Anatomía Patológica en Hospital Arturo Illia de Alta Gracia, Córdoba.
Fue Miembro staff por concurso y Jefe Servicio Anatomía Patológica Hospital Córdoba.
Fue Patóloga Salud Pública Municipalidad y Lalcec de Alta Gracia, Córdoba.
Coordinadora Proaps (programa cáncer cuello uterino de Córdoba) 4 años.
Fue Presidente Gremial Hospital Córdoba.
Premio Aaron Kaminsky 2001 a mejor comunicación "Angioma en Penacho". 2001.
Premio al mejor trabajo Libre Congreso Latinoamericano de Patología, Ecuador,
"Expresión de Telomerasa y Ki67 en cáncer cervical". 2003.
Premio Pathos a la Mirada Social, y Mirada de los Usuarios, San Sebastián, España, 2010.
Visitante Ilustre UNLAR, La Rioja, por dirección Jornadas Patólogos 2007
Designada Profesor Honorario otorgado por Campus Universitario Siglo XXI Licenciatura en Médico Cirujano Incorporada a la Universidad Autónoma de México. 2014.
Huésped Distinguida Ciudad de Managua, Nicaragua, 20 de noviembre 2014.
Coordinadora permanente del taller de Cuba, en cáncer cérvico-uterino y ano-rectal desde 2016.
Colaboradora como patóloga independiente "ad honorem" de Bio.SB, Santa Bárbara, California, USA.

DEDICADO A

A mis hijos e hijas

A mis nietas

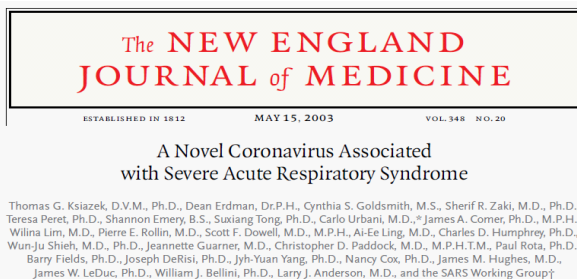
*“Tomemos el mal menor como alternativa”.
Aristóteles.*

CONTENIDOS

La autopsia como procedimiento fundamental para “el buen tratar”	6
Introducción a la biología y fisiopatología del virus	8
1. Correlation of COVID-19 autopsy and clinical findings in hospitalized patients in the Academic Center in Metro Atlanta	11
2. Pulmonary Pathology Society Companion Meeting USCAP 2021, 16th March 2021 COVID-19. Lung Pathology	12
Fisiopatogenia	12
Catepsinas	14
Familia de factores de transcripción MiT/TFE, MITF, TFEB, TFE3 y TFEC	17
Disfunción de células endoteliales: un actor importante en Infección por SARS-CoV-2	18
El dímero D	19
Correlación de autopsia COVID-19 y clínica	22
Biomarcadores en COVID 19	22
El síndrome de dificultad respiratoria aguda/daño alveolar difuso	22
El camino de las autopsias COVID	24
Condiciones técnicas y recomendaciones para realizar autopsias. Recomendaciones OMS y OPS (Máximas garantías de bioseguridad)	24
Limpieza Ambiental	26
Equipo de protección personal	27
La autopsia en el momento del SARS-CoV-2: Protocolo y lecciones	29
Técnicas de autopsia	29
Personal de autopsia	29
Inspección externa del cuerpo	30
Evisceración del cerebro	31
Apertura de la caja torácica	31
Apertura del saco pericárdico	32
Apertura in situ de las cavidades derechas del corazón	32
Apertura in situ de las cavidades izquierdas del corazón	32
Apertura del corazón	33

Extracción de los pulmones cortándolos del hilio	33
Evisceración, pesaje, muestreo y examen individual	33
Apertura de la cavidad posterior del omento Inspección y muestreo in situ	33
Evisceración, muestreo y examen en bloque	34
Movilización, inspección y muestreo in situ	34
Hallazgos anátomo/patológicos. Biología molecular	35
PULMONES	35
Lesiones generales: Distrés respiratorio agudo (SDRA)	35
Pulmón	39
Mas observaciones	40
Médula ósea	43
Corazón	44
Mecanismos de injuria cardíaca con resto del organismo	45
Activación endotelial, inflamación y trombosis en COVID-1	45
Hígado	46
Cerebro	46
Sigamos aportando conocimientos	49
Laboratorio de pacientes, asociado con peores resultados	49
Tratamientos COVID-19. Algunas propuestas	50
La otra pandemia, población vulnerable en un sistema de inequidad	51
REFLEXIONES	53
Bibliografía	57

Los patólogos deberían estar considerados entre los primeros en encontrar brotes de enfermedades pues están en una posición privilegiada para descubrir patologías infecciosas emergentes. Sus aportes deben ser considerados como investigación colaborativa en el campo multidisciplinario junto a epidemiólogos, clínicos, veterinarios, microbiólogos, etc.



A partir del 2020, las afirmaciones de Kuhn *“Las revoluciones como cambio de la concepción del mundo”*, toman nueva relevancia. Estamos viviendo un momento inédito del siglo XXI, el conocimiento científico se está poniendo a prueba, es nuestra obligación ampliar el espectro académico fundamentalmente clínico e imagenológico, y revitalizar una práctica que estaba pasada de “moda”, las autopsias. Ellas están nuevamente (en este mundo globalizado y de fácil acceso a la comunicación) siendo consideradas cada vez más como herramientas de vigilancia eficaces. La misma deberá realizarse en forma rápida y planificada, adaptando su metodología a ítems específicos de acuerdo a cada caso. Según refiere Carpenitouna y cols, en su publicación *“La autopsia en el momento del SARS-CoV-2: Protocolo y lecciones”*, cuando relata: ... la autopsia ha jugado un papel fundamental en la clasificación y definición de la etiología y patogenia de las enfermedades durante

más de dos siglos, desde el trabajo fundamental “*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*” de Morgagni en 1761. Este papel es aún relevante, dada la aparición periódica de nuevas entidades nosológicas y la consiguiente necesidad de conocer sus características, consecuencias sobre el cuerpo humano y posible tratamiento.

Las autopsias, perdieron vigencia con los años, dado los avances científicos y tecnológicos. (Bombí, 2004) En pandemia, por cuidados relacionados con la bioseguridad disminuyó drásticamente su utilización, aunque se sabe que es la única forma de constatar, en forma fehaciente, la causa de una muerte. Las autopsias proveen información crítica para correlacionar con la clínica, fisiopatología y datos epidemiológicos; en este sentido. *¿Sería esta la forma de lograr un verdadero diagnóstico y efectivo tratamiento?*

La OMS denominó al nuevo tipo de Coronavirus, identificado en Wuhan (China) en diciembre del 2019,¹ como SARS-CoV-2, pues pertenece a la misma familia del SARS-CoV-1 originado en el año 2003 y que produjo un síndrome respiratorio severo que afectó en mayor número a gente joven. Este nuevo virus, COVID-19 (*el nuevo nombre se toma de las palabras en inglés “corona”, “virus” y disease y el año de denuncia*), se extendió rápidamente por el mundo, el 11 de marzo del 2020 la OMS lo declaró como pandemia. (Rubio L, 2020)

LA AUTOPSIA COMO PROCEDIMIENTO FUNDAMENTAL PARA “EL BUEN TRATAR”

Probablemente las razones por las que, durante esta pandemia, las autopsias a menudo se solicitaron en pocos casos, tarde en

1 Tomado de: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

conocerse y desanimen algunas respuestas, quizás por el hecho de haberla prohibido en más de una nación. Consideramos que este método histórico, como se refirió, es único y muy eficiente para conocer el “núcleo etiológico” del problema. Nos proveería, además, mayor conocimiento y, por ende, una mejor forma de tratar a los pacientes. Pues, como dice el resabio, para comprender lo desconocido debemos mirarlo directamente con nuestros propios ojos.

Reynaldo Álvarez Santana, patólogo cubano, cita en su artículo sobre autopsias (el valor de la autopsia clínica) en palabras del poeta Goethe “Lo más difícil de ver es lo que está delante de tus ojos.”

El mecanismo de infección del Sars-Cov-2 se asocia al receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2), que confiere al patógeno una gran infectividad. (Rubio L, 2020) El receptor ECA2 se ubica en células epiteliales de órganos que incluyen pulmón, bazo, hígado, riñón, timo, cerebro, ganglios linfáticos y medula ósea.

El COVID-19 puede cursar en forma asintomática; sin embargo, cuando se hace sintomático progresa, llega a desarrollar neumonía bilateral intersticial atípica en pocos días, con síndrome respiratorio agudo y puede ser muy letal.

Hay factores de riesgo (tabaquismo, enfermedad cardiovascular, EPOC, sexo masculino y mayores de 60 años) muy difundidos y diferentes comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión) sin olvidar uno de los factores más importantes en la diseminación de esta virosis, la inequidad social. (Cabrera Martimbianco AL, 2021) (Gray DM, 2020) (Kamalakannan S, 2021)

Las personas con discapacidad institucionalizadas en residencias o centros de atención a largo plazo, tienen mayores tasas de

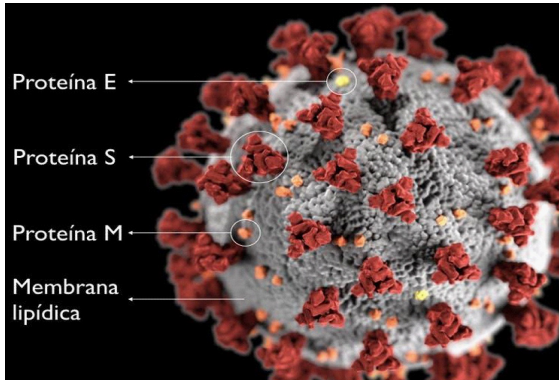
infección ya que los riesgos son múltiples (por ejemplo, visitas cruzadas, falta de información accesible, escasez de insumos). Más allá de lo relacionado con la salud y sus vulnerabilidades (por ejemplo, tasas de comorbilidad), las medidas políticas y de salud pública deben prevenir o reducir los riesgos ambientales existentes en este y otros grupos de riesgo. (Gray DM, 2020)

Entendemos que, una forma de acotar posibilidades es la de realizar autopsias, ello permite conocer con mayor certeza la fisiopatología de la enfermedad y sus características anátomo/patológicas, al estudiar material de órganos específicos de estos pacientes que padecieron la virosis.

INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL VIRUS

El virus se une a las células de los epitelios nasal y bronquial, también invade a los neumocitos, por medio de su proteína de membrana *spike* (S), misma que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2). Posteriormente, la serin-proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), expresada en las células del hospedador, situación que facilita la captación mediante la adherencia al ECA2 y activa la proteína S del Sars-Cov-2 que media la entrada del virus al ambiente celular. (Wiersinga WJ, 2020)

Numerosas gotas eliminadas por el tracto respiratorio superior y la boca del infectado, toman contacto con membranas mucosas de otras personas, penetrando el virus a las células vía receptor de la enzima 2 convertidor de angiotensina.



Proteína E

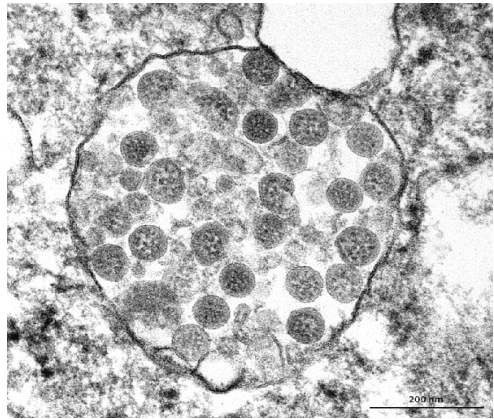
Proteína S

Proteína M

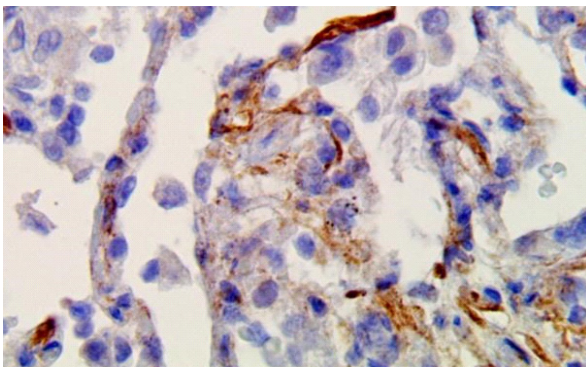
Membrana
lipídica

Imagen virtual de la estructura del coronavirus. Tomada y modificada de CDC; disponible en <https://theconversation.com/coronavirus-conociendo-al-enemigo-134489>

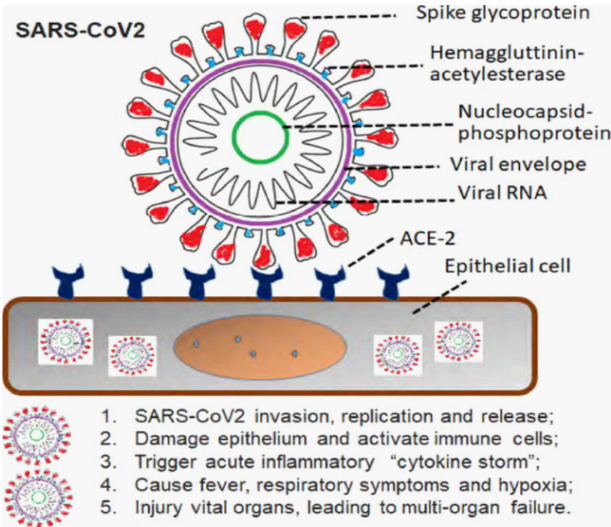
Fotomicrografía electrónica (ME) de aislado viral desarrollado en cultivo celular. Las partículas esféricas de coronavirus con cortes transversales a través de la nucleocápside, que se ven como puntos negros, se agrupan dentro de una membrana que las separa del citoplasma. (Goldsmith CSD, 2020)



La ME puede ser una herramienta poderosa para demostrar la presencia de infección por un virus.



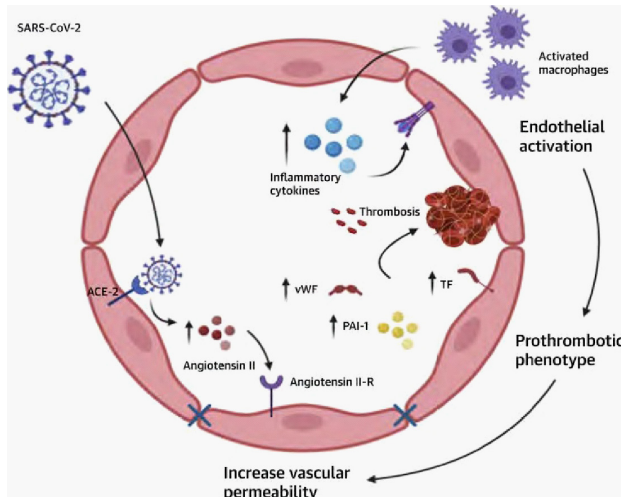
Inmunohistoquímica de tejido pulmonar positivo para Sars-Cov-2 (señal marrón).



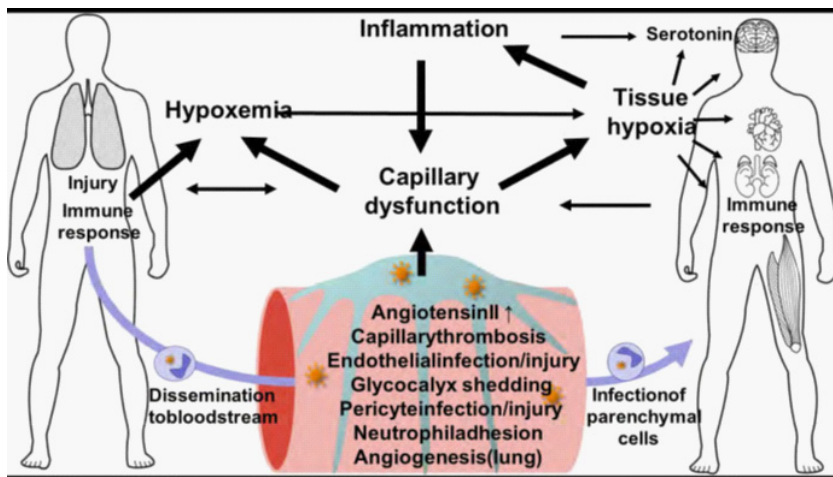
GengYJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, LodatoR, CastriottaRJ. Características fisiopatológicas y abordajes terapéuticos de la lesión pulmonar y las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad por coronavirus 2019.

CardiovascPathol. 2020; 47: 107228. doi: 10.1016 / j.carpath.2020.10722

Activación endotelial, inflamación y trombosis en COVID-19, Giustino G et al. JACC et al. JACC 2020;76:2011-2023



SARS-CoV-2. Daño micro vascular y síntomas durante y después de COVID-19



Ostergaard L. *Physiol Rev* 2021;9:e14726

Las tendencias halladas en revisión bibliográfica, son variables y a veces contradictorios, vayan dos ejemplos de sendos trabajos presentados en Congreso USCAP, marzo 2021:

1. CORRELATION OF COVID-19 AUTOPSY AND CLINICAL FINDINGS IN HOSPITALIZED PATIENTS IN THE ACADEMIC CENTER IN METRO ATLANTA

Shebelut C, Mosunjac M, Geller R, Peterson M, Mosunjac M. *Modern Pathology* 2021; 34(SUPPL 2):25-28.

El estudio muestra que los pacientes COVID-19 positivos en asistencia respiratoria mecánica con hospitalización prolongada muere de insuficiencia respiratoria debido a Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) complicado por bronconeumonía superpuesta, a menudo organizada:

- A pesar de los dímeros D elevados, los eventos tromboembólicos no son hallazgos predominantes.
- Si bien los dímeros D permanecen significativamente elevados

hasta el momento de la muerte, los números de plaquetas declinan abruptamente y ninguno se correlaciona con el nivel de oxígeno oscilante.

- Los órganos distintos del pulmón no mostraron patología relacionada con COVID-19.

1. PULMONARY PATHOLOGY SOCIETY COMPANION MEETING USCAP 2021, 16th March 2021 COVID-19. LUNG PATHOLOGY

Professor Andrew G Nicholson, DM, FRC Path Consultant Histopathologist, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, and Honorary Professor of Respiratory Pathology National Heart and Lung Division Imperial College, London, United Kingdom

El pulmón solo puede reaccionar ante una agresión COVID-19, en un número limitado de formas:

- Inflamación: aguda, crónica, aguda y crónica, eosinofílica, etc.
- Destrucción (pérdida de alveolar).
- Acumulación de materiales (edema, proteinosis, trombos).
- Necrosis.
- Fibrosis.
- Resolución.

FISIOPATOGENIA

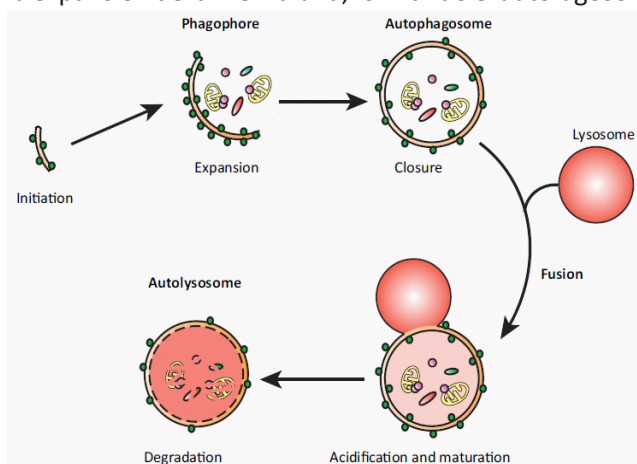
King publica, en 2012, que todos los organismos, ya sean unicelulares o metazoarios, experimentan cambios frecuentes en su entorno físico. (King JS, 2011) Para funcionar de manera óptima, las células deben mantener las propiedades correctas para su entorno; física o químicamente, las células se encuentran mal adaptadas y deben adaptarse rápidamente para preservar la función celular. El desfase

entre los cambios ambientales y el ajuste representa un período de estrés para la célula, que activa vías de adaptación y manejo del estrés para recuperar la homeostasis. (Matthews BD, 2006) (Mayr M, 2000) (Sadoshima J, 1997)

Una de esas respuestas a la compresión mecánica es la inducción de autofagia (King JS, 2011), proceso degradativo mediante el cual los componentes citosólicos, como las proteínas u orgánulos completos, se capturan y descomponen a través de la vía lisosomal. El término autofagia se refiere a tres procesos relacionados (autofagia micro, macro y mediada por acompañante), pero a lo largo de este artículo se habla específicamente sobre la forma mejor entendida, la macroautofagia.

Este término se refiere a la vía autofágica en la que las vesículas de doble membrana (autofagosomas) se forman *de novo* en el citoplasma antes de fusionarse con la vía lisosomal (ver figura).

Macroautofagia: formación y maduración de autofagosomas. Los autofagosomas se forman *de novo* en el citoplasma. Esta primera implica la formación de un complejo de iniciación, que conduce a la expansión de la membrana, formando el autofagosoma inmaduro o fa-



góforo. Este luego continúa expandiéndose, capturando componentes citosólicos y se cierra formando el autofagosoma maduro.

Finalmente, el autofagosoma se fusiona con los lisosomas, liberando V ± ATPasas e hidrolasas lisosomales, lo que conduce a la acidificación y degradación de su contenido. Los círculos verdes indican LC3/atg8, un marcador de autofagosomas de uso común.

Para Chiramel y col la autofagia selectiva responsable de la eliminación de virus – virofagia (Chiramel AI, 2013):

- La virofagia activa la inmunidad innata y adaptativa contra la infección viral.
- Algunos virus han desarrollado diversas estrategias para combatir o utilizar la autofagia para promover su propio ciclo de vida.
- Estos virus utilizan el DMV de autofagosoma como un sitio para la replicación.

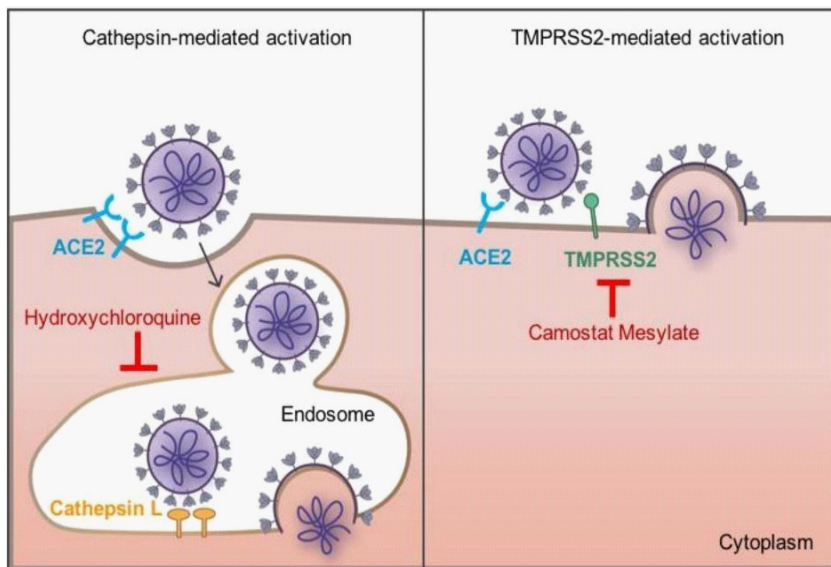
Además, hay evidencia considerable que la abundancia de la necroptosis perpetúa la inflamación patógena e impulsa la lesión tisular. (Moriwaki K, 2013)

Catepsinas

Las catepsinas son proteasas lisosomales que son vitales para muchas funciones celulares (Patel S, 2018):

- La catepsina-k se expresa en el tejido pulmonar y se ha demostrado estar regulado por la familia MiT / TFE de factores de transcripción. (Chilosi M, 2009) (Motyckova G, 2001)
- Se requieren catepsinas para la entrada del SARS-CoV-2 a células y replicación *in vitro*. (Pišlar A, 2020)

La catepsina K está regulada positivamente en macrófagos, células intersticiales y neumocitos de pulmones con neumonía COVID-19, en comparación con los controles.



Tomada de: <https://www.news-medical.net/news/20200724/21997/Spanish.aspx>

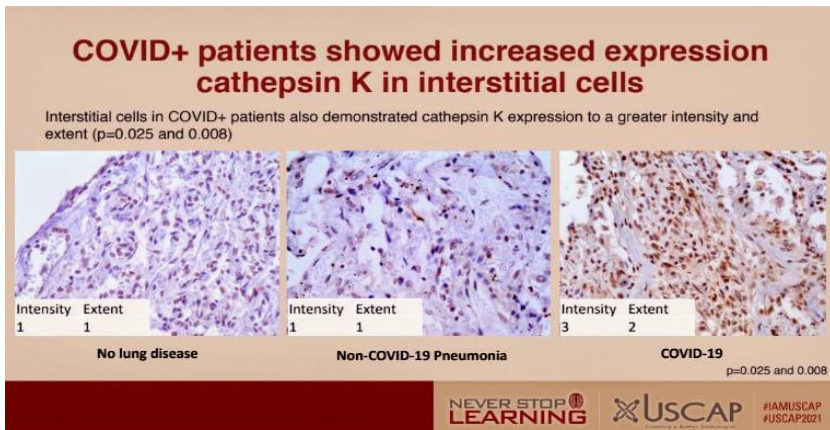
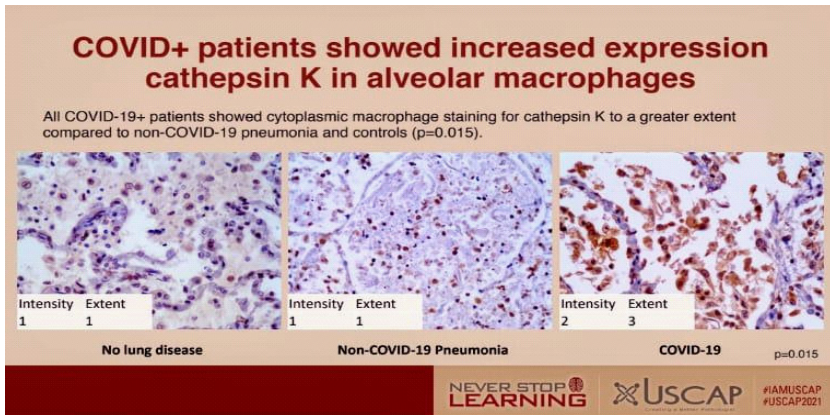
- La catepsina K nuclear de neumocitos está disminuida en la neumonía por COVID-19.
- TFEB demuestra tinción endotelial ocasional en neumonía por COVID-19.
- Estos hallazgos sugieren una regulación positiva de la vía de autofagia y un aumento.
- Diferenciación de macrófagos y ayudar a dilucidar aún más la patogénesis de contagio COVID-19.

Resumiendo

- La catepsina K está regulada positivamente en macrófagos, células intersticiales y neumocitos de pulmones con neumonía COVID-19, en comparación con los controles.
- La catepsina K nuclear de neumocitos está disminuida en la neu-

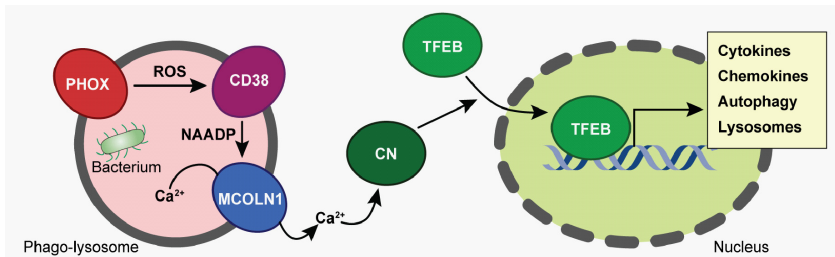
monía por COVID-19.

- TFEB demuestra tinción endotelial ocasional en neumonía por COVID-19.
- Estos hallazgos sugieren una regulación positiva de la vía de autofagia y un aumento diferenciación de macrófagos y ayuda a dilucidar aún más la patogénesis de Contagio de COVID-19.

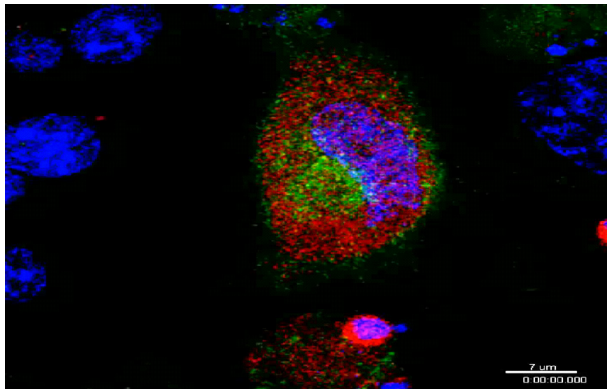


Familia de factores de transcripción MiT / TFE, MITF, TFEB, TFE3 y TFEC

- Reguladores maestros de la biogénesis lisosomal y autofagia.
(Puertollano R, 2018)
- Se activan las partículas de SARS-CoV-2 y SARS-CoV TFEB *in vitro*.
(Miao Z, 2021) (Yuan Y, 2018)



Najibi et al. Autophagy 2021



Yue et al, Cell Death & Disease, 2018 USCAP 2021

Disfunción de células endoteliales: un actor importante en Infección por SARS-CoV-2



HHS Public Access

Author manuscript

N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC 2021 January 09.

Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2020 July 09; 383(2): 120–128. doi:10.1056/NEJMoa2015432.

Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19

Maximilian Ackermann, M.D.,

Institute of Pathology and Department of Molecular Pathology, Helios University Clinic Wuppertal, University of Witten-Herdecke, Wuppertal

Article



SOURCE
DATA



TRANSPARENT
PROCESS

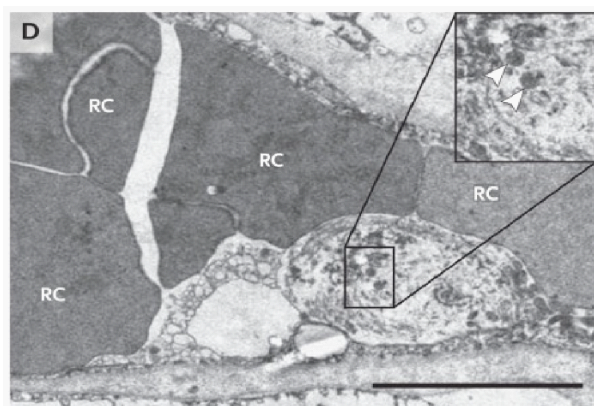


OPEN
ACCESS

THE
EMBO
JOURNAL

TFEB controls vascular development by regulating the proliferation of endothelial cells

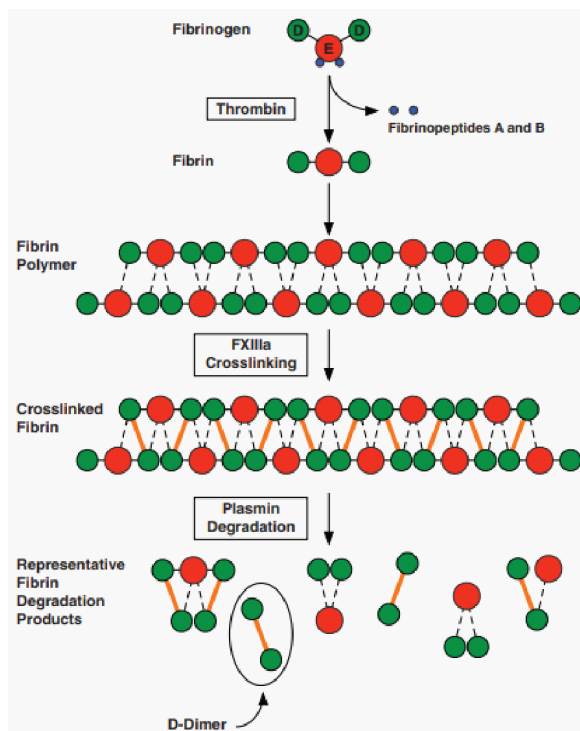
Gabriella Doronzo^{1,2,*} , Elena Astanina^{1,2}, Davide Corà³, Giulia Chiabotto⁴, Valentina Comunanza^{1,2} , Alessio Noghero^{1,2} , Francesco Neri⁵, Alberto Puliafito^{1,2}, Luca Primo^{1,2}, Carmine Spampinato^{6,7,8} , Carmine Settembre^{6,7,8}, Andrea Ballabio^{6,7,8} , Giovanni Camussi⁴, Salvatore Oliviero⁹ & Federico Bussolino^{1,2,**}



Ackermann et al, *N Engl J Med*. 2020 July 09; 383(2) USCAP 2021

EL DÍMERO D

La digestión de la fibrina por la plasmina, resulta de la acción secuencial de la trombina, el Factor XIIIa y la plasmina, es un importante biomarcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis de utilidad pronóstica al ingreso y durante la internación, así como de severidad de la enfermedad, disponible en los laboratorios. Los pacientes con COVID-19 pueden presentar en su evolución una coagulopatía (asociada o no) que se caracteriza por un estado protrombótico; los graves muestran niveles de dímero D significativamente elevados según diferentes estudios en comparación con cuyos síntomas fueron leves y con sujetos no infectados. Lippi y Plebani advierten acerca de las anomalías del



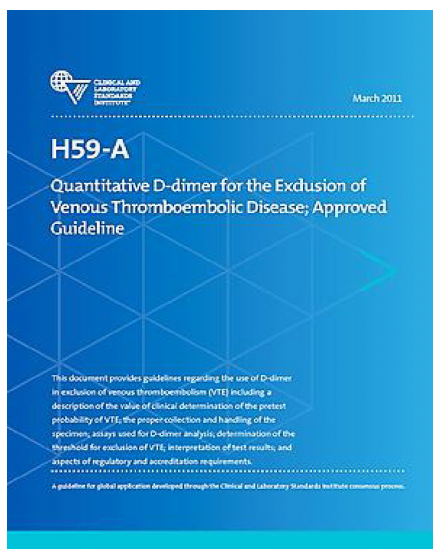
laboratorio en pacientes con la infección por COVID-19 publicada en 2020, los autores recopilaron los distintos reportes conocidos hasta ese momento, que hablaban de un aumento del dímero D entre un 36-43%. (Lippi G, 2020)

DOI:10.1093/
labmed/lmw001

En lo que respecta a la fisiopatología de la infección por el virus SARS-CoV-2, se postula que el dímero D aumenta por la fibrinólisis sistémica de los coágulos formados en la microvasculatura pulmonar y los eventuales trombos venosos (TEV, fuente intravascular) y también se generarían a partir de la digestión de la fibrina que se deposita en el espacio aéreo alveolar de los pacientes con cuadros severos de COVID-19 (fuente extravascular). De esta forma se explicarían los muy elevados niveles reportados de este biomarcador. Así el dímero D en pacientes con COVID-19 se asocia a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte (calidad de la evidencia baja). Es un marcador de activación de la coagulación y de la fibrinólisis muy sensible pero que no es específico para COVID-19, ya que aumenta en numerosas condiciones como por ejemplo el SDRA, neumonías No COVID y diversos cuadros inflamatorios, entre otros. Niveles elevados al ingreso y su incremento en la internación tienen valor pronóstico negativo. Las guías para el diagnóstico, prevención y tratamiento

de TEV recomiendan NO utilizar el dímero D para diagnóstico de TEV, ni como único biomarcador para guiar la terapia anticoagulante en estos pacientes.

Se esperan los resultados de los estudios clínicos randomizados y controlados para conocer el verdadero rol del dímero D para el manejo de los pacientes COVID-19.

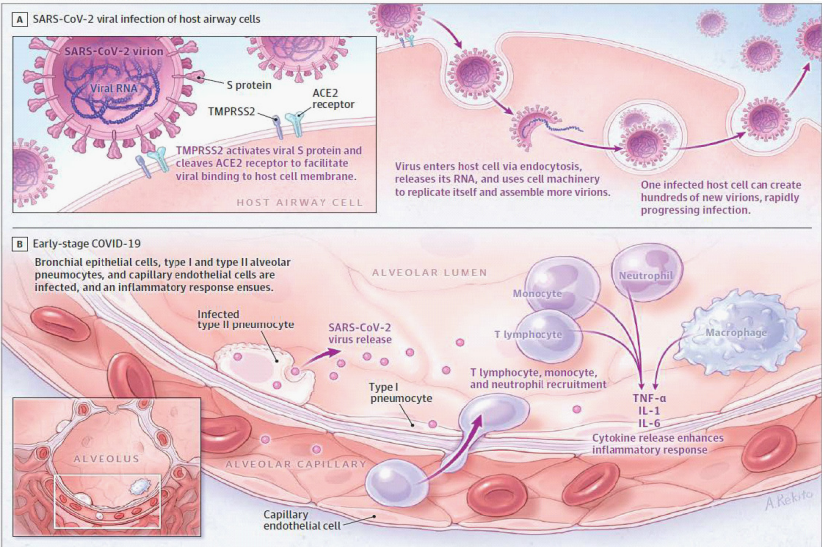


Clinical Review & Education

JAMA | Review

Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review

W. Joost Wiersinga, MD, PhD; Andrew Rhodes, MD, PhD; Allen C. Cheng, MD, PhD;
Sharon J. Peacock, PhD; Hallie C. Prescott, MD, MSc

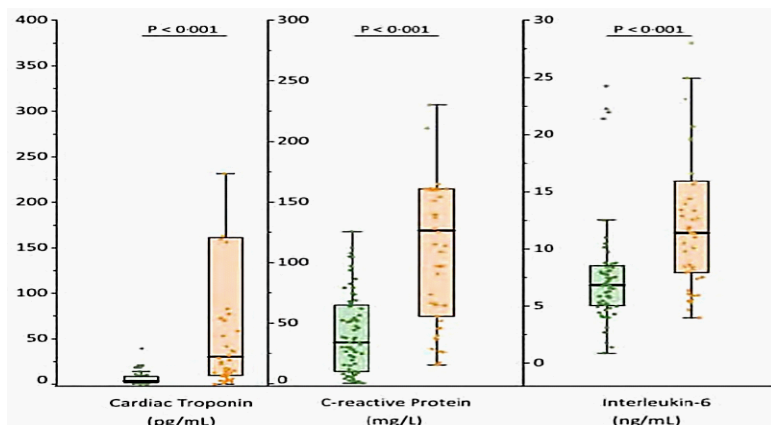


Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC.
Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus
Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020; 324(8):782-93.

CORRELACIÓN DE AUTOPSIA COVID-19 Y CLÍNICA

HALLAZGOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO ACADÉMICO EN ATLANTA, Shebelut C, Mosunjac M, Geller R, Peterson M, Mosunjac M.

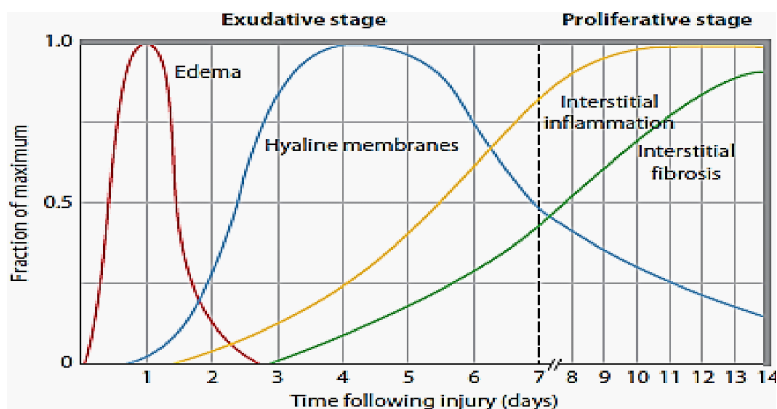
Biomarcadores en COVID 19

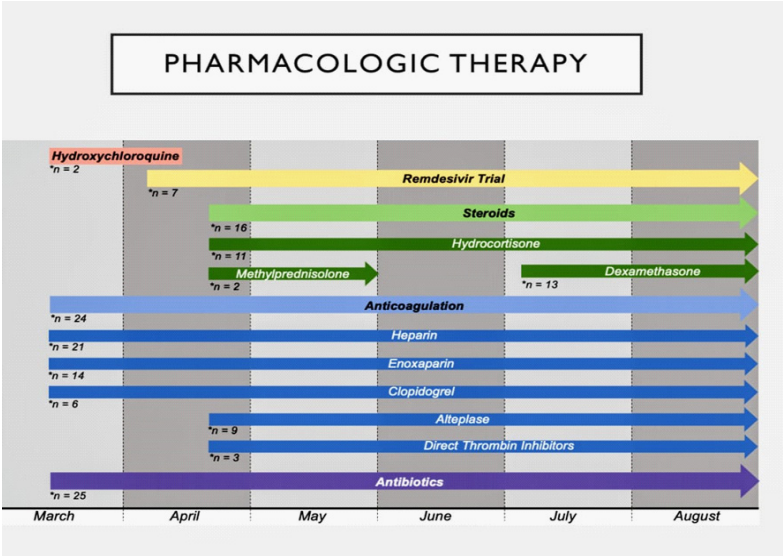


Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-1062

EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA / DAÑO ALVEOLAR DIFUSO

Hall JB, Schmidt GA, Kress JP. *Principles of Critical Care*, 4th Edition





EL CAMINO A AUTOPSIAS COVID

Creemos que hacer autopsias nos permitirán conocer fisiopatología de la enfermedad, y sus características anátomo/patológicas, al estudiar material proveniente de órganos específicos.



Oklahoma (United States) in March 2020 Am J Clin Pathol 2020; XX:1-9 DOI: 10.1093/AJCP/AQAA062 USCAP 2021



CONDICIONES TECNICAS Y RECOMENDACIONES PARA REALIZAR AUTOPSIAS. RECOMENDACIONES OMS Y OPS (MÁXIMAS GARANTÍAS DE BIOSEGURIDAD):

- Los procedimientos de seguridad para las personas fallecidas infectadas con una enfermedad respiratoria aguda (IRA), incluida la COVID-19, deben ser coherentes con los utilizados para cualquier procedimiento de autopsia. En general, los peligros conocidos del trabajo en la sala de autopsias parecen surgir del contacto con materiales infecciosos y, en particular, de salpicaduras en las superficies corporales de los trabajadores sanitarios en lugar

de por inhalación de material infeccioso. Sin embargo, si un paciente con COVID-19 murió durante el período infeccioso, los pulmones y otros órganos todavía pueden contener virus vivos, y se necesita protección respiratoria adicional (N-95 o respiradores equivalentes) durante los procedimientos que generan aerosoles de partículas pequeñas (por ejemplo, el uso de sierras eléctricas y el lavado de intestinos). Por lo tanto, los exámenes *post mortem* de pacientes con COVID-19 merecen especial precaución.

- Asegurarse de que existen medidas de seguridad al realizar exámenes *post mortem* y la recogida de muestras para análisis microbiológicos. Ocupe un número mínimo de personal en el procedimiento, y realizar sólo si está disponible:
 1. Una habitación adecuadamente ventilada para el procedimiento.
 2. El EPP apropiado; traje de exfoliación, mascarilla quirúrgica o respirador (N95 o similar) si hay PGA, vestido resistente a líquidos de manga larga, guantes (ya sea dos pares o un par de guantes de autopsia) y protector facial (preferiblemente) o gafas, botas; o evitando el uso de sierras eléctricas siempre que sea posible; o evitar las salpicaduras al extirpar, manipular o lavar órganos, especialmente el tejido pulmonar.
 3. Colocación del EPP: ponerse el EPP en la antesala (antes de entrar en la sala de autopsias) y retirar en la habitación de vestir designado.
- Realizar autopsias en una habitación adecuadamente ventilada, es decir, al menos ventilación natural con al menos 160L/s/flujo

de aire por persona o salas de presión negativas con al menos 12 cambios de aire por hora (ACH) y dirección controlada del flujo de aire cuando se utiliza ventilación mecánica.

- Minimizar los PGA en las salas de autopsias (por ejemplo, durante la escisión pulmonar):
 - Si abre los intestinos, hacerlo bajo el agua;
 - el uso de ventilación de escape para contener aerosoles y reducir el volumen de aerosoles liberados en el ambiente ambiental; los sistemas de escape alrededor de la mesa de autopsia deben dirigir el aire y los aerosoles lejos de los trabajadores sanitarios que realizan el procedimiento (por ejemplo, escape hacia abajo).
 - utilizar dispositivos de contención siempre que sea posible (por ejemplo, gabinetes de bioseguridad para la manipulación y el examen de muestras más pequeñas).
 - utilizar cubiertas de vacío para sierras oscilantes.
 - no utilice aerosoles de agua de alta presión.
 - si abre los intestinos, hacerlo bajo el agua.
- Para reducción de los procedimientos generadores de aerosoles (PGA) durante la necropsia, deben de ser considerados:

Limpieza Ambiental

Los coronavirus humanos pueden permanecer infecciosos en superficies inanimadas durante un máximo de 9 días. La desinfección superficial con hipoclorito de sodio al 0,1% o alcohol 62-71% reduce significativamente la infectividad del coronavirus en superficies dentro de un tiempo de exposición de 1 minuto. Se espera un efecto similar contra el SARS-CoV-2.

El cloro debe diluirse a 0,1% (1000 ppm) al día y mantenerlo fuera de la luz solar. Limpie todas las superficies: o usando el EPP apropiado o removiendo cualquier derrame / fluidos corporales con toallas absorbentes (papel) y luego desecharlos inmediatamente como residuos infecciosos; o limpiando superficies con agua y detergente; o aplicando cloro 0.1% u otro desinfectante estandarizado por el centro de salud – si la solución de hipoclorito de sodio se utiliza mojar la superficie con la solución y permitir al menos 10 minutos de tiempo de contacto; o enjuagando el área con agua limpia para eliminar el residuo desinfectante (si es necesario).

Equipo de protección personal

Para obtener las especificaciones técnicas de los EPP, referirse a Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud.

Se considera indispensable determinar la presencia del virus en el cadáver, mediante detección del ADN viral, con toma de orofaringe y nasofaringe.

Muestras de hisopos post mortem para pruebas de SARS-CoV-2:

Especímenes:

- Hisopo del tracto respiratorio superior: Hisopo nasofaríngeo (hisopo NP)
- Frotis del tracto respiratorio inferior: Frotis de pulmón de cada pulmón

Pruebas:

- La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción

inversa (RT-PCR) sigue siendo el “estándar de oro” para la detección diagnóstica clínica del SARS-CoV-2.

- Muestras de hisopos post mortem para pruebas de virus de influenza y otros patógenos respiratorios. Para obtener más información sobre los métodos de prueba de la influenza, consulte Información para médicos sobre pruebas del virus de la influenza.

LA AUTOPSIA EN EL MOMENTO DEL SARS-COV-2: PROTOCOLO Y LECCIONES

L. Carpenitouna, M. D'Ercolea, F. Porta, E. Di Blasi, P. Doib, G. Redolfi Fagara, R. Rey, G. Bulfamantesegundo. Escuela de Patología, Universidad de Milán, Milán, Italia. Unidad Compleja de Anatomía Patológica y Genética Médica, Hospital San Paolo, Universidad de Milán, Milán, Italia

TÉCNICAS DE AUTOPSIA

Técnica de Virchow (extracción de las vísceras una a una) para:

- Pulmones, bazo, riñones, suprarrenales y gónadas.

Técnica de Rokitsky (apertura y examen in situ de vísceras y aparatos) para:

- Corazón (antes de extraerlo), tórax, grandes vasos sanguíneos, estómago, epiplón y páncreas, duodeno, intestino grueso, uréteres, próstata, vejiga y gran vaso sanguíneo retroperitoneal.

Técnica de Ghon (evisceración en bloque) para:

- Cerebro, lengua, órganos del cuello y mediastino posterior, hígado y vesícula biliar, intestino delgado.

La técnica de evisceración de Letulle (evisceración en masa) **no se realiza** para minimizar la fuga de sangre, heces y fluidos biológicos del cuerpo.

PERSONAL DE AUTOPSIA

- Primer operador (el “sucio”): médico, especialista en patología, experto en la realización de autopsias, incluso en presencia de enfermedades de alto riesgo infeccioso; Realiza la autopsia y, si es necesario, cose el cuerpo al final.
- Segundo operador (el “limpio”): médico, especialista o residente en patología, incluso sin experiencia particular en autopsias; toma

fotografías, transcribe pesos, medidas, volúmenes y observaciones dictadas por el primer operador y asiste en la recolección, catalogación y almacenamiento de las muestras.

- Técnico: apoya al primer operador, pero solo si ha sido capacitado para autopsias con alto riesgo infeccioso; si está presente, apoya al primer operador y cose el cuerpo al final.

INSPECCIÓN EXTERNA DEL CUERPO

- Longitud corporal, estado de nutrición (espesor máximo del pániculo adiposo a nivel del pecho y abdomen), piel (color, trofeo y estado de conservación), cabello y uñas, conjuntivas, escleróticas, pupilas, evaluación de cualquier material que sale de la boca, las fosas nasales o el oído medio y, cuando es posible, de la cavidad bucal y la dentición.
- Descripción de cualquier anomalía patológica o morfológica detectable en el examen externo del cuerpo.
- Incisión del cuero cabelludo y apertura del cráneo.
- Corte bimaistoideo del cuero cabelludo, pasando por el vértice de la cabeza.
- La abertura del cráneo debe suspenderse inmediatamente si hay olor a polvo de huesos en el ambiente: este hecho indica que el sistema de extracción de polvo conectado a la sierra de cráneo no funciona. En este caso, el nivel de riesgo para el personal es inaceptable, debido a las micropartículas biológicas libres en el aire. Los operadores deben alejarse de la mesa de sector durante al menos 20 min (tiempo que garantiza al menos 2 intercambios de aire completos en la sala de autopsias).

EVISCERACIÓN DEL CEREBRO

- Cerebro, tronco encefálico y cerebelo deben mantenerse en su continuidad anatómica.
- Pesar el bloqueo visceral.
- Tomar muestras para microscopía electrónica e investigaciones moleculares, preferiblemente recolectando en un solo hemisferio o hemicuerpo visceral, conservando el otro para investigaciones histopatológicas.
- Colocar el cerebro residual en formalina, suspendiéndolo dentro del recipiente; la suspensión del cerebro se hace pasando una cuerda delgada debajo de la arteria basilar y anudando sus extremos en las articulaciones del asa del recipiente.
- Retire la glándula pituitaria. Corte en “Y” de la piel y planos subcutáneos para el examen de las cavidades y vísceras del cuello y el tronco
- El corte en “Y” se realiza desde las dos apófisis acromion hasta la apófisis xifoides del esternón, y desde este punto hasta el pubis a lo largo del eje medio anterior del abdomen.
- Observar las características del tejido adiposo, el color y trofismo de la musculatura esquelética, el estado de congestión de los principales vasos sanguíneos y la posible presencia de patologías o lesiones.

APERTURA DE LA CAJA TORÁCICA

- Valorar el tamaño del área cardíaca.
- Evaluar el tamaño de las áreas visibles de los pulmones.
- Valorar las características de las cavidades pleural y pleural.
- Medida de la altura máxima de la cúpula diafragmática.

APERTURA DEL SACO PERICÁRDICO

- Verificar y cuantificar la presencia de derrames o sangre en la cavidad pericárdica.
- Valorar las características de las superficies pericárdica y epicárdica
- Evaluar el contenido de las venas pulmonares mediante incisión (se deben tomar y medir los trombos o coágulos).

APERTURA IN SITU DE LAS CAVIDADES DERECHAS DEL CORAZÓN

- No dañar el sistema de conducción cardíaca, particularmente el nodo sinusal-auricular, el nodo auriculoventricular y el haz de His.
- Evaluar el contenido de los vasos y las cámaras cardíacas correctas (describiendo y cuantificando las características de cualquier trombo o coágulo observado).
- Evaluar la morfología de la aurícula, válvula tricúspide, cámara ventricular, cono de eyección, válvula y arteria pulmonar y sus ramas.

APERTURA IN SITU DE LAS CAVIDADES IZQUIERDAS DEL CORAZÓN

- No abra el cono de eyección del ventrículo para evitar dañar el sistema de conducción cardíaca.
- Evaluar el contenido de los vasos izquierdos y las cámaras cardíacas (describiendo y cuantificando las características de cualquier trombo o coágulo observado).
- Evaluar la morfología de la aurícula, válvula mitral, cámara ventricular, cono de eyección, válvula y arteria pulmonar y sus ramas.

APERTURA DEL CORAZÓN

- Pesarlo y realizar tres cortes biventriculares desde la punta hacia el plano de las válvulas aurículo-ventriculares, en planos transversales, paralelos entre sí y separados aproximadamente 1 cm.
- En la sección más craneal medir el grosor de las paredes libres de los dos ventrículos y el del tabique interventricular.
- Toma de muestras para microscopía electrónica e investigaciones moleculares.
- Colocar el corazón completamente en formalina para estudios histológicos e inmunohistoquímicos y, en su caso, estudios de conducción cardíaca.

EXTRACCIÓN DE LOS PULMONES CORTÁNDOLOS DEL HILIO

- Pesar, examinar macroscópicamente (superficies parenquimatosas externas e internas) y muestrear inmediatamente, recogiendo todos los lóbulos y áreas con diferencias macroscópicas significativas (color, consistencia, contenido al exprimir).

EVISCERACIÓN, PESAJE, MUESTREO Y EXAMEN INDIVIDUAL DE:

- Hígado y vesícula biliar (en un solo bloque).
- Bazo.
- Riñones.
- Glándulas suprarrenales.
- Gónadas.

APERTURA DE LA CAVIDAD POSTERIOR DEL OMENTO INSPECCIÓN Y MUESTREO IN SITU DE:

- Páncreas.

- Uréteres.
- Vejiga.
- Útero.
- Próstata.
- Tracto abdominal de la aorta y los grandes vasos retroperitoneales.
- Músculos esqueléticos.
- Costilla y médula ósea relativa.

EVISCERACIÓN, MUESTREO Y EXAMEN EN BLOQUE DE:

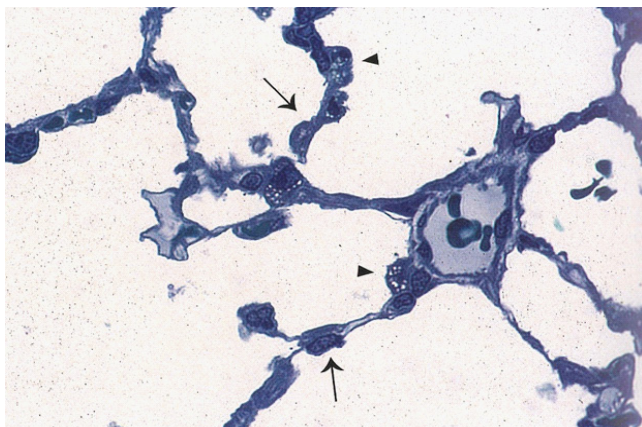
- Lengua en continuidad con las vísceras del cuello y el mediastino posterior.
- Intestino delgado.

MOVILIZACIÓN, INSPECCIÓN Y MUESTREO IN SITU DE:

- Gut.
- Colon.

HALLAZGOS ANATOMO/PATOLOGICOS. BIOLOGIA MOLECULAR

PULMONES



Tomada de:
Bopya Vegue,
J. Atlas de
Histología y
organografía
microscópica.
2º Edición.
Editorial
Médica
Panamericana,
Buenos Aires,
pp 398, 2004

Lesiones generales: Distrés respiratorio agudo (SDRA)

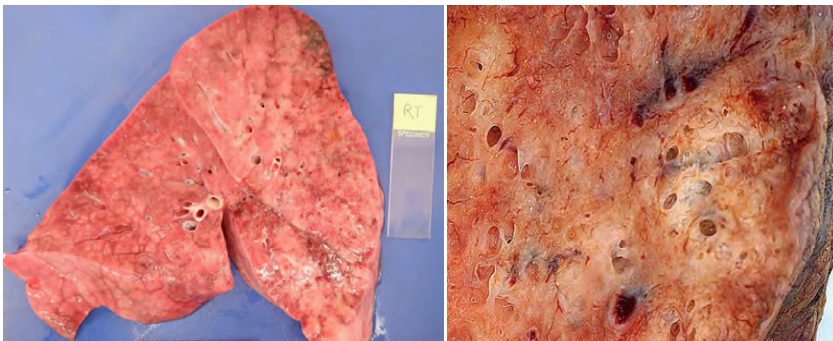
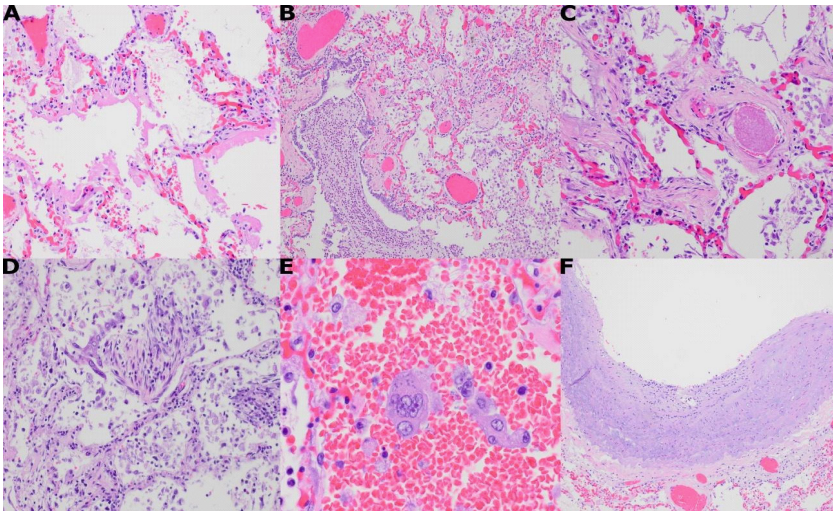
1. Tropismo viral por células endoteliales con muerte celular inflamatoria y lesión tisular.
2. Endotelitis y vasculitis difusas.
3. Hipercoagulabilidad.
4. Arterias y venas, congestivas.
5. Trombosis vascular, predominante en capilares alveolares.
6. Daño alveolar difuso (DAS).
7. Membrana hialina.
8. Reacción hiperinmune peri y posinfecciosa: Macrófagos (CD163), síndrome de activación macrófaga (MAS) con linfocitosis (sHLH), linfocitos (CD8) con sobreactivación de células citotóxicas con hemofagocitosis T con hemofagocitosis por los macrófagos, que produce la masiva respuesta por citoquinas. (tormenta

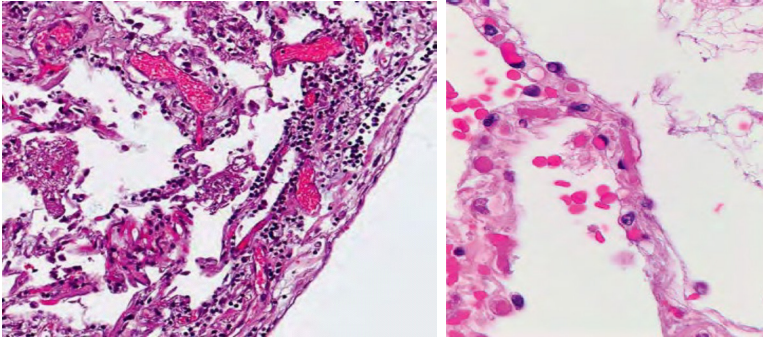
de) que se asocia con gravedad paciente, con incremento de interleuquinas (IL)-2, (IL)-7. (Prieto-Pérez L, 2020)

9. Granulocitos.

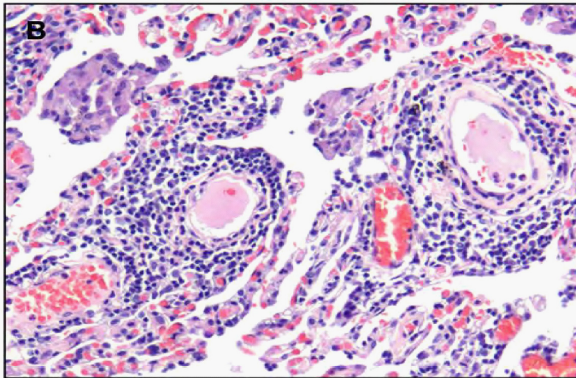
10. Necrosis.

En general, las autopsias relatan aumento notable en el peso de los pulmones, con edema y congestión. En otros órganos congestión y necrosis e inflamación.

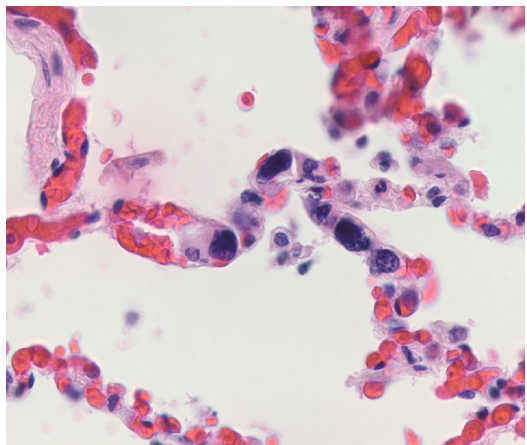




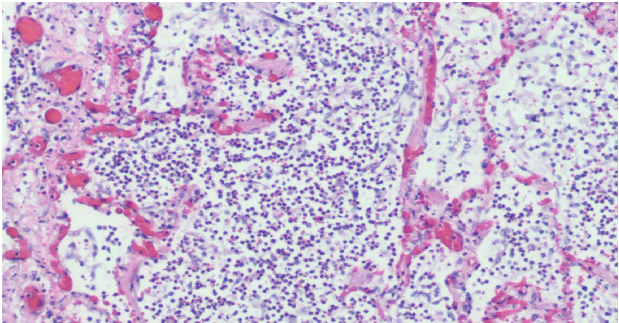
*Buja, LM. PATHOBIOLOGY OF COVID-19: AUTOPSY-BASED INSIGHTS.
McGovern Medical School, UTHSC-H. USCAP 2021*



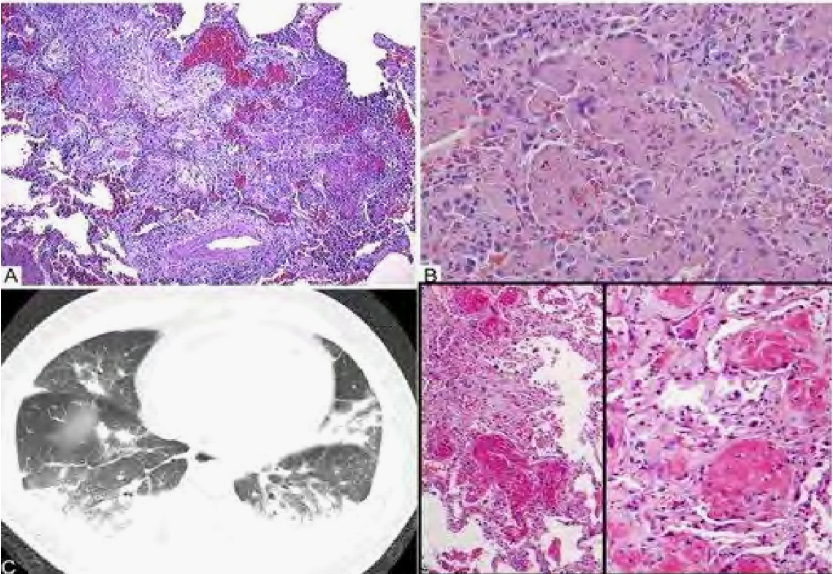
*Zeng Z et al.
Patología pulmonar
en fase temprana
de neumonía por
COVID- lesión.
Histopathology.
2020; 77:823-
831- linfocitos
perivasculares*



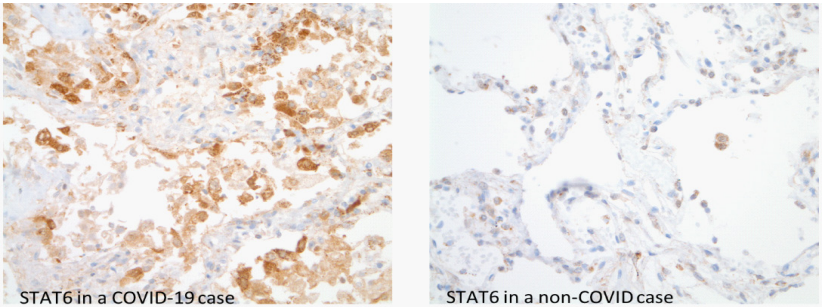
*Megacariocitos
hipertrofos MO40x.*



*Neumonía fase
aguda exudativa
MO10x*



COVID-19 -neumonía organizada y fibrosis intersticial (AFOP)

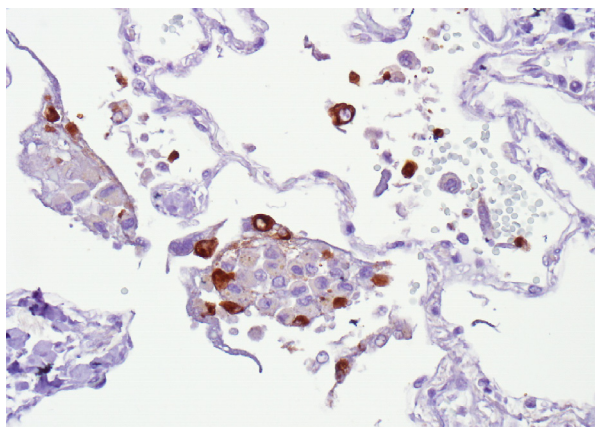


STAT6 in a COVID-19 case

STAT6 in a non-COVID case

I.H.Q. STAT6

El número de neumocitos, macrófagos, linfocitos CD3 +, CD4 + y CD8 + se vio significativamente aumentado en pacientes con COVID-19. La tinción citoplasmática STAT6 fue mucho más fuerte en neumocitos y linfocitos en COVID-19 que en control. Los datos implican que STAT6 puede ser un mediador importante durante la tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19.

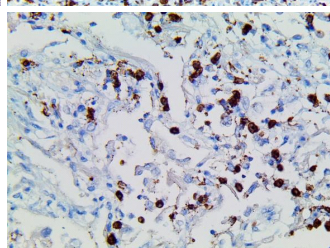
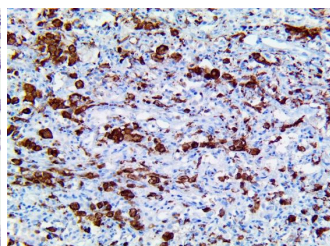
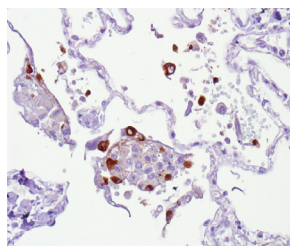


I.H.Q virus SARS-CoV-2

PULMÓN

*(Análisis personal
consulta desde
EU, gentileza BIO.
SB)*

Los hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 causa un daño pulmonar generalizado



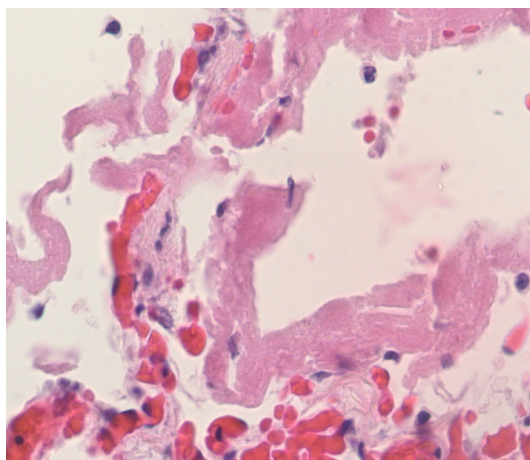
*IHQ: arriba a la izq.
Virus (FFPE tissue),
arriba der. CD163
(macrófagos/
histiocitos), abajo
CD8 (linfocitos T).*

muy severo; el daño al pulmón es desproporcionado a la carga viral. IHC sugiere que el virus en sí se elimina y la respuesta inmune en curso tal vez sea el mecanismo principal de deterioro continuo; el daño a los pulmones es desproporcionado al infiltrado inflamatorio. Tenemos que sospechar que la secreción de citocinas desencadenada por la infección juega un papel en el daño. En general, estos resultados indican que la respuesta inmune variable a la infección viral influye significativamente en el curso clínico.

MAS OBSERVACIONES

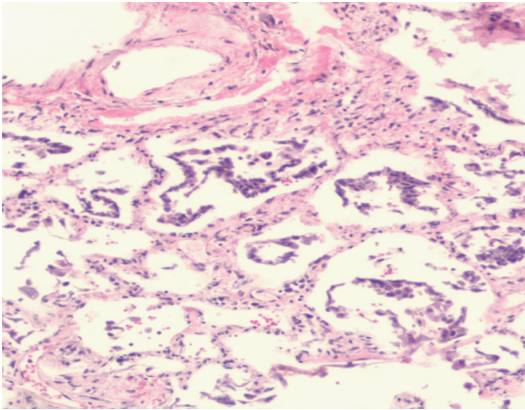
(Vickery J, Alpert L, Husain A, Pytel P, Hart J, Mueller J, Krausz T, McMullen P. La utilidad y advertencias de los métodos auxiliares en el diagnóstico de la infección por Sars-CoV-2 en Muestras de patología anatómica. Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago Medical Center, Chicago, IL)

Daño alveolar difuso (DAD), infiltrado inflamatorio con macrófagos, y monocitos en alveolos, congestión y hemorragia, fibrosis intersticial, edema, trombo embolismo microvascular, y necrosis. Hiperplasia de neumocitos tipo II y megacariocitos (CD61). Además,

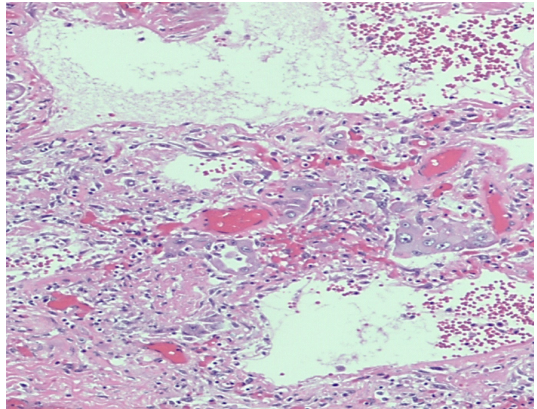


presencia de eritrocitos abundantes.

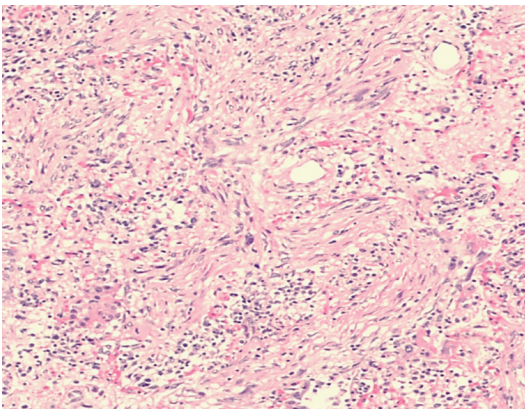
*Fase exudativa (MO)
40x Membrana hialina*



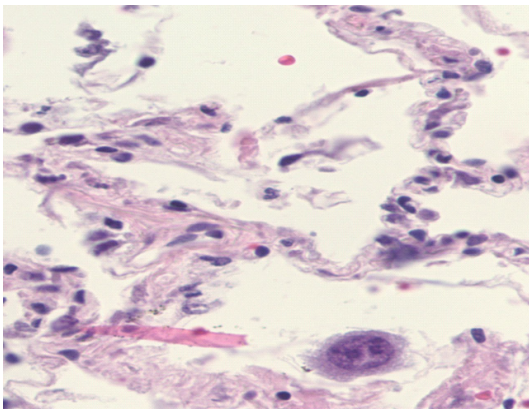
*Hiperplasia neumocitos
II USCAP 2021*



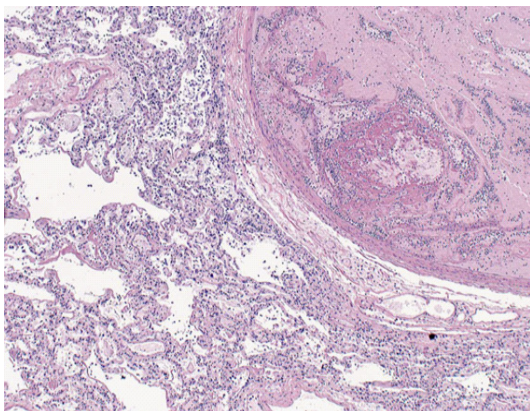
*Metaplasia escamosa
USCAP 2021*



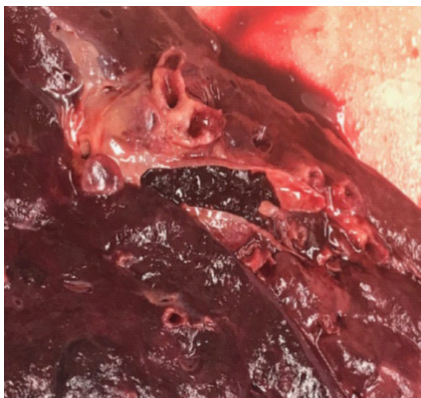
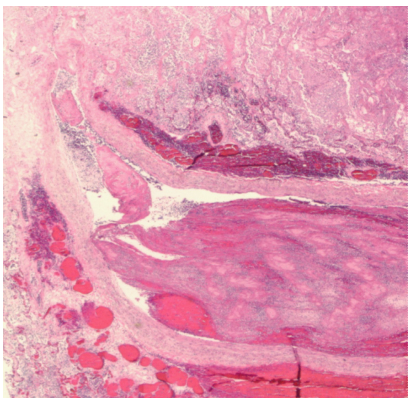
*Neumonía organizada
USCAP 2021*



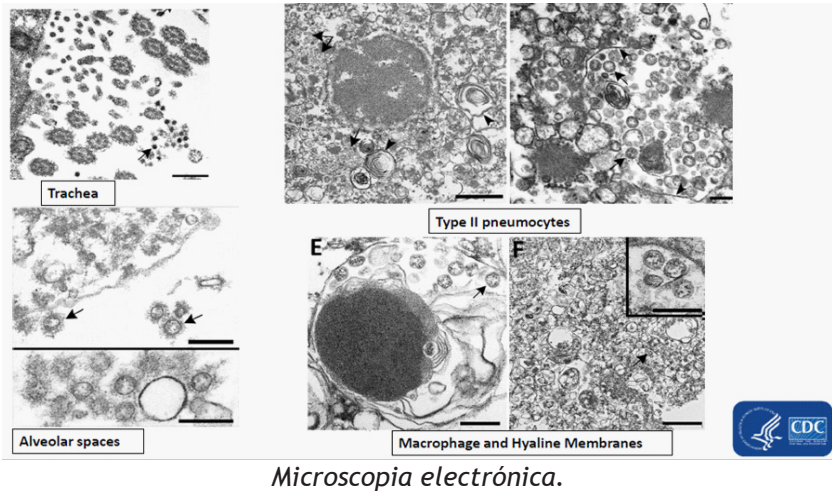
*Neumocitos atípicos
USCAP 2021*



*Trombosis pulmonar
fatal SARS-CoV-2 case.
USCAP 2021*



Trombosis pulmonar USCAP 2021



Coinfections seen in SARS-CoV-2 fatal cases

- Important to evaluate for:
 - Bacteria
 - Viruses
 - Fungi

Fatal case with evidence of *Streptococcus pneumoniae*

Pathogen	Case Number	Age	Sex	Outcome
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	65	Male	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	72	Female	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	68	Male	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	70	Male	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	75	Female	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	78	Male	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	80	Male	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	82	Male	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	85	Male	Death
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	88	Male	Death

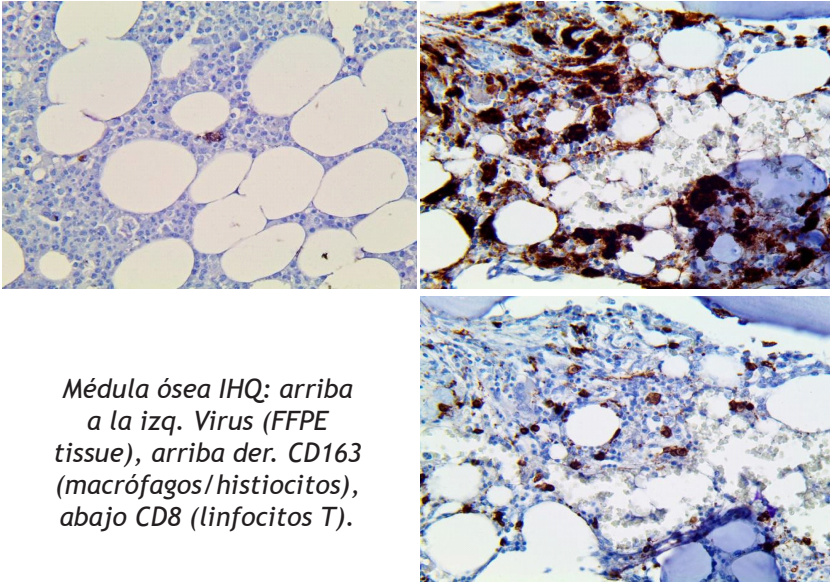
CDC

MÉDULA ÓSEA: (PRIETO-PÉREZ L, 2020)

(Análisis personal consulta desde EU, gentileza BIO.SB)

1. Aumento relativo en la celularidad general.
2. Macrófagos dispersos que engullían eritrocitos y eritroblastos
Tinción CD163.
3. Macrófagos que contienen hemosiderina.

4. Histiocitos multinucleados.
5. Linfocitos intersticiales (CD8 +) y ocasionalmente folículos linfoides.

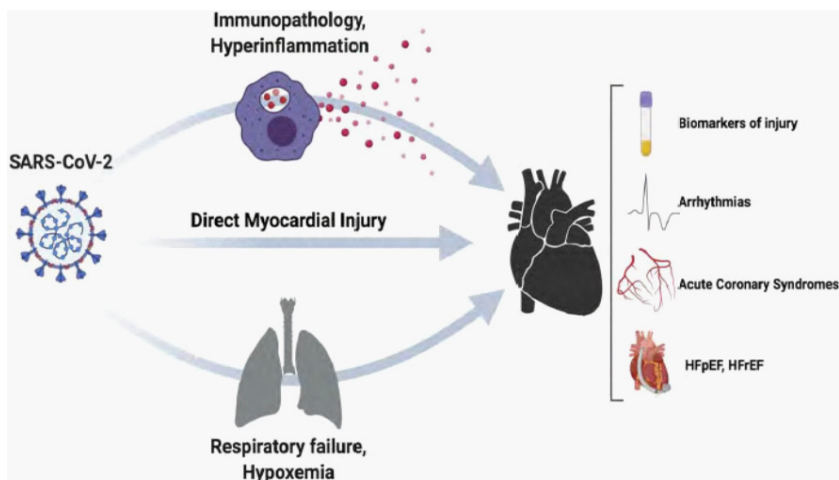


6. Células plasmáticas presentes del 1% al 4%.

CORAZÓN: (PRIETO-PÉREZ L, 2020)

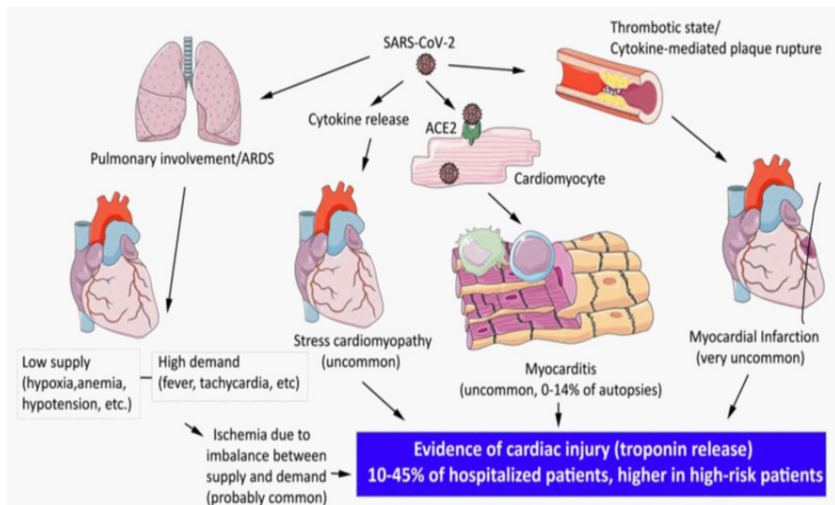
1. Miocarditis (STEMI sin obstrucción de la arteria coronaria).
2. Linfocitos aleatorios.
3. Trombosis vasculares.
4. Edema focal.
5. Fibrosis intersticial.
6. Hipertrofia miocárdica.

MECANISMOS DE INJURIA CARDIACA CON RESTO DEL ORGANISMO



Akhmerov A, Marban E. 2020;10.1161/CIRCRESAHA.120.317055

ACTIVACIÓN ENDOTELIAL, INFLAMACIÓN Y TROMBOSIS EN COVID-19



GiustinoG et al. Endothelial Activation, Inflammation, and Thrombosis in COVID-19. JACC 2020; 76:2011-2023

HIGADO: (PRIETO-PÉREZ L, 2020)

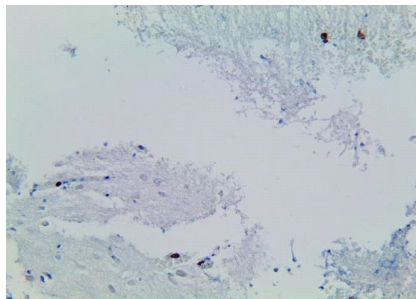
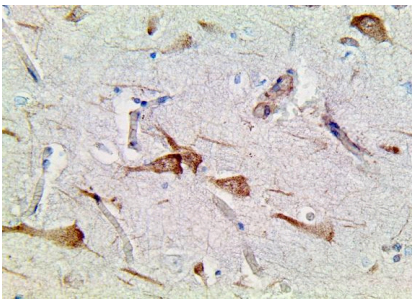
1. Glucogenación nuclear hepatocitos.
2. Esteatosis macrovesicular leve.
3. Linfocitos en acúmulos.

CEREBRO:

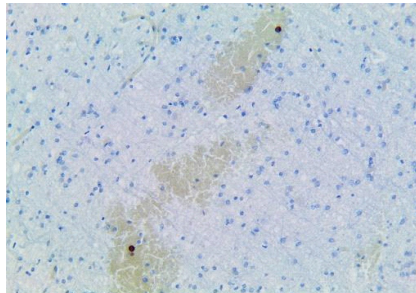
(Análisis personal consulta desde EU, gentileza BIO.SB)

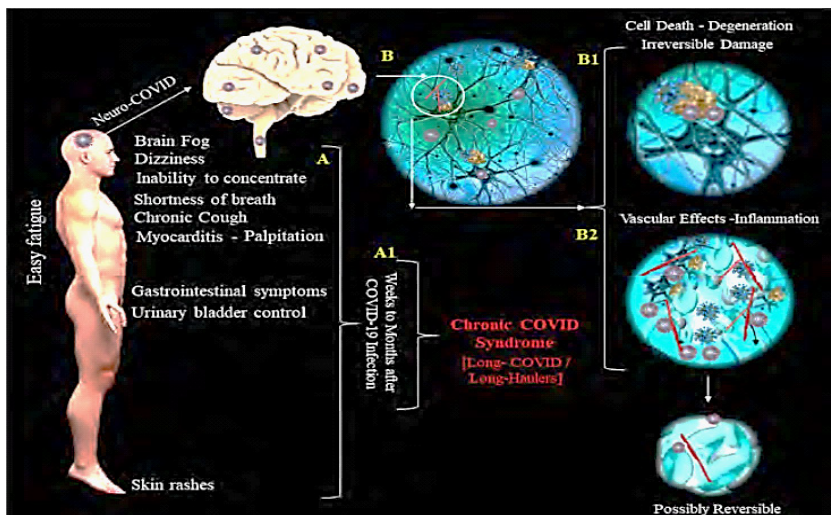
1. Habitual inflamación en la sustancia gris, sustancia blanca y a nivel peri vascular. Linfocitos y macrófagos.
2. Proliferación microglial
3. Micro trombos
4. Anticuerpos para SARS CoV-2 y receptores: SARS COV-2 IHC on a FFPE Brain Tissue (Brown Signal).

Positiva intensa en neuronas (aparenta neuronas radicales de núcleos motores asta anterior de la medula). Se observa además gliosis.

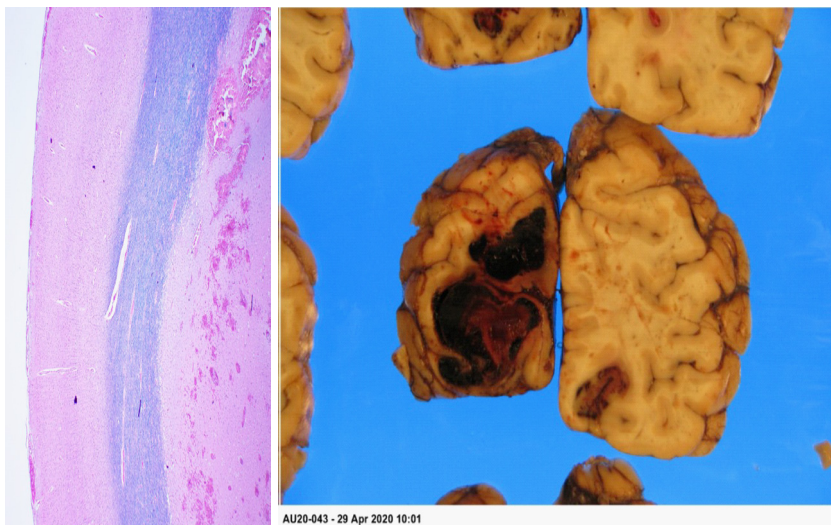


Cerebro IHQ: arriba a la izq. Virus (FFPE tissue), arriba der. CD163 (macrófagos/histiocitos), abajo CD8 (linfocitos T).





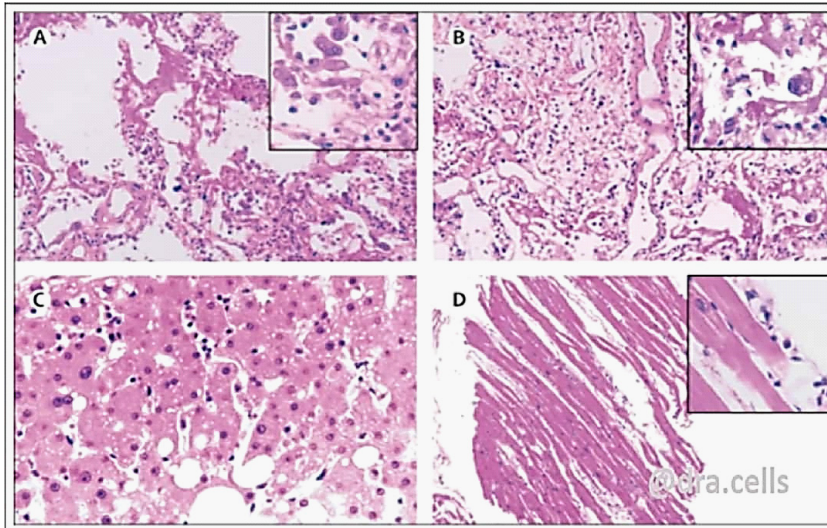
Baig, AM. Chronic COVID Syndrome and Neuro-COVID in Long-Haulers. *Chem Neurosci.* 2020; 11(24):4017-20. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00725.



Infarto cerebral extenso paciente COVID-19- USCAP 2021

Resumen de hallazgos histológicos del COVID-19

Pacientes	Pulmón	Hígado	Corazón
1	DAD de fase aguda: membrana hialina ; desprendimiento focal de neumocitos alternando con el tipo II hiperplasia de neumocitos y formación de células gigantes sincitiales; infiltración linfocítica focal .	Glucogenación nuclear en hepatocito; esteatosis macrovesicular focal leve , acumulación linfocítica neoplásico en tractos portales; ductopenia en algunos tractos portales	Edema leve focal, fibrosis intersticial e hipertrofia miocárdica; sin infiltración celular inflamatoria
2	DAD de fase aguda: principalmente formación de membranas hialinas	Cirrosis (preexistente); muestra muy limitada para evaluación adicional	No muestreado
3	DAD de fase aguda predominante: membrana hialina; engrosamiento focal intersticial, congestión vascular „ infiltración celular inflamatorio leve	Zona 3 leve dilatación sinusoidal , necrosis hepática irregular, aumento leve de linfocitos sinusoidales	No muestreado
4	Fase de organización DAD: membrana hialina; hemorragia intraalveolar, organización temprana, engrosamiento intersticial, necrosis focal fibrinoidea de la pared de vasos pequeños, abundante intraalveolar infiltración neutrofílica	Zona 3 leve dilatación sinusoidal , parche hepático necrosis en el área periportal y área centrolobulillar, Hiperplasia de células de Kupffer en sinusoides focales leves aumento de linfocitos sinusoidales, escasos linfocitos en tractos portales.	Similar al paciente 1 @dra.cells

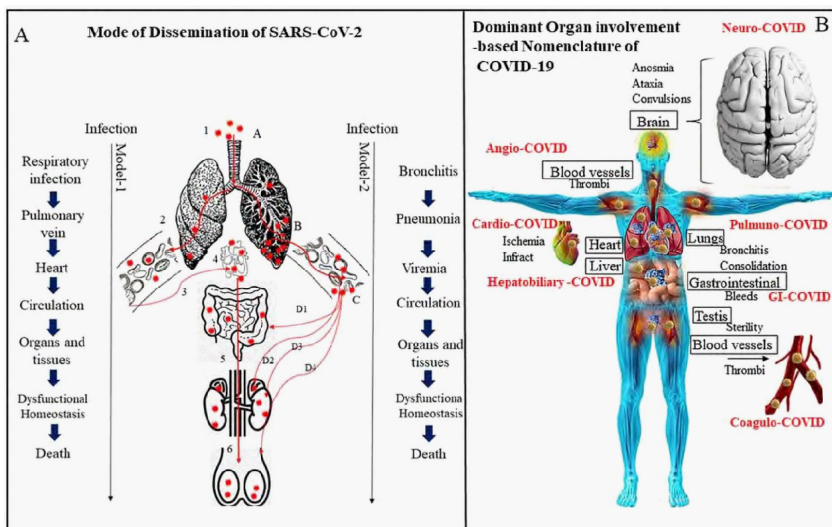


Daño alveolar difuso bilateral con exudados de fibromixoides celulares. Evidencia de neumocitos y formación de membrana hialina (figura 2A,B). Se observaron infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales, en ambos pulmones. Células sincitiales multinucleadas con neumocitos agrandados atípicos caracterizados por núcleos grandes, citoplasma granular anfífilo y nucléolos prominentes fueron identificados en los espacios intraalveolares, mostrando cambios virales de tipo citopático. No se identificaron inclusiones virales intranucleares o intracitoplasmáticas evidentes. Las muestras de biopsia hepática mostraron esteatosis microvesicular moderada y actividad lobulillar y portal leve (figura 2C) .Hubo algunos infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales, pero ningún otro daño sustancial en el tejido cardíaco (figura 2D).

SeAp-IAP, (coronavirus y medidas de seguridad. 2020

1

SIGAMOS APORTANDO CONOCIMIENTOS



Baig, AM. COVID-19: Spread of Infection and Dominant Organ Involvement. *J Med Virol.* 2020 Oct 23. doi: 10.1002/jmv.26624.

Laboratorio de pacientes, asociado con peores resultados

1. Linfopenia
2. Trombocitopenia
3. Enzimas hepáticas elevadas LDH elevada
4. Marcadores inflamatorios elevados (CRP, ferritina) y citocinas (IL-6, TNF-alfa) Se observa cada vez más que las infecciones graves se asocian con respuestas inflamatorias no controladas
5. Anomalías de la coagulación dímero D elevado ($> 1 \text{ mcg / ml}$)
6. PT prolongado
7. Troponina elevada
8. Creatinfosfoquinasa elevada (CPK)

Laboratory features associated with severe COVID-19^[1-6]

Abnormality	Possible threshold
Elevations in:	
■ D-dimer	>1000 ng/mL (normal range: <500 ng/mL)
■ CRP	>100 mg/L (normal range: <8.0 mg/L)
■ LDH	>245 units/L (normal range: 110 to 210 units/L)
■ Troponin	>2× the upper limit of normal (normal range for troponin T high sensitivity: females 0 to 9 ng/L; males 0 to 14 ng/L)
■ Ferritin	>500 mcg/L (normal range: females 10 to 200 mcg/L; males 30 to 300 mcg/L)
■ CPK	>2× the upper limit of normal (normal range: 40 to 150 units/L)
Decrease in:	
■ Absolute lymphocyte count	<800/microL (normal range for age ≥21 years: 1800 to 7700/microL)

Although these laboratory features are associated with severe disease in patients with COVID-19, they have not been clearly demonstrated to have prognostic value. We use the thresholds listed above to identify patients who may be at risk for severe disease; they are extrapolated from published cohort data and individualized to the reference values used at our laboratory. However, the specific thresholds are not well established and may not be applicable if laboratories use other reference values.

COVID-19: coronavirus disease 2019; CRP: C-reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase; CPK: creatine phosphokinase.

Tratamientos COVID-19. Algunas propuestas

- **Entrada viral:** plasma convaleciente: anticuerpos neutralizantes pasivos. Hidroxicloroquina, p. Ej. –Inmunomodulación, se dirige a la endocitosis y altera el entorno intracelular.
- **Replicación viral:** análogo de Remdesivir-adenosina, se dirige a la síntesis de ARN = terminación prematura. Lopinavir / Ritonavir: inhibidores de la proteasa, previenen la formación de proteínas activas.
- **Anti-inflammatories:** dexametasona – inmunomodulación, Tocilizumab – Anti-IL6

- Otros biológicos anticitocinas.
- **Anticoagulantes.**
- **Mejoras respiratorias y circulatorias:** Posicionamiento en decúbito prono: más fácil para que los pulmones se expandan. Ventilación. ECMO.

LA OTRA PANDEMIA, POBLACIÓN VULNERABLE EN UN SISTEMA DE INEQUIDAD

Según relata ALAMES (Asociación Latinoamericana de Medicina Social) durante año 2020, *“el debate de esta “epidemia”, no es sólo sanitario, sino también ideológico, político económico y social. Ha habido diferentes estrategias para hacerle frente, desde el aislamiento de grupos vulnerables, hasta el confinamiento de toda una población, suspendiendo todas las actividades y servicios, a excepción de los esenciales. En algunos casos además se han suspendido las garantías constitucionales implementando un estado de excepción con autoridad represiva.*

En cualquier caso, los más perjudicados, son grupos sociales en mayores condiciones de vulnerabilidad por pobreza, genero, discapacidad, y/o grupos indígenas originarios. Por ello, se convoca a través de la asociación, a demandar, como un papel esencial, la intervención del estado para fortalecer la protección social”.

Dice por otro lado Mario Borini, Prof. Titular de Salud Pública, UBA, 2003-2008 *“...Las políticas públicas y medidas, que estableció nuestro gobierno desde marzo del 2020, que se diferencian y hasta se oponen a lo que debieran haber sido políticas sociales, con riesgos in-*

crementados en manos de las corporaciones públicas y privadas para el empobrecimiento de la población, con su correlato de enfermedad y muerte evitables... Aclaremos: hace 7 décadas que el sistema público de salud argentino está en retroceso, divorciando la atención de la salud y el ambiente, descuidando la prevención, reduciendo camas de internación, sin actividades extramurales en el área de responsabilidad de cada efector, con salarios bajos, contratos precarios, escasa producción pública de insumos, desabastecimiento, obsolescencia tecnológica de 20 años o más, presupuestos harto insuficientes y subsidios cruzados a las Obras Sociales y Prepagos comerciales...”

REFLEXIONES

Las autopsias, totales o parciales, mediante toma muestras biopsia de órganos afectados, y con menor riesgo de contagio hubieran sido y serán, de realizarse en tiempo y forma, cumpliendo todos los protocolos conocidos, la mejor manera de desentrañar esta nueva fisiopatología y consecuentemente, tratar a los nuevos enfermos, de una forma más adecuada.

Si recordamos la ciencia desde una perspectiva histórica, en el año 585 a.C., Tales de Mileto, predijo un eclipse, dicen que ahí comenzó la ciencia. Considero que la única forma de lograr la tan mentada objetividad científica para desentrañar un certero diagnóstico patológico y **tratamiento efectivo**, es adentrarnos en el cuerpo humano a través de la autopsia. Hay intensas discusiones entre médicos intensivistas, infectólogos y epidemiólogos acerca de causas reales de fisiopatogenia, que llevan a alta morbilidad y mortalidad. Lo que sabemos, es que se presume un gran número de muertes y en este caso, la **autopsia**, recupera rápidamente su importancia. Es que, al surgir nuevas enfermedades, éstas son extremadamente útiles, para revelar patrones de daño tisular, su implicancia sistémica y también, futuras terapias e investigaciones sobre su patogénesis. Además, se pueden realizar autopsias mínimamente invasivas (BIOPSIAS POR PUNCIÓN) tomando muestras de tejidos de varios órganos. Esto al mismo tiempo, reduciría los riesgos de la autopsia convencional. Se respetaría así el protocolo autopsia Coronavirus, como el usado en España, por ejemplo, así como autorización de familiares a su realización, de acuerdo a “consentimiento informado” y normatizado por Comité de Bioética. La intención es sencilla, trabajar en POS de la

SALUD, ante esta PANDEMIA, que enfrenta decenas de miles de muerte en todo el mundo, con escasos estudios de autopsia, por el temor al contagio que el método implica, pero que, guardando protocolos, no debería ser el caso.

La palabra *epistemología*, del griego episteme (conocimiento) y logos (estudio), es rama de la filosofía que estudia el conocimiento científico, su naturaleza, posibilidad, alcance y fundamento.

En medicina, la epistemología representa un conjunto de conocimientos en el que conviven paradigmas teóricos y también concepciones ideológicas.

Foucault relata la relación existente entre el poder y la dominación en la articulación entre “el saber y la práctica”, como condicionantes. Presenta a la clínica, como una “reorganización del poder médico”.

Kuhn en su trabajo epistemológico, reconstruye la racionalidad científica, guiándonos hacia el concepto de “ciencia normal”.

Hay evidencias ante esta pandemia, que se muestra una gran “debilidad” en la supuesta neutralidad científica, ya que, formulaciones políticas y acciones del Estado, que justifican, junto a la opinión pública (por su pretendida autoridad), como la “única verdad científica”. Ha faltado evaluar el enorme costo humano emocional y económico que afecta a la sociedad.

Me pregunto, ¿ha habido integralidad en estas acciones para eliminar las inequidades, o estas se han profundizado?

Necesitamos una profunda reflexión **epistemológica y ética** en la aplicación de nuestros conocimientos y asistencia sanitaria de la pandemia.

No olvidemos que el modelo hegemónico, muy conectado

con los avances tecnológicos, da la impresión, se ha vuelto aún más insensible hacia la humanización de la medicina, dejando de lado el costo humano y económico que ello implica.

Es probable que, en el futuro, debamos enfrentar nuevos desafíos, similares o aún mayores que el actual, por lo que, estar preparados, no sólo debería ser considerado como una sugerencia interesante sino, además, una obligación para nosotros y un derecho del pueblo.

Algún día, podremos evaluar sus consecuencias.

La muerte pudiera pues, de alguna forma, dar y devolver vida a otros pacientes COVID 19.

Graciela Ghirardi

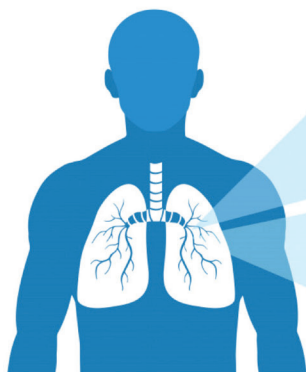
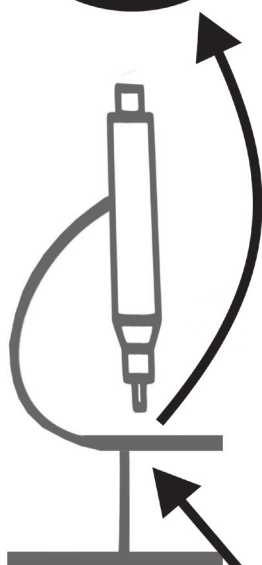
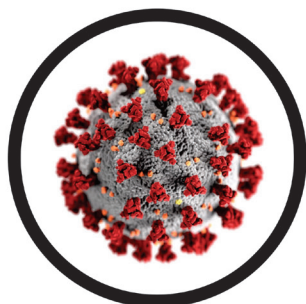
Medica cirujana, MP 11391/5

Especialista anatomía patológica y citología exfoliativa ME 3085/3091

BIBLIOGRAFÍA

- Bombí, J. (2004). Número de autopsias clínicas y correlación clínico-patológica. *Rev Esp Patol*, 37(1):5-12.
- Cabrera Martimbianco AL, P. R. (2021). Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID: a systematic review. *Int J Clin Pract*, 11:e14357.
- Chilosi M, P. M. (2009). Cathepsin-k expression in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Modern Pathology*, 22:161–66.
- Chiramel AI, B. N. (2013). Divergent roles of autophagy in virus infection. *Cells*, 2(1):83-104.
- Goldsmith CSD, M. S. (2020). Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet*, 395(10238):e99.
- Gray DM, A.-Y. A. (2020). COVID-19 and the other pandemic: populations made vulnerable by systemic inequity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 17(9):520-22.
- Kamalakaran S, B. S. (2021). Health Risks and Consequences of a COVID-19 Infection for People with Disabilities: Scoping Review and Descriptive Thematic Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 18(8):4348.
- King JS, V. D. (2011). The induction of autophagy by mechanical stress. *Autophagy*, 7:1490–99.
- King, J. (2012). Mechanical stress meets autophagy: potential implications for physiology and pathology. *Trends Mol Med*, 18(10):583-88.
- Lippi G, P. M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*, 8(7):1131-34.
- Matthews BD, O. D. (2006). Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels. *J Cell Sci*, 119:508–18.
- Mayr M, L. C. (2000). Biomechanical stress-induced apoptosis in vein grafts involves p38 mitogen-activated protein kinases. *FASEB J*, 4:261–70.
- Miao Z, B. M. (2021). Single cell regulatory landscape of the mouse kidney highlights cellular differentiation programs and disease targets. *Nature communications*, 12:227.
- Moriwaki K, C. F. (2013). RIP3: a molecular switch for necrosis and inflammation. *Genes Dev*, 27:1640–49.
- Motyczkova G, W. K. (2001). Linking osteopetrosis and pycnodysostosis: Regulation of cathepsin K expression by the microphthalmia transcription factor family. *PNAS*, 98(10):5798-803.
- Patel S, H. A.-S. (2018). Cathepsins: Proteases that are vital for survival but can also be fatal. *Biomed Pharmacother*, 105:526-32.

- Pišlar A, M. A. (2020). *The role of cysteine peptidases in coronavirus cell entry and replication: The therapeutic potential of cathepsin inhibitors.* PLoS Pathog, 16(11):e1009013.
- Prieto-Pérez L, F. J.-G.-R. (2020). *Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection.* Mod Pathol, 33(11):2139-46.
- Puertollano R, F. S. (2018). *The complex relationship between TFEB transcription factor phosphorylation and subcellular localization.* EMBO J, 37(11):e98804.
- Rubio L, S. J.-d.-I.-H. (2020). *Autopsia en muertes por Covid-19: análisis y recomendaciones a través de una revisión.* Rev Cienc Forenses Honduras, 6(1):14-27.
- Sadoshima J, I. S. (1997). *The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress.* Annu Rev Physiol, 59:551–71.
- Wiersinga WJ, R. A. (2020). *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.* JAMA, 324(8):782-93.
- Yuan Y, N. N.-S. (2018). *SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death.* Cell Death & Disease, 9:904(15 pages).



Médica Cirujana Facultad Ciencias Médicas UNC.
Especialista en Anatomía Patológica y Citología Exfoliativa, otorgado por el Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba.
Directora del laboratorio Privado de Patología e Investigación GHIRARDI.
Asistente, disertante y directora de Congresos en Argentina y en el exterior.
Coordinadora de la Comisión de Protocolo sobre Cáncer de Pulmón como representante del Consejo Médico Provincia de Córdoba. Año 2020.
Autora sobre numerosos trabajos de investigación científica presentados en congresos del país y en el extranjero.
Jefa de Residentes de Anatomía Patológica del Hospital Córdoba.
Creadora del Servicio Anatomía Patológica en Hospital Arturo Illia de Alta Gracia, Córdoba.
Fue Miembro staff por concurso y Jefe Servicio Anatomía Patológica Hospital Córdoba.
Fue Patóloga Salud Pública Municipalidad y Lalcec de Alta Gracia, Córdoba.
Coordinadora Proaps (programa cáncer cuello uterino de Córdoba) 4 años.
Fue Presidente Gremial Hospital Córdoba.
Premio Aaron Kaminsky 2001 a mejor comunicación "Angioma en Penacho". 2001.
Premio al mejor trabajo Libre Congreso Latinoamericano de Patología, Ecuador,
"Expresión de Telomerasa y Ki67 en cáncer cervical". 2003.
Premio Pathos a la Mirada Social, y Mirada de los Usuarios, San Sebastián, España, 2010.
Visitante Ilustre UNLAR, La Rioja, por dirección Jornadas Patólogos 2007
Designada Profesor Honorario otorgado por Campus Universitario Siglo XXI Licenciatura en Médico Cirujano Incorporada a la Universidad Autónoma de México. 2014.
Huésped Distinguida Ciudad de Managua, Nicaragua, 20 de noviembre 2014.
Coordinadora permanente del taller de Cuba, en cáncer cérvico-uterino y ano-rectal desde 2016.
Colaboradora como patóloga independiente "ad honorem" de Bio.SB, Santa Bárbara, California, USA.



recursos
fotográficos
Editorial científica a medida

