

AUTOPSIA



LO QUE HAN ENCONTRADO LOS PATÓLOGOS EN LOS FALLECIDOS POR COVID-19

Relegadas a los sótanos, las autopsias han 'resucitado' con la Covid-19. En España, ya hay una serie de treinta.

POR JOSÉ RAMÓN ZÁRATE
FOTO GETTY

LOS PRIMEROS análisis *post mortem* de fallecidos por Covid-19 debían haber llegado de China, pero la falta de práctica en estas tareas, la ausencia de laboratorios de seguridad adecuados y de personal disponible sustentaron unos exámenes que muchos consideran imprecisables para conocer los estragos que causa y afinar con los tratamientos.

En China, confesaba en abril en la revista *Modern Pathology* el equipo de Sufang Tian, del Departamento de Patología del Hospital Zhongnan, de la Universidad de Wuhan, "las autopsias médicas no se realizan habitualmente. Por lo tanto, no se pudieron hacer autopsias en la fase temprana del brote. Posteriormente se permitió que se hicieran bajo estrictas regulaciones de bioseguridad, pero en Wuhan hay escasos de laboratorios que cumplan con estos requisitos". En

vista de lo cual, se tuvieron que conformar con biopsias, que "muestran ciertas limitaciones con la sensibilidad o el muestreo". Existe además "la posibilidad de degradación del ARN, que es común en muestras clínicas cuando no se almacenan inmediatamente en un medio de transferencia adecuado para preservarlas". En los cuatro casos que analizaron, hallaron formación de membrana hialina en los pulmones, exudados de fibrina, daño epitelial e hiperplasia difusa de neu-

rocitos tipo II, características de daño alveolar difuso. Las paredes alveolares mostraban engrosamiento. Los hallazgos radiológicos de tórax reflejaban opacidad, que puede representar una fase exudativa temprana de la neumonía.

COINCIDENCIAS. "Con el avance de la enfermedad, aumenta la proliferación fibroblástica con formación de matriz extracelular y engrosamiento intersticial. En algunos pacientes, la consolidación radiográfica puede

ser causada por una infiltración neutrofílica intralveolar masiva, probablemente debido a una neumonía bacteriana superpuesta". Las anomalías hepáticas fueron escasas. Tampoco identificaron cambios histológicos significativos de inflamación miocárdica. Pero sí linfocitopenia uniforme en tres casos.

Patológicamente «añaden», la neumonía Covid-19 muestra características superpuestas con el SARS-1. Ambos exhiben exudación de fluidos, congestión

vascular, infiltración celular inflamatoria y formación de membrana hialina. La metaplasia escamosa, las células gigantes multinucleadas, los tapones de fibrina y el infarto pulmonar se pueden ver en algunos casos más allá de los 14 días. En casos de SRAS, se observa proliferación de fibroblastos intersticiales y alveolares, engrosamiento septal y neumonía organizada.

Al margen de algunos casos individuales publica-

dos antes, a comienzos de mayo el equipo de T. Mentzer, de la Universidad suiza de Basilea, informó en la revista *Histopathology* de los resultados de la autopsia de 21 pacientes de dos hospitales de Basilea. La causa principal de muerte fue la insuficiencia respiratoria con daño alveolar difuso exudativo con congestión capilar masiva, a menudo acompañada de microtrombos a pesar de la anticoagulación. Diez casos mostraron bronconeumonía superpuesta. Otros ha-

llazgos incluyeron embolias pulmonares (4), hemorragia alveolar (3) y vasculitis (1). Las patologías en otros órganos fueron predominantemente atribuibles al shock; tres pacientes mostraron signos de microangiopatía trombótica generalizada y seis fueron diagnosticados con amiloidosis cardíaca senil en la autopsia. La mayoría padecían una o más comorbilidades (hipertensión, obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes). Predominaban los varones y

con grupo sanguíneo A (81% y 66%, respectivamente).

DAÑO ALVEOLAR. Poco a poco fueron apareciendo series limitadas de autopsias con parecidas características: trombos venosa profunda, embolia pulmonar, infiltración reticular de los pulmones con consolidación bilateral densa severa, y daño alveolar histomorfológicamente difuso, así como altas concentraciones de ARN del SARS-CoV-2 en el pulmón. En algunos fallecidos, la viremia

presentaba altos títulos de ARN en el hígado, riñón y corazón. En España, el equipo de José Palacios Calvo, jefe de Anatomía Patológica del Hospital madrileño Ramón y Cajal, fue el pionero y el que más autopsias ha realizado hasta la fecha: un total de 15. Recuerda que la primera se hizo en Valencia en febrero a un paciente que no se sabía que había fallecido por Covid-19. "El 19 de abril hicimos la primera en el Ramón y Cajal, y luego otras catorce".

El dictamen de defunción habitual es el de insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía por Covid-19, junto a un daño alveolar difuso severo con infiltración perivascular de células T, en el que coinciden casi todos los informes publicados hasta ahora. "Hemos hallado bastante similitud con las neumonías de otros virus parecidos, como el SARS-1. Son personas que han estado más de tres semanas en la UCI y presentan lesiones pulmonares muy evolucionadas con

progresión a fibrosis". Una de las peculiaridades de esta infección es el fenómeno de la neovascularización pulmonar; quizá, añade Palacios, en respuesta a la tormenta de citoquinas. "Puede que no sea exactamente igual a otras neumonías, aunque no es fácil distinguirlo".

PERSISTENCIA. En su serie no han detectado virus en otros órganos, como en el corazón o cerebro, "pero en el pulmón se sigue encontrando incluso des- ...

ANATOMÍA PATOLÓGICA



“HEMOS HALLADO BASTANTE SIMILITUD CON NEUMONÍAS DE OTROS VIRUS”

JOSÉ PALACIOS.
HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL, MADRID



“LAS NECESIDADES DE SEGURIDAD NOS HAN LIMITADO A DIEZ CENTROS”

XAVIER MATÍAS-GUIU.
HOSPITAL DE BELLVITGE, BARCELONA



“LAS AUTOPSIAS SUPONEN UN COMPLEMENTO MUY VALIOSO PARA LOS CLÍNICOS”

TERESA HERMIDA.
COMPLEJO HOSPITALARIO DE LA CORUÑA



“EL VIRUS CAUSA UNA GRAN AFECCIÓN SISTEMÁTICA A NIVEL VASCULAR”

FEDERICO ROJO.
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ, MADRID



“LOS MICROTROMBOS ALVEOLARES SON DIEZ VECES MÁS QUE EN LA INFLUENZA”

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL.
HOSPITAL VALLE DE HEBRÓN

pués de tres semanas; hay lesiones de daño agudo o de evolución a consecuencia de la respiración mecánica, y en algunos casos, infecciones asociadas por citomegalovirus y hongos”. Achaca las lesiones cerebrales encontradas en algunos fallecidos a la falta de oxigenación por la hipoxia tan frecuente en los contagiados, que induciría también una descompensación multiorgánica, como las alteraciones renales que se han observado. Pero “¿hasta qué punto son efectos directos del virus? No lo sabemos con certeza”, responde con sinceridad.

PROTOCOLO NACIONAL. La serie del Ramón y Cajal se enmarca en un proyecto auspiciado por la Sociedad Española de Anatomía Patológica que intenta alcanzar el medio centenar de autopsias en todo el país. “Desde el momento en que empezó la crisis sanitaria, la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) ha proporcionado recomendaciones para el manejo de muestras tisulares y celulares (biopsias, citologías y autopsias) de pacientes Covid-19”, explica a DM Xavier Matías-Guiu, presidente de la sociedad, catedrático de la Universidad de Lérida y jefe de Servicio en el Hospital de Bellvitge. “La SEAP ha contado con la colaboración y experiencia de los representantes del grupo de Autopsias de la sociedad. Todas las recomendaciones han sido sometidas a valoración por la junta directiva que incluye representantes de los patólogos de todas las autonomías”.

Sale así al paso de la confusión generada tras la recomendación inicial de no practicar autopsias: al clima de alarma social, se sumaba la limitación de equipos de protección individual (EPI), destinados a los clínicos, el riesgo de propagación del virus debido a los procedimientos propios de la autopsia, que podía expulsar aerosoles muy contagiosos, la escasez de salas de autopsia con niveles de seguridad BSL-3 o similar, y a la adscripción, en muchos servicios de Anatomía Patológica, de parte del personal a otras unidades hospitalarias directa o indirectamente relacionadas con el manejo de pacientes.

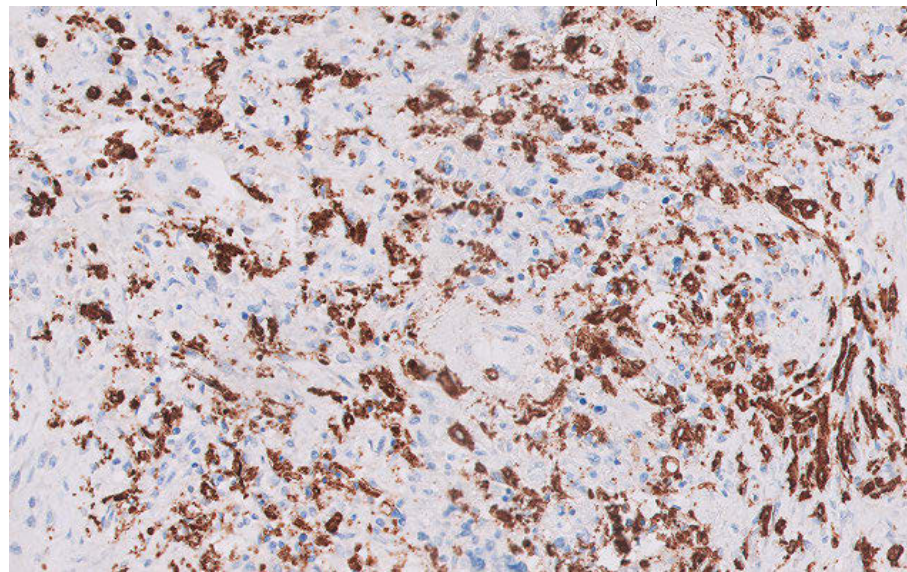
Tras esas reticencias iniciales, a comienzos de abril redactaron un protocolo común, junto con la Sociedad Española de Enfermedades

Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), para los centros con capacidad de realizar autopsias de alto riesgo, es decir que dispusieran de un laboratorio de bioseguridad de nivel 3. “Eso limitaba la práctica de autopsias en nuestro país a diez centros con esas instalaciones”.

OBSTÁCULOS. En Cataluña, por ejemplo, no se han podido efectuar autopsias. “Nos hemos tenido que conformar con biopsias de pulmón, hígado y riñón, en parte por la falta de instalaciones de alta seguridad y también por la oposición de los sindicatos”, dice Santiago Ramón y Cajal, jefe de Anatomía Patológica del Hospital Valle de Hebrón, en Barcelona. Aun así, añade que algunas biopsias de supervivientes les están

Las dificultades iniciales y el apaciguamiento de la pandemia han frenado en estos momentos las autopsias previstas. “Hasta ahora se habrán hecho unas 30”, calcula Teresa Hermida, del Complejo Hospitalario de La Coruña y coordinadora del Grupo de Autopsia Clínica de la SEAP. “El protocolo que preparamos y que presentamos al Ministerio y a las consejerías de Sanidad era muy exigente, debido a los riesgos; implicaba salas bien preparadas y equipos estancos”.

Además del gran trabajo de José Palacios en el Ramón y Cajal y del de Federico Rojo en la Fundación Jiménez Díaz, Hermida menciona al equipo de Isabel Guerra en el Hospital Txagorritxu de Vitoria y, sobre todo, el apoyo de Antonio Rivero, jefe de Infecciosas



LESIÓN PULMONAR. Infiltrado del coronavirus por células histiocitarias en pulmón, puesto de manifiesto con técnica de inmunohistoquímica para CD163.

ayudando a caracterizar las lesiones pulmonares, las miocarditis y otros trastornos postinfecciosos, tarea que será muy valiosa en las rehabilitaciones.

El abandono en los últimos años de la práctica de las autopsias, no solo en España sino en el resto del mundo, ha obstaculizado además la rápida reacción de los anatomopatólogos ante la pandemia. “Con los hospitales saturados y parte de nuestros especialistas atendiendo pacientes, las autopsias no eran una prioridad”, justifica José Palacios. “En Italia al principio se llegaron a prohibir debido a los riesgos inherentes”, añade Matías-Guiu, si bien, como en España, se reactivaron y, por ejemplo, el Hospital Giovanni XXIII, de Bergamo, una de las zonas más afectadas, practicó casi 80 autopsias desde mediados de marzo hasta finales de abril.

del Hospital Reina Sofía, de Córdoba, y vicepresidente de la SEIMC, para la puesta en marcha del programa de autopsias.

“Hay que tener en cuenta que las autopsias suponen un complemento muy valioso para los clínicos, que son quienes las solicitan, a fin de confirmar sospechas o de averiguar la extensión de una infección o de un tumor”, añade Hermida. “Ayudan también a explicar a las familias lo que ha pasado, si se ha debido a una muerte súbita o por una meningitis, lo que alertaría a las autoridades sanitarias”.

AFECCIÓN VASCULAR. El segundo centro español con la serie más larga de autopsias hasta la fecha es la Fundación Jiménez Díaz, en Madrid. “Hemos realizado nueve, además de una treintena de biopsias de pulmón, hígado, médula ósea,

CONDICIONES PREVIAS Y CAUSAS DE MUERTE DE LA SERIE MÁS AMPLIA

Quizá la serie de autopsias más amplia hasta la fecha sea la de la Universidad de Hamburgo, en el norte de Alemania, que se publicará en julio en *International Journal of Legal Medicine* y que encabeza Carolin Edler. Reúne 80 muertes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR ante o *post-mortem*, categorizadas en muerte definida por Covid-19, probable, posible, y detección del

bazo y piel”, especifica a DM Federico Rojo, jefe del Servicio de Anatomía Patológica. “La primera fue a petición de los propios familiares”, recuerda. “Y hemos tenido dos de personas de 40-45 años con diabetes y obesidad, dos de las comorbilidades que, junto con la hipertensión, más se han asociado a la gravedad de la Covid-19”. Pero la remisión de la pandemia ha frenado las que tenían previstas, como en otros centros. “Ahora estamos estudiando las muestras con métodos inmunohistoquímicos y sondas de ARN”. Una de las confirmaciones de su equipo es la afectación del virus a las células endoteliales de varios órganos. “El virus parece que causa una afectación sistemática a nivel vascular, así como una infiltración inmune como reacción a su ataque. Hemos observado pocas células B y muchas células T citotóxicas”.

Esa alteración de la respuesta inmune encaja con la mejora de algunos pacientes al recibir corticoides, como la dexametasona, antiinflamatorios o inmunosupresores. El reclutamiento de células inmunes, ya sea por infección viral directa del endotelio o mediado por el sistema inmunitario, puede provocar esa disfunción endotelial generalizada asociada con la apoptosis. El endotelio vascular es un órgano indispensable para la regulación y el mantenimiento de la homeostasis vascular. La disfunción endotelial sería un determinante principal de la disfunción microvascular y de la vasoconstricción, la isquemia, la inflamación tisular y el estado procoagulante tan común en los pacientes de Covid-19.

ENDOTELITIS. Como recuerda Xavier Matías-Guiu, el SARS-CoV-2 infecta al huésped utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se expresa en varios órganos, incluidos los pulmones, el corazón, los riñones y el intestino. Los receptores ECA2 también son expresados por las células endoteliales; de ahí la endotelitis resultante. De hecho, se ha comprobado *in vitro* que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente los organoides de los vasos sanguíneos humanos.

El fenotipo endotelial de ECA2 se correlaciona con anomalías de coagulación y microangiopatía trombótica

virus con causa de muerte no asociada a Covid-19. En seis casos, la infección se diagnosticó *post-mortem*; en los otros 74 casos, ya se conocía *antemortem*. El promedio de edad era de 79,2 años. Había 34 mujeres (38%) y 46 hombres (62%). El 38% de los fallecidos tenían sobrepeso u obesidad. Todos, excepto dos mujeres, tenían comorbilidades relevantes: enfermedades del sistema cardiovascular, pulmonares, del sistema nervioso central, renales y diabetes. En ocho casos, la neumonía se combinó con una embolia fulminante de la arteria pulmonar. Se encontraron embolias periféricas de la arteria pulmonar en otros nueve casos, y trombosis venosa profunda en el 40% de los casos.

ca, ocasionando coagulopatía prominente y síntomas neuropsiquiátricos, según confirmaba un análisis del Hospital neoyorquino Mount Sinai tras efectuar 67 autopsias.

Otra observación original que destaca Federico Rojo, de la Fundación Jiménez Díaz, es la del síndrome de activación de macrófagos, con hemofagocitosis y un trastorno similar a la linfocitosis hemofagocítica, subyacente a la microangiopatía y la liberación excesiva de citocinas.

Santiago Ramón y Cajal coincide con esa endotelitis en los órganos que han analizado en el Valle de Hebrón. “El coronavirus ocasiona una patología vascular muy intensa que desencadena angiogénesis y los microtrombos capilares alveolares son diez veces más prevalentes en pacientes con Covid-19 que en pacientes con influenza, por ejemplo”.

Esa angiogénesis vascular parece distinguir la patología pulmonar de Covid-19 de la de la infección por virus de la gripe, según indicaba un análisis comparativo que publicó en mayo en *The New England Journal of Medicine* un equipo multicéntrico alemán dirigido por Maximilian Ackermann: las lesiones endoteliales del SRAS-CoV-2 eran más severas que las de los virus de la influenza.

En general, las series de autopsias apenas han hallado patología morfológica en otros órganos, ni signos de encefalitis o vasculitis del sistema nervioso central. “Al margen de las lesiones pulmonares y de esa endotelitis, no hemos visto muchos daños secundarios en el corazón o cerebro”, corrobora José Palacios. “Sí, claro, complicaciones en el curso de la enfermedad no ligadas a la Covid”. Y “sobreinfecciones oportunistas tras la neumonía viral”, completa Teresa Hermida.

MAYOR INTERÉS. Tanto Xavier Matías-Guiu como Teresa Hermida reconocen que la Covid-19 ha resucitado ligeramente el interés mundial y nacional por las autopsias. “En crisis desconocidas, como la de la colza, la de las ‘vacas locas’, y ahora ésta, las autopsias han ayudado a esclarecer los patógenos o las sustancias letales”, afirma Matías-Guiu.

“El hecho de que estemos en los sótanos de los hospi-

tales es indicativo de la importancia que se nos concede”, ironiza Federico Rojo. “Pero uno de los efectos colaterales que ha tenido esta pandemia es que hemos notado un ligero aumento de las peticiones de autopsias por otras causas no Covid”, añade recordando que en un año normal en la Jiménez Díaz apenas llegan a las 30 autopsias. “Puede ser

una oportunidad para solicitar más recursos, mejorar las infraestructuras y prestigiar la especialidad entre los estudiantes de Medicina”.

Y José Palacios insiste en que “es un buen momento para reivindicar la especialidad, tanto su valor formativo como el investigador, pero se requieren inversiones que en estos tiempos no

son fáciles de conseguir”.

No hay que olvidar que muchos avances analíticos y de imagen han sustituido en parte los diagnósticos anatomopatológicos. De todos modos, los especialistas defienden que el análisis profundo, histológico y molecular, siempre será necesario para determinar procesos patológicos. Es tanto investigación clínica como

básica. “Los grandes patólogos de la historia de la Medicina han orientado enormemente los avances de otras especialidades”, recuerda Teresa Hermida.

UNA REFLEXIÓN. Puede que esta crisis sanitaria cambie favorablemente algunas condiciones del maltrecho y escondido ámbito de las autopsias. Por lo que respecta

a los servicios de Anatomía Patológica, desea el presidente de la SEAP, “quizá provoque una reflexión sobre la adecuación y modernización de nuestras instalaciones, tanto para autopsias como para muestras tisulares y celulares (biopsias y citologías), con el fin entre otras cosas de garantizar la seguridad de los trabajadores”.



INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SOBRE NERVINEX® (BRIVUDINA) RIESGO DE INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL ENTRE EL ANTIVIRAL BRIVUDINA Y ANTINEOPLÁSICOS (ESPECIALMENTE 5-FLUOROPYRIMIDINAS)

Apreciado profesional sanitario:

Grupo Menarini desea recordarle **INFORMACIÓN MUY IMPORTANTE SOBRE SEGURIDAD de Nervinex® (brivudina)** a tener en cuenta en el momento de prescribirlo, en relación a “Riesgo de interacción potencialmente mortal entre el antiviral brivudina y antineoplásicos (especialmente 5-fluoropirimidinas)”.

Brivudina, es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes. Su posología en adultos corresponde a un comprimido una vez al día durante 7 días.

Destacar sobre Brivudina (Nervinex®):

- No debe administrarse a pacientes que estén recibiendo **quimioterapia antineoplásica**
- Brivudina interfiere en el metabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU) y fármacos relacionados (antineoplásicos), produciéndose una sobreexposición y aumento de la toxicidad del 5-FU que **puede resultar mortal**
- No debe administrarse a **pacientes inmunodeficientes**

La administración de brivudina está contraindicada en estas situaciones, y debe evitarse ya que puede amenazar la vida del paciente.

ANTES DE PRESCRIBIR BRIVUDINA SE DEBE ASEGURAR QUE EL PACIENTE NO RECIBE NINGUNA MEDICACIÓN ANTINEOPLÁSICA NI ESTÁ EN SITUACIÓN DE INMUNODEPRESIÓN

Hay disponibles un *Material Informativo sobre prevención de riesgos* autorizado por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y una *Nota informativa de la AEMPS*, ambos en relación a este tema, en la página web de la AEMPS (www.aemps.gob.es), sección CIMA.

Con el objetivo de maximizar la prevención de estos potenciales riesgos del producto, rogamos tengan presente la información especificada.

Finalmente, le recordamos la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dirservf.pdf>) o a través del formulario electrónico disponible en <https://notificaRAM.es>

Saludos cordiales,

LABORATORIOS MENARINI, S. A.

Fdo.: Dra. Remei Artigas
Directora Médica

Fdo.: Dra. Silvia Lucas
Responsable de Farmacovigilancia