



Presencia de trombosis y hallazgos anatomopatológicos post mortem en 109 pacientes con COVID-19

Aaron Oddó¹, Mario Bruna²

Introducción: En 6 meses se notificaron más de 400 mil fallecidos por COVID-19. Han surgido múltiples investigaciones para comprender su etiopatogenia, siendo la autopsia médica uno de los mejores procedimientos para obtener información. Presentamos una revisión respecto a hallazgos post mortem publicados hasta mayo, 2020.

Resultados: Se recolectaron 12 estudios, de un total de 109 pacientes cuyo deceso fue por complicación respiratoria, predominó el sexo masculino, edad avanzada y con múltiples comorbilidades. El estudio PCR se realizó principalmente para diagnóstico. Se demostró ARN viral en riñón, hígado, corazón, cerebro y otros órganos. Los autores relataron presencia de micro y/o macro trombosis, en 50 de 109 casos, sobre todo a nivel pulmonar y renal, de tipo microscópica y relacionados a signos de shock. Desde la perspectiva anatomopatológica, se centra en alteraciones pulmonares y renales: daño alveolar difuso, injuria tubular aguda, microtrombos y otros signos de alteración microcirculatoria. Los estudios inmunohistoquímicos, de inmunofluorescencia y microscopía electrónica sugieren tropismo del virus por células epiteliales y estromales a nivel pulmonar y renal. En otros órganos se encuentran elementos morfológicos inespecíficos, atribuibles a patologías de base o shock.

Conclusión: El patrón histopatológico de daño alveolar difuso es frecuente, principalmente en fase exudativa o temprana. En el tejido renal destaca la injuria tubular aguda y daño microcirculatorio. El número y la descripción de muestras en otros órganos es reducida, siendo necesaria mayor casuística. La trombosis, es un trastorno prevalente en pulmones y riñones de pacientes con signos de shock. El tipo de trombo con más frecuencia descrito, es el microtrombo. Si bien se puede explicar como gatillante del fenómeno trombótico la interacción entre agente y huésped, otros factores deben ser estudiados para dilucidar la patogenia.

Palabras Clave: COVID-19, AUTOPSY, THROMBOSIS

1 departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Médico residente.
2 departamento de Medicina Intensiva. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Médico residente.

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre del 2019 las autoridades de salud de China alertaron a la organización mundial de la salud (OMS) de casos de neumonía severa de etiología desconocida, en la ciudad de Wuhan. El 7 de enero, se identificó desde una muestra de hisopado faríngeo un nuevo coronavirus, originalmente abreviado como 2019-nCoV por la OMS. Posteriormente, se renombró a este patógeno como coronavirus 2 asociado a síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y la OMS lo denominó enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) (1). En casi 6 meses, se notificaron alrededor de 8 millones de casos en distintos países y más de 400 mil fallecidos, con sobre 10 mil decesos en Brasil, México, España, Francia, Italia, Reino Unido y Estados Unidos (2). Dado por su gran potencial de transmisibilidad y virulencia, se han hecho estudios para comprender su etiopatogenia, y así optimizar medidas de prevención, elementos diagnósticos y lograr tratamientos efectivos para casos con evolución complicada (1). Sin embargo, la literatura respecto a la morfogénesis es escueta, existiendo la necesidad de evaluar la casuística internacional. A pesar de la disminución en la tasa de exámenes post mortem, la autopsia es el método por excelencia para determinar por qué y cómo ocurre la muerte. La definición de la fisiopatología de la causa de fallecimiento no se limita solo a consideraciones forenses, si no también se ha extendido a generar información clínica y epidemiológica (3).

El objetivo de la presente revisión narrativa consiste en sintetizar los hallazgos anatomopatológicos post mortem publicados durante principios del 2020, en pacientes con COVID-19 y con énfasis en los hallazgos de fenómenos tromboticos.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda independiente por los autores en la base de datos electrónica PUBMED sobre publicaciones de autopsias en pacientes COVID-19, recuperando artículos publicados entre febrero y mayo del 2020. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: COVID, COVID-19, Autopsy, Post mortem, Biopsy. Los términos estaban dirigidos a conceptos críticos para la revisión: COVID-19, autopsias y hallazgos patológicos. Los criterios de inclusión fueron: publicaciones escritas en inglés o español de reportes de casos o series de casos con estudios histopatológicos postmortem o autopsias realizadas a pacientes con COVID-19 y que describieran los hallazgos a nivel macroscópico,

histopatológico y/o molecular. Se revisaron títulos y resúmenes. Los artículos relevantes fueron seleccionados en consenso entre los autores.

Para la extracción de datos se desarrolló una tabla de extracción que consideraba la revista de publicación del manuscrito, autor principal y colaboradores, país, mes de publicación, título, número de pacientes, desglose por sexo, edad, comorbilidades, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el deceso, diagnóstico clínico y evolución, tipo de procedimiento postmortem realizado (autopsia o biopsia), hallazgos anatomopatológicos y estudios con técnicas complementarias (PCR, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica). Se verificó la consistencia de la clasificación de los datos con una segunda revisión de los artículos.

Los datos fueron sintetizados en tablas con respecto al total de pacientes, características clínicas, estudios diagnósticos y hallazgos morfológicos por sistemas (pulmonar, renal, hepático, cardiovascular, otros), con énfasis en la descripción macroscópica y microscópica. Se realizó distinción aparte a la presencia de trombosis, realización de estudio de PCR postmortem en tejido y uso de alguna otra técnica complementaria.

RESULTADOS

Se recolectaron 12 trabajos publicados en revistas científicas electrónicas escritas en inglés (4-15), provenientes de China, Estados Unidos, Italia, Alemania, Japón y Suiza (Anexo 1).

De los 109 pacientes analizados, 101 correspondieron a autopsias, 6 a biopsias post mortem, un caso a estudio macroscópico y microscópico pulmonar, sin detallar tipo de procedimiento y una segmentectomía pulmonar por neoplasia primaria en paciente fallecido durante la hospitalización.

La edad varió entre 32 y 96 años, con un promedio de 70 años. 87 de ellos, correspondían al sexo masculino y 22 al sexo femenino, con una razón de 4 es a 1 (4:1 H:M). El deceso, desde el inicio de los síntomas varió entre 6 y 52 días. Si bien, en varios artículos no se detalla el tiempo de hospitalización, la causa clínica del deceso se relacionó principalmente a complicaciones respiratorias, algunos en contexto de shock y/o falla multiorgánica. Los procedimientos post mortem se realizaron el mismo día del deceso, antes del fallecimiento en un caso o hasta 5 días

post mortem, siguiendo protocolos internos y recomendaciones internacionales para autopsias. La mayoría presentaba a lo menos una comorbilidad: enfermedades crónicas no transmisibles y/o neoplasias malignas.

18 pacientes no presentaban antecedentes mórbidos (Tabla 1).

Hallazgo de fenómenos trombóticos

Se observó una alta presencia de trombosis. 50 de los 109 pacientes analizados presentaron trombosis renal y/o pulmonar, de los cuales 33 mostraron signos de shock a la evaluación macro o microscópica en uno o más órganos. En 39 pacientes se observaron microtrombos a nivel de la microvasculatura pulmonar.

En 7 casos de Wichmann et al se presentaron trombosis macroscópica de venas profundas de extremidades inferiores, venas pulmonares y/o del plexo venoso prostático. Menter et al observaron 4 casos de tromboembolias pulmonares centrales y periféricas. En 8 casos se observaron microtrombos en vasos glomerulares y 4 fueron atribuidos a coagulación intravascular diseminada (Tabla 2). Además se detectaron signos ultraestructurales de lesión endotelial y oclusión eritrocitaria de vasos pequeños glomerulares y peritubulares a través de microscopía electrónica en el estudio de Su et al (N=26).

Hallazgos pulmonares

En las alteraciones pulmonares destacó el daño alveolar difuso (DAD) como el patrón morfológico presente, con células multinucleadas a nivel alveolar y neumocitos sospechosos de presentar cambios citopáticos de tipo viral e inclusiones virales. Los hallazgos anatomopatológicos se describen en la Tabla 3.1.

La serie de 38 casos de Carsana et al es el estudio con mayor cantidad de muestras que se refieren a los hallazgos pulmonares post mortem. En el examen macroscópico se observaron pulmones aumentados de peso, con signos de congestión y edema. Por su parte el examen histológico, demostró signos de DAD en fase exudativa y proliferativa temprana e intermedia, en asociación a un alta prevalencia de microtrombos arteriales pulmonares, de plaquetas y fibrina (33 casos). Congestión capilar, edema intersticial, dilatación de conductos alveolares, membranas hialinas compuestas de proteínas séricas y fibrina, y la pérdida de neumocitos fueron los hallazgos observados principalmente en todos

los casos. Ambas fases a menudo se superponían en diferentes áreas, con un patrón de distribución plurifocal. Raramente se observó la fase fibrótica. cinco pacientes presentaban abscesos bacterianos o fúngicos.

Al estudio inmunohistoquímico el componente inflamatorio estuvo representado por escasos linfocitos CD45 positivos ubicados en el intersticio. Un gran número de macrófagos CD68 positivos se localizaron principalmente en las luces alveolares. La inmunohistoquímica con anticuerpo anti CD61 identificó megacariocitos en los capilares pulmonares. El examen ultraestructural por microscopía electrónica reveló elementos sugerentes de partículas virales de la familia Coronaviridae y localizadas a lo largo de las membranas plasmáticas y en vacuolas citoplasmáticas de los neumocitos, con un diámetro promedio de 82 nm y una proyección de 13 nm de longitud.

Menter et al (N=21) observaron que el hallazgo más frecuente correspondía a DAD, de los que 8 casos estaban en fase proliferativa. Además se demostró expresión de TTF-1 en células sincitiales multinucleadas, lo cual sugiere una estirpe neumocítica. Con estudios de inmunofluorescencia se ha demostrado expresión de antígenos virales de COVID-19 en neumocitos, células sincitiales multinucleadas y macrófagos alveolares (Adachi y Zhang et al).

Hallazgos renales

Sobre los estudios en muestras renales, destaca la presencia de injuria tubular aguda y microtrombos. Los hallazgos anatomopatológicos se describen en la tabla 3.2.

Su et al en su serie de 26 pacientes, refieren en 4 casos signos de injuria tubular aguda y daño celular reversible; y 3 con microtrombos glomerulares. Gran parte de los pacientes presentaban alteraciones morfológicas de acuerdo a patologías de base como diabetes o hipertensión. El estudio de inmunofluorescencia en tres de seis casos presentaron antígenos virales de COVID-19 en epitelio tubular. Con la microscopía electrónica se observaron elementos sugerentes de partículas virales en epitelio tubular proximal, distal y podocitario. Con técnica inmunohistoquímica, se realizó evaluación de anticuerpos contra ACE 2 en 5 pacientes, tres con patrón alterado de su expresión, en relación a signos de injuria tubular aguda.

Menter et al (N=21) observaron signos de shock

macroscópicos. A la histopatología los hallazgos correspondieron a lesión tubular aguda difusa en 14 pacientes. Tres mostraron signos de coagulación intravascular diseminada con microtrombos de fibrina en capilares glomerulares. Los cambios crónicos por patologías preexistentes estuvieron presentes en la mayoría de los casos. La microscopía electrónica se realizó en dos casos con un período postmortem < a 12 horas. En ambos se observó que el citoplasma de los podocitos contenía múltiples vesículas, algunas con ribosomas unidos y membranas dobles. Se detectaron ocasionalmente elementos sugerentes de partículas virales (70-110 nm), alguna de estas presentes en células endoteliales y epiteliales tubulares proximales.

Farkash et al en un reporte de caso informaron la presencia de autólisis leve, vacuolización isométrica focal en epitelio tubular proximal y que a nivel ultraestructural se observaron elementos sugerentes de partículas virales.

Adachi et al informaron la presencia de microtrombos glomerulares bilaterales y Wichmann et al se refieren a los hallazgos histopatológicos como signos de shock.

Hígado

En 5 trabajos (N=40) se refirieron a los elementos microscópicos a nivel hepático, destacando 10 casos con esteatosis macro o microvesicular, 6 con signos de shock, 2 con ingurgitación sinusoidal y de manera aislada inflamación lobulillar. En algunos casos de pacientes con enfermedades de base, se informó cirrosis hepática, infiltrado linfocitario atípico y necrosis parcheada del parénquima hepático. En los 3 trabajos en que se refieren al examen macroscópico (N=35), se mencionó la presencia de vísceras aumentadas de peso, con signos de shock (6 casos) y menos frecuentemente congestión crónica, hepatomegalia y cambios grasos.

Corazón

En las muestras de corazón, las alteraciones morfológicas fueron compatibles con los antecedentes clínicos, como presencia de enfermedades y/o eventos cardiovasculares. En un paciente se observó miocarditis linfocitaria.

Otros órganos

Con respecto a los hallazgos neuropatológicos, solo 2 estudios se refieren a este, destacando a Menter

et al, en que 3 de cada 4 pacientes presentaban lesiones hipóxicas leves.

Además, se observó de manera menos frecuente, bazo con signos de esplenitis aguda, esplenomegalia y signos de congestión crónica. Próstata con signos de hipertrofia. Estructuras vasculares venosas con signos de fleboesclerosis, adenomas del duodeno, diverticulosis, colitis isquémica, glándulas suprarrenales con signos de shock, hiperplasia, o adenomas, hemorragias múltiples difusas punteadas en la mucosa del estómago y duodeno, hemofagocitosis en pulmones, bazo y ganglios linfáticos, entre otros.

Menter et al analizaron las muestras de médula ósea encontrando que tres de cada cuatro pacientes presentaron mielopoyesis reactiva desplazada a la izquierda y un caso hiperplasia prominente de células T CD8 positivas. En casos con bronconeumonía, se observó esplenitis aguda y / o leucocitosis neutrofílica séptica de la pulpa roja. Los ganglios linfáticos perihilar y paratraqueal mostraron congestión prominente y dilatación sinusoidal, así como un aumento de plasmoblastos reactivos consistente con una respuesta inmune activada.

Estudio PCR

La PCR de muestra pulmonar obtenida por aspirado o lavado bronquio alveolar fue positiva en 41 de 42 casos. Además, se demostraron títulos predominantemente bajos de ARN viral de COVID-19 en hígado, corazón, riñón, bazo, testículos, cerebro y vena safena (Anexo 2). El estudio de Wichmann et al detalla que en 5 de 6 casos con viremia moderada (N=12) se demostró ARN viral en corazón, hígado o riñón y 4 en cerebro y vena safena. Además, Menter et al destacan que, si bien en el tejido cerebral los números de copias de ARN viral fueron generalmente bajos, los valores en el bulbo olfatorio fueron más altos que los del tronco encefálico.

Discusión

Si bien la autopsia es el “gold standard” para el análisis de la génesis formal, la escueta literatura descrita puede evidenciar el contexto internacional en el que se hacen cada vez menos autopsias médicas (3-15).

A pesar de la reducida muestra analizada, los hallazgos post mortem revelan un grupo de pacientes con patologías crónicas que podrían presentar cuadros más severos.

Aunque son notorias las alteraciones pulmonares y renales, en gran parte de los trabajos no se entrega información detallada respecto a los signos anatomopatológicos en otros órganos.

El patrón histopatológico de DAD es un hallazgo frecuente en pacientes fallecidos por COVID-19, predominando la fase aguda y la presencia de neumocitos reactivos y/o atípicos en conjunto a los estudios inmunohistoquímicos, de inmunofluorescencia y microscopía electrónica, sugieren la existencia de partículas virales en neumocitos, células sinciciales multinucleadas, macrófagos alveolares y células endoteliales; elementos suficientes para concluir un tropismo viral en epitelio pulmonar alveolar y algunas células estromales.

En tejido renal es frecuente observar injuria tubular aguda y signos de shock. No hay información suficiente para evidenciar alteraciones específicas causadas por COVID-19, ni respecto a la presencia de partículas virales en parénquima o estroma renal. Aunque se han encontrado elementos morfológicos en distintas series sobre otros sistemas, que sugieren la fisiopatología subyacente en conjunto a los títulos bajos detectables de ARN viral de COVID-19, la descripción o los tamaños muestrales para estos órganos son reducidos y es necesario una mayor casuística.

La trombosis es un hallazgo frecuente en biopsias post mortem, principalmente en pulmones y riñón. Cuando esta ocurre en la microcirculación; arteriolas, capilares o vénulas, se denomina microtrombosis; las que corresponden a formaciones intravasculares eosinófilas granulares, constituidas por fibrina, plaquetas y escasos eritrocitos. Esta se manifiesta en la morfopatología de los distintos tipos de shock y coagulación intravascular diseminada, la que ocurre en enfermedades críticas como sepsis, trauma, cáncer, complicaciones quirúrgicas y del

embarazo, con una alta mortalidad. La patogénesis se ha atribuido a trastorno de la coagulación iniciado por el factor tisular (16, 17). Si bien si evidenció la presencia de macrotrombosis, el principal hallazgo trombótico corresponde a los microtrombos, los que en su mayoría se presentaron en pacientes con signos de shock y/o coagulación intravascular diseminada. Comparando con la presencia de trombosis en series de autopsias de pacientes no COVID-19, Yun et al analizaron un total de 278 necropsias realizadas en 10 años, en las que 9 (3.2%) presentaron embolias pulmonares (18). Con respecto a las trombosis renales, el estudio de 500 casos de autopsias de Myhre-Jensen et al informó la presencia de microtrombosis renal en un 12% de los casos, asociado a pacientes con enfermedad tromboembólica, infecciones severas, historia de malignidad y Diabetes Mellitus (19).

Lo observado plantea la interrogante de si estamos frente a un ambiente trombótico inducido por la interacción agente/huésped, gatillando una respuesta inflamatoria sistémica, tal como se ha descrito con numerosos microorganismos que inducen trombosis (20).

Se deben considerar desde luego otras variables clínicas, como la presencia o no de tromboprolifaxis (21), como se evidencia en el estudio de Wichmann et al, donde solo recibieron profilaxis 3 de los 11 casos, y además se debe considerar que estamos frente a pacientes con hospitalización prolongada, edad avanzada, inmovilizados con períodos prolongados de bloqueo neuromuscular e hipovolémicos; factores conocidos como protrombóticos y que deben ser considerados finalmente en este análisis.

Agradecimientos

Se agradece al doctor Max Andreassen por su apoyo y consejería para la redacción de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., et al (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*, 13(5), 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
2. Johns Hopkins University and Medicine. Coronavirus resource center. (2020). COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)
3. Pomara, C., Li Volti, G., & Cappello, F. (2020). COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy! *Journal of clinical medicine*, 9(5), E1259. <https://doi.org/10.3390/jcm9051259>
4. Zhe, Xu., Lei, Shi., Yijin, Wang., Jiyuan, Zhang., Lei, Huang., et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, volume 8, issue 4, p420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
5. Lisa, M, Barton., Eric, J, Duval., Edana, Stroberg., Subha, Ghosh., Sanjay, Mukhopadhyay. (2020). COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 153, Issue 6, June, Pages 725–733. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>
6. Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., et al. (2020) Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
7. Konopka, K. E., Wilson, A., & Myers, J. L. (2020). Postmortem Lung Findings in an Asthmatic Patient with Coronavirus Disease 2019. *Chest*, S0012-3692(20)30775-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.032>
8. Su, H., Yang, M., Wan, C., Yi, L.-X., Tang, F., et al. (2020). Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
9. Carsana, L., Sonzogni, A., Nasr, A., Rossi, R., Pellegrinelli, A., Zerbi, P., ... Nebuloni, M. (2020). Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>
10. Wichmann, D., Sperhake, J. P., et al. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of internal medicine*, 10.7326/M20-2003. Advance online publication. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
11. Zhang, H., Zhou, P., Wei, Y., Yue, H., Wang, Y., Hu, et al. (2020). Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 629–632. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>
12. Tian, S., Hu, W., Niu, L., et al (2020). Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients with Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 15(5), 700–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
13. Adachi, T., Chong, J. M., Nakajima, N., et al. (2020). Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan. *Emerging infectious diseases*, 26(9), 10.3201/eid2609.201353. Advance online publication. <https://doi.org/10.3201/eid2609.201353>
14. Farkash, E. A., Wilson, A. M., & Jentzen, J. M. (2020). Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, ASN.2020040432. Advance online publication. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040432>
15. Menter, Th., et al. (2020). Postmortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 10.1111/his.14134
16. Chuaqui B., Duarte I., González S., Rosenberg H. *Manual de Patología general*. Segunda edición. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
17. Chang J. C. (2018). Disseminated intravascular coagulation: is it fact or fancy?. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*, 29(3), 330–337. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000727>
18. Yun, J. L., & Li, X. Y. (2016). Prevalence of pulmonary embolism at autopsy among elderly patients in a Chinese general hospital. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 13(11), 894–898. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.11.003>
19. MyhreJensen, O., Hansen, E.S. and Buitrago, B. (1972), RENAL MICROTROMBOSIS. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology*, 80A: 403-411. doi:10.1111/j.1699-0463.1972.tb00296.x
20. Beristain-Covarrubias, N., Perez-Toledo, M., et al (2019). Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned from Animal Models. *Frontiers in Immunology*, 10(November). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.0256>
21. Tang, N, Bai, H, Chen, X, Gong, J, Li, D, Sun, Z (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 18: 1094– 1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>

Tabla 1 Desglose de artículos según pacientes por sexo, edad y comorbilidades. *ND : no disponible *Caso no considerado por no fallecer.

Título	Nº pacientes masculinos	Nº pacientes femeninos	Edad (años)	Comorbilidades
1) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome	1	0	50	*ND
2) COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA	2	0	42 y 77. Promedio: 60	Obesidad, hipertensión, trombosis venosa profunda (antecedente previo) (caso 1), distrofia miotónica (caso 2)
3) Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies	3	1	59-81. Promedio: 73	Leucemia linfocítica crónica, trasplante renal, cirrosis, hipertensión, diabetes
4) Postmortem Lung Findings in an Asthmatic Patient with Coronavirus Disease 2019	1	0	37	Asma, diabetes
5) Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China	19	7	39-87. Promedio: 69	Hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, neoplasias de origen hepático, gástrico, pulmonar y de piel. 10 pacientes sin antecedentes
6) Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy	33	5	32-86. Promedio: 69	31 de 38 de pacientes con comorbilidad: diabetes, hipertensión, neoplasia maligna, enfermedades cardiovasculares y pulmonares obstructivas crónicas
7) Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. A Prospective Cohort Study	9	3	52-87. Promedio: 73	Obesidad, enfermedad coronaria, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad arterial periférica, diabetes, enfermedad renal crónica, colitis ulcerosa y otras enfermedades autoinmunes, abuso de nicotina, enfermedades neurodegenerativas, trisomía 21
8) Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19	1	0	72	Diabetes, hipertensión
9) Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients with Lung Cancer	1* (0)	1	73 y 84	Tumor pulmonar derecho, diabetes, hipertensión (caso 1). Tumor pulmonar derecho, hipertensión (caso 2)
10) Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan	0	1	84	Sin antecedentes
11) Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2	1	0	53	Obesidad, hiperlipidemia. Se presenta con una disección aórtica tipo A
12) Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction	17	4	53-96. Promedio: 76	Todos los pacientes con comorbilidades. Hipertensión y sobrepeso/obesidad son las más comunes. Otras patologías: enfermedades cardiovasculares, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, condición neurológica crónica, neoplasias malignas, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica, inmunosupresión adquirida o farmacológica.

Tabla 2 Presencia de trombosis. Desglose por artículo según autor principal, N° de pacientes con trombosis, total de casos y presencia de signos categóricos de shock referidos por los autores

Autor Principal	Presencia de trombosis	N° de casos con trombosis	Total de casos	Signos categóricos de shock referidos por los autores
1) Xu	No	0	1	No
2) Barton	No	0	2	No
3) Tian	No	0	4	No
4) Konopka	Sí, microtrombos en vasos pulmonares. Evaluación microscópica	1	1	No
5) Su	Sí, microtrombos en vasos glomerulares. Evaluación con microscopía óptica y electrónica	3	26	No
6) Carsana	Sí, microtrombos en vasos pulmonares. Evaluación microscópica	33	38	No
7) Wichmann	Sí. Presentes en evaluación macroscópica y microscópica. Trombos en venas profundas de extremidades inferiores y pulmonares. Microtrombos pulmonares y prostáticos	7	12	Sí, en 12 pacientes
8) Zhang	No	0	1	No
9) Tian	No	0	1	No
10) Adachi	Sí, microtrombos en vasos glomerulares. Evaluación microscópica	1	1	No
11) Farkash	No	0	1	No
12) Menter	Sí, trombos pulmonares centrales y periféricos en 4 casos. Además, microtrombos en vasos pulmonares (5 casos) y vasos glomerulares (3 casos).	5	21	Sí, en 21 pacientes

Tabla 3.1 Principales hallazgos macroscópicos y microscópicos a nivel pulmonar

Autor Principal	Examen macroscópico	Examen microscópico. Hallazgos principales
1) Xu	ND	Daño alveolar difuso (DAD*)
2) Barton	Peso combinado: 1191-2452 g. Firmes y edematosos, rojo negruzcos, con adhesiones pleurales	DAD etapa aguda (caso 1). Bronconeumonía aguda, aspiración de cuerpos extraños (caso 2)
3) Tian	ND	DAD etapa aguda, todos los casos. Bronconeumonía aguda
4) Konopka	Aumentados de peso, con taponamiento mucoso de la vía aérea y consolidación del parénquima pulmonar	Daño alveolar difuso. Microtrombos vasculares de fibrina. Infiltración neutrofílica mínima en espacios aéreos
5) Su	ND	ND
6) Carsana	Aumentados de peso, congestionados y edematosos, con afectación irregular	DAD etapa aguda y proliferativa temprana / intermedia. Ambas fases se superponen, con patrón plurifocal. Raramente se observó fase fibrótica. Cinco pacientes con abscesos, bacterianos (4) y fúngicos (1). Microtrombos arteriales de plaquetas y fibrina en 33 casos
7) Wichmann	Peso combinado: 550-3420 g. Promedio: 1988 g. Superficie con pleuresía leve y patrón parcheado de áreas blancas e hiperémicas, azul rojizo, prominentes y firmes. A la superficie de corte, patrón similar y de consistencia firme y friable. Tres casos con bronconeumonía focal purulenta	DAD etapa aguda en 8 casos. Infiltrado inflamatorio moderado predominante linfocitario. Cuatro casos de bronconeumonía focal aguda. Microtrombosis arterial en 4 pacientes
8) Zhang	ND	DAD fase de organización. La inmunotinción anti Rp3 NP del SARS-CoV-2 reveló expresión en células epiteliales alveolares y células descamadas intralveolares. La expresión fue mínimamente detectable en vasos sanguíneos o intersticio
9) Tian	Caso 1: Lesión tumoral de 1,5 cm	Caso 1: adenocarcinoma. Tejido no tumoral con daño alveolar difuso. Infiltración inflamatoria irregular y leve. Se observaron neumocitos sospechosos de presentar inclusiones virales
10) Adachi	Peso: izquierdo, 590 g; derecho, 690 g. Aspecto parcialmente rojo oscuros, consolidados y sin aire. Superficie de corte ligeramente pegajosa. Pleuras levemente engrosadas. Derrames pleurales menores de 1 ml	DAD fase aguda y en organización. Infiltrado linfoplasmocitario en tabiques alveolares. Hemorragia intraalveolar. Células sincitiales multinucleadas. La inmunotinción contra antígeno viral fue positiva en neumocitos, células sincitiales multinucleadas y macrófagos alveolares
11) Farkash		DAD. Bronconeumonía aguda en etapa temprana
12) Menter	Áreas de consolidación parcheadas a difusas. Infiltrados bronconeumónicos supurativos extensos. En todos los casos, parénquima pulmonar pesado y firme, rojo azulados, con signos de congestión severa	DAD fase aguda. Ocho casos con DAD fase proliferativa (38%). Diez pacientes con bronconeumonía superpuesta. Tres casos con infiltrado inflamatorio linfocitario moderado y otros tres, signos de bronconeumonía severa. Hemorragia intraalveolar. Un caso con vasculitis focal y capilaritis neutrofílica. En cinco de once casos mediante inmunotinción se detectaron microtrombos en capilares alveolares. La microscopía electrónica de transmisión se realizó en dos casos con signos de autólisis, observándose precipitados de fibrina en capilares alveolares.

*DAD : Daño alveolar difuso

Tabla 3.2 Principales hallazgos macroscópicos y microscópicos a nivel renal

Autor Principal	Examen macroscópico	Examen microscópico. Hallazgos principales
1) Xu	ND	Daño alveolar difuso (DAD*)
2) Barton	ND	Arterioesclerosis, oncocitoma renal (caso 1). Quiste cortical renal simple (caso 2)
3) Tian	ND	ND
4) Konopka	ND	ND
5) Su	ND	Lesión tubular aguda proximal. En 4 casos, desprendimiento epitelial con denudación de la membrana basal. Vacuolización isométrica focal, poco frecuente. 2 pacientes con pielonefritis aguda bacteriana. Agregación y obstrucción difusa eritrocitaria en asas capilares peritubulares y glomerulares. Túbulos distales y colectores con edema intersticial y celular ocasional. Infiltrados linfocitarios en áreas de fibrosis inespecífica. Glomérulos con cambios morfológicos compatibles con nefropatía diabética en 2 casos. Arterioesclerosis de vasos medianos, con glomérulos isquémicos en 11 pacientes. Glomérulos focales obsoletos proporcionales a la edad. Inflamación endotelial con degeneración espumosa variable en 5 pacientes. 3 casos, con microtrombos de fibrina en capilares glomerulares y lesión endotelial grave. Vacuolización podocitaria y desprendimiento de la membrana basal glomerular, ocasional. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 2 pacientes. Cambios isquémicos glomerulares con apariencia pseudocrescente en 7 casos. Microscopía electrónica sugiere partículas virales en epitelio tubular, podocitos, paramesangial y subendotelial
6) Carsana	ND	ND
7) Wichmann	Peso combinado: 260-520 g. Signos de shock, nefrolitiasis, infarto renal antiguo, quistes renales	Signos de Shock
8) Zhang	ND	ND
9) Tian	ND	ND
10) Adachi	ND	Microtrombos glomerulares, lo que sugiere signos tempranos de CID*
11) Farkash	Riñones izquierdo y derecho pesaban 230 y 240 g	Autólisis leve. Vacuolización isométrica tubular focal. Necrosis leve a moderada. Microscopía electrónica sugiere partículas virales en epitelio tubular
12) Menter	Signos renales de shock en la mayoría de las autopsias	Lesión tubular aguda difusa (14 pacientes). Tres casos con signos de CID; microtrombos de fibrina en capilares glomerulares. Un caso con infarto anémico. Infiltrado inflamatorio crónico focal y escaso, ocasionales y asociados a fibrosis intersticial y atrofia tubular. Cambios crónicos preexistentes, como arterioesclerosis, fibrosis arterial de la íntima y cicatrización vascular en la mayoría de los casos. Microscopía electrónica se realizó en dos pacientes con período postmortem < a 12 horas: citoplasma podocitario con múltiples vesículas, con ribosomas unidos y membranas dobles y elementos similares a partículas virales (70-110 nm), ocasionales y

*CID : coagulación intravascular diseminada

Anexo 1 Artículos según revista, autor principal, país de origen, mes de publicación y título

Revista	Autor Principal	País	Mes de Publicación	Título
Lancet respir med	Xu	China	Febrero	Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome
Americal Journal of Clinical Pathology	Barton	Estados Unidos	Abril	COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA
Modern Pathology	Tian	China, con colaboración de Estados Unidos	Abril	Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies
CHEST	Konopka	Estados Unidos	Abril	Postmortem Lung Findings in an Asthmatic Patient With Coronavirus Disease 2019
Kidney International	Su	China	Abril	Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China
medRxiv	Carsana	Italia	Abril	Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy
Annals of Internal Medicine	Wichmann	Alemania	Mayo	Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. A Prospective Cohort Study
Annals of Internal Medicine	Zhang	China	Mayo	Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19
International Association for the Study of Lung Cancer	Tian	China, con colaboración de Estados Unidos	Mayo	Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer
Emerging Infectious Diseases	Adachi	Japón	Mayo	Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan
Journal of the American Society of Nephrology	Farkash	Estados Unidos	Mayo	Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2
Histopathology	Menter	Suiza	Mayo	Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction

Anexo 2 Hallazgos moleculares en pacientes fallecidos con COVID-19. Desglose según autor principal y sitio de muestra para PCR

Autor Principal	PCR muestra faríngea (hisopado)	PCR muestra pulmonar (lavado o aspirado)	PCR en muestra de tejido
Xu	Positiva, pre mortem	ND	ND
Barton	Positiva, pre mortem	Positiva, post mortem. Un caso es negativo	ND
Tian	Positiva en todos los casos, pre mortem	ND	Tejidos cardíaco, hepático y pulmonar de dos casos fueron positivos. Dos pruebas de hígado y una de corazón resultaron negativas.
Konopka	Positiva, no detalla si es muestra faríngea o pulmonar	Positiva, no detalla si es muestra faríngea o pulmonar	ND
Su	Positiva en todos los casos, muestra nasofaríngea o broncoalveolar	Positiva en todos los casos, muestra nasofaríngea o broncoalveolar	ND
Carsana	Positiva en todos los casos, al momento de la hospitalización	ND	ND
Wichmann	Positiva, en 9 de 12 casos, post mortem	Positiva, en todos los casos, post mortem	En cinco de seis pacientes con viremia moderada se detectó ARN viral en otros tejidos (corazón, hígado o riñón) en concentraciones mayores a la viremia. Los pacientes sin viremia mostraron una carga viral baja o nula en tejidos extrapulmonares. 4 pacientes con ARN viral detectable en el cerebro y vena safena.
Zhang	Positiva	ND	ND
Tian	Positiva, día 24 (caso 1) y día 9 (caso 2) de hospitalización	ND	ND
Adachi	Positiva, día 9 de enfermedad	Positiva, post mortem	Positiva en títulos bajos en colon, hígado y bazo
Farkash	Positiva, sexto día post operatorio por disección aórtica. No detalla si muestra es faríngea o pulmonar	Positiva, sexto día post operatorio por disección aórtica. No detalla si muestra es faríngea o pulmonar	ND
Menter	ND	ND	Un paciente resultó con PCR negativa en tejido pulmonar. En otros órganos (cerebro, corazón, testículo y riñón) se detectaron niveles predominantemente leves de copias de ARN viral. En el cerebro, los niveles fueron bajos, aunque los valores en el bulbo olfatorio fueron más altos que del tronco encefálico