**Morfovirtual 2022**

**VI Congreso virtual de Ciencias Morfológicas.**

**Sexta Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal.**

**TÍTULO Caracterización histopatológica del pulmón en pacientes con SRAS-CoV-2**

**Autores:**

Dra. Belkis Ángela Cabrera Roche1 Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral e Histología. Departamento Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad medicina. Universidad médica. Villa Clara. Cuba.

E-mail. belkisacr.@.infomed.sld.cu

Dra. Mirelys Pazo Rodríguez2.Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral e Histología. Departamento Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad medicina. Universidad médica. Villa Clara. Cuba.

Dra. Jipsys de la Caridad Cabrera Evin3. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral e Histología. Departamento Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad medicina. Universidad médica. Villa Clara. Cuba.

Dr Raúl López Pérez4. Especialista de Segundo Grado en Histología. Departamento Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad medicina. Universidad médica. Villa Clara. Cuba.

Lic. María de los Ángeles Madrigal Castro 5. Licenciada en Educación y Especialista en docencia y Psicopedagogía. Departamento Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad medicina. Universidad médica. Villa Clara. Cuba.

Dra Yunexy Aguado Besú 6. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral e Histología. Departamento Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad medicina. Universidad médica. Villa Clara. Cuba.

**Resumen**

**Introducción**: A lo largo de 2020 se presentaron desafíos extraordinarios para el mundo debido a la aparición de un agente biológico perteneciente a la familia de los coronavirus, conocido técnicamente como SARS-CoV-2. Los estudios han encontrado una disminución de la función pulmonar que podría no ser reversible.

**Objetivos**: Caracterizar las modificaciones histopatológicas en el pulmón de pacientes durante la infección por SRAS-CoV-2

**Materiales y métodos**: Se revisaron 12 referencias bibliográficas adquiridas en el Portal de Infomed, Google académico, Base de datos Scielo y artículos científicos de revistas reconocidas.

**Resultados y discusión**: En ellas se constató que la realización de autopsias en fallecidos por infección por SARS CoV 2 permitió demostrar alteraciones morfológicas de los pulmones, observándose características de la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa, congestión capilar, edema, exudado proteináceo intraalveolar, neumonitis intersticial, presencia de macrófagos, células gigantes multinucleadas y fibroblastos. Los tabiques interalveolares presentan infiltrado inflamatorio linfocitario. En fase avanzada, daño alveolar difuso, presencia de membranas hialinas, depósito de fibrina, proliferación y descamación de neumocitos tipo II.

**Conclusiones**: Se identifican múltiples alteraciones tras la liberación de citocinas desencadenando transformaciones desde la inflamación hasta la fibrosis pulmonar.

Introducción:

A lo largo de 2020 se presentaron desafíos extraordinarios para el mundo debido a la aparición de un agente biológico perteneciente a la familia de los coronavirus, conocido técnicamente como SARS-CoV-2, y cuya expresión de enfermedad se definió con el término COVID-19, a partir de su manifestación en grupos poblacionales de China desde finales de 2019.

El 11 de febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina la enfermedad que produce como COVID-19, abreviatura de “enfermedad por coronavirus 2019”, la cual fue confirmada mediante la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR, por sus siglas en inglés).

Las características biológicas del agente le confirieron una alta capacidad de contagio con elevado potencial de expansión de su infección en una población universalmente susceptible, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara inicialmente la patología como una amenaza a la salud pública internacional y para marzo de 2020 lo cataloga como pandemia. 1 [[1]](#endnote-1)

La historia sugiere que la batalla contra el SARS CoV-2 y otros coronavirus todavía está «en pañales», y que deberemos aprender lecciones no sólo para estar mejor preparados, sino también para saber sobre aspectos específicos de inmunidad de este virus, y más en general, sobre los mecanismos que apuntalan la forma grave de la infección pulmonar .2 [[2]](#endnote-2)

Definida por la OMS como una enfermedad infecciosa que se caracteriza por síntomas habituales como son la fiebre, la tos seca y el cansancio, teniendo además un alto nivel de contagio. Muchos son los impactos que ha generado esta enfermedad en el ámbito de la salud, la sociedad y la economía, sin embargo, el impacto para aquellos que no logran sobrevivir al virus por diversos factores de riesgo es mucho mayor, al igual que para aquellos que aun logrando recuperarse deben enfrentar las consecuencias que deja la enfermedad en su integridad física, emocional y psicológica.3 [[3]](#endnote-3)

La enfermedad puede causar un daño duradero a algunas personas que lo contraen, incluso si solo presentan síntomas leves. Hay signos crecientes de que puede tener efectos persistentes, llamados secuelas en la terminología médica. Los primeros estudios han encontrado una disminución de la función pulmonar que podría no ser reversible, así como daños en el corazón, los riñones, el intestino o el hígado, entre otros órganos. Aunque la enfermedad de Covid-19 causada por el coronavirus generalmente aparece como una enfermedad pulmonar, cada vez se conocen más derivaciones de enfermedades atípicas en las que el SARS-CoV-2 daña otros órganos. 4 [[4]](#endnote-4)

El auge de esta enfermedad durante el primer semestre de 2020 y el hecho de que América Latina sea uno de los epicentros mundiales de la pandemia, obliga a investigar sobre las distintas variantes y aristas de la misma, ya que en su mayoría las políticas públicas en materia de salud se centran en evitar la propagación y la atención a los casos, dejando de lado el proceso de recuperación y el tratamiento de las secuelas en aquellos que han sobrevivido al virus.

De allí la importancia de conocer la fisiopatología y los cambios histológicos observados durante la infección por SRAS-CoV-2 a nivel pulmonar de manera que permitan aumentar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

Objetivo:

Caracterizar las modificaciones histopatológicas en el pulmón de pacientes durante la infección por SRAS-CoV-2.

Materiales y métodos: Se revisaron 12 referencias bibliográficas adquiridas en el Portal de Infomed, Google académico, Base de datos Scielo y artículos científicos de revistas reconocidas.

Resultados y discusión:

El pulmón ha sido el sitio principal de infección por SARS-CoV-2 por lo que se le ha considerado como el órgano diana, siendo las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias y los neumocitos II el blanco de esta infección.5 [[5]](#endnote-5)

En el tracto respiratorio superior hay síntomas leves a moderados, a diferencia en el tracto respiratorio inferior que presentan características de neumonía y terminan con alta probabilidad con insuficiencia orgánica. En presencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño y enfermedades metabólicas como diabetes y obesidad, la gravedad aumenta y los cambios patológicos pueden incluso variar entre el pulmón derecho y el izquierdo. Macroscópicamente, los pulmones aparecen con cambios de congestión, con presencia de parches de necrosis hemorrágica.

El sello distintivo de la fase temprana es un daño alveolar difuso con edema, hemorragia y depósito de fibrina intraalveolar.

Estudios realizados en autopsias de fallecidos por infección por SARS CoV 2 permitió demostrar las alteraciones morfológicas de los pulmones, observándose características de la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa. En etapas tempranas se identificó congestión capilar, edema, exudado proteináceo intraalveolar, neumonitis intersticial, presencia de macrófagos, células gigantes multinucleadas y algunos fibroblastos. Los tabiques interalveolares con frecuencia presentan infiltrado inflamatorio linfocitario de variable intensidad. En fase avanzada, como en otros coronavirus, el SARS-CoV-2 produce un daño alveolar difuso caracterizado por la presencia de membranas hialinas, depósito de fibrina, proliferación y descamación de neumocitos tipo II. Estas células epiteliales pulmonares presentan atipias reactivas por efecto citopático viral consistente en citomegalia, núcleos grandes con nucléolos eosinofílicos brillantes, algunos presentes en espacios alveolares. La mayoría de estos neumocitos contenían un halo claro excéntrico del citoplasma con pequeñas vesículas compatibles con inclusiones virales. La pared alveolar presentó un aumento de células estromales, fibrina e infiltración de células inflamatorias mononucleares e hiperplasia de neumocitos tipo II, todo lo que provocó engrosamiento o fibrosis intersticial, además se identificaron vasos sanguíneos congestionados a nivel del tabique interalveolar, edema circundante e infiltración ligera de monocitos y linfocitos ,así como micro trombos de fibrina y plaquetas en pequeños vasos arteriales distribuidos de manera focal y a menudo difusa .

Se encontraron en menor cantidad trombos hialinos en pequeños vasos, hemorragia focal del tejido pulmonar y exudados en algunas cavidades alveolares. Los neumocitos alveolares de tipo II muestran una respuesta inflamatoria inespecífica que juega un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad. El incremento del grosor de la barrera de intercambio de gases a expensas de los tabiques interalveolares disminuye la difusión comprometiendo en mayor medida al oxígeno que es por demás es menos difusible, reduce la presión de oxígeno arterial y tisular, excitando los quimiorreceptores periféricos, lo que estimula al centro respiratorio aumentando la frecuencia y la expresión manifiesta de dificultad respiratoria.

Así mismo, el pulmón es más vulnerable a las infecciones secundarias y sufre transformaciones que van desde la inflamación a la fibrosis. La fibrosis es el depósito desorganizado de matriz extracelular con un elevado contenido de proteína colágena. Las moléculas que participan en la fibrosis son factores de crecimiento básicamente. Las más importantes son citoquinas del tipo IL1, TNF, PDGF, TGF- y Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFs). El factor de crecimiento transformante es un factor que regula procesos celulares como la regeneración tisular, respuesta inmune, organogénesis pulmonar, homeostasis y la producción de neoplasias sin embargo sus efectos son opuestos según el entorno molecular de ahí que no actué aislado. El factor TGF-beta induce la maduración de neumocitos tipo II en tipo I, el remodelado de la matriz extracelular y transformación de fibroblastos en miofibroblastos con lo que la síntesis de matriz extracelular sufre un estímulo poderoso.6,7 [[6]](#endnote-6),[[7]](#endnote-7)

Otros hallazgo incluyen alveolitis con atrofia, degeneración vacuolar, proliferación, descamación y metaplasia escamosa de células epiteliales alveolares, con presencia de monocitos y macrófagos exudativos . 8,9 [[8]](#endnote-8),[[9]](#endnote-9)

Puede haber presencia de exudado fibrinoso masivo, células gigantes multinucleadas, cuerpos de inclusión virales intracitoplasmáticos y presencia de células epiteliales en la luz que sugieren los cambios necróticos que definen bronquiolitis necrotizante. Otras manifestaciones adicionales incluyeron hemorragias intraalveolares, formación de racimos o tapones debido a la fibrina acumulada y restos de membrana hialina degradados en algunos de los alvéolos, con hiperplasia de neumocitos tipo II, necrosis fibrinoide de la vasculatura pequeña y abundante infiltración intraalveolar de neutrófilos, lo cual sugiere infección bacteriana agregada que a su vez es expresión de bronconeumonía. Puede haber presencia de inflamación crónica escasa y en parches, compuesta principalmente por linfocitos, junto con trombos en ramas de la arteria pulmonar y áreas focales de congestión en los capilares septales alveolares junto con lesión capilar septal con depósito de fibrina mural y luminal. Hay hallazgo de edema inflamatorio en la mucosa respiratoria junto con las células T CD3 +, CD4 +, los linfocitos B CD20 + y la presencia de macrófagos CD68 + que destacan la presencia de cambios inflamatorios. Los neumocitos pueden contener el virus dentro del citoplasma y pueden mostrar nucleomegalia y nucléolos prominentes con pequeñas inclusiones citoplasmáticas basófilas y eosinófilas más grandes. El examen ultraestructural puede revelar más detalles sobre las partículas virales. Los neumocitos de tipo II albergan numerosos autofagosomas, caracterizados por dobles membranas y presencia de orgánulos en el citoplasma. 10 [[10]](#endnote-10)

Las biopsias pulmonares mostraron predominantemente una hiperplasia de macrófagos intraalveolares con acumulación dentro del espacio alveolar, que fue variable, desde leve a severa; adicionalmente, se observa una leve a moderada hiperplasia de los neumocitos intraalveolares con células de tamaño grande y formas binucleadas y atípicas, con nucléolos eosinofílicos (semejante a virocitos) en algunos casos. Varios casos presentaron depósitos de material fibrinoide intraalveolar en agregados con formación de membranas hialinas, que fueron focales. El infiltrado inflamatorio de histiocitos/monocitos y neutrófilos en los septos interalveolares ha sido confirmado con las tinciones inmunohistoquímicas para CD68, CD4 y mieloperoxidasa. Con respecto al infiltrado linfoide, en todos los casos fue muy leve compuesto por células T predominantemente CD8-positivas y en dos que mostraron una inflamación severa se evidenciaron linfocitos T CD4 y CD8. No fueron casi evidentes linfocitos B CD20-positivos, células plasmáticas CD138-positivas, células natural killer CD56-positivas, mastocitos CD117-positivas. En la gran mayoría de casos se observaron depósitos de fibrina intravascular asociada al acúmulo de células inflamatorias compuestas por neutrófilos y monocitos, representando microtrombosis. 11 [[11]](#endnote-11)

El SARS-CoV-2 después de ingresar al organismo se acopla a receptores de Enzima Convertidora de Angiotensima tipo 2 (ECA 2) dicho receptor es encontrado en múltiples órganos de nuestro cuerpo, como en el corazón, pulmón, hígado, riñón, intestino y vía biliar. A nivel pulmonar se acopla específicamente en la membrana celular de los neumocitos tipo II.

Al unirse el virus con toda célula que exprese los ECA 2 produce una respuesta inflamatoria sistémica comenzando con una tormenta de citoquinas donde se libera moléculas proinflamatorias, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-32 G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF-Į. Este contexto inflamatorio ocasiona daño alveolar a nivel pulmonar, insuficiencia orgánica múltiple además daño microvascular, inhibición de la fibrinólisis por el aumento progresivo del dímero D, fibrinógeno y troponina I, también provoca activación del sistema de coagulación y muerte en situaciones graves.

Tras la replicación del SARS-CoV-2 a nivel alveolar se desencadenan una serie de procesos pro inflamatorios con liberación de citocinas y dentro de estos encontramos a los pro–fibróticos, factores de necrosis tumoral alfa y péptidos angiotensores que una vez incrementados conllevan a una fibrosis del tejido funcional que podría mantenerse por muchos años incluso progresar asociándose a un empeoramiento en la calidad de vida y un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo.

Estudios anatomopatólogicas indicarían un daño alveolar difuso en fase de organización con fibrosis además de daño endotelial peri vascular, estos datos son importantes ya que corroboraría que parte de la patogenia ocasionada por la fibrosis también estaría dada por la disfunción de la microcirculación y la consecuente reacción protrombótica.12 [[12]](#endnote-12)

Conclusiones: Tras la revisión realizada se pudo constatar que en el pulmón se identifican múltiples alteraciones morfológicas tras la liberación de citocinas ,desencadenando la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa, infecciones secundarias y transformaciones desde la inflamación a la fibrosis.

Referencias bibliográficas:

1. López-Loyo,E, Espinoza Cuquejo,j, Aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de la infección por SARS-COV-2 epidemiological, clinical and histopathological aspects of sars-cov-2 infection . Boletín de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales [Internet] 2021 [citado 10 Jun 2022]; 81(2): 11-26. Disponible en: https:// /boletines.acfiman.org/wp content/uploads/2021/05/bacfiman81.2.11.pdf
2. Bogaert D, Dockrell DH. 100 years of influenza research seen through the lens of COVID-19. Mucosal Immunol [Internet ] 2020 13:561562. Disponible en :doi: org/10.1038/s41385-020-0291-9.
3. Ávila Toscano ,A, Bassols, Ángel Carlos, Pathological anatomic studies importance in COVID-19 .Importância dos estudos de anatomia patológica em COVID-19.Med Crit [Internet] 2020 [citado 10 Jun 2022]; 34(3): 204-208. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mccmmc/v34n3/2448-8909-mccmmc-34-03-204.pd>

hAsta el 3 okkkk

1. Ponce Lino, Leonela Lissett, Muñiz Tóala, Sandra Jazmín . Secuelas que enfrentan los pacientes que superan el COVID 19 Sequelae faced by patients who exceed COVID 19 .RECIMUNDO

[Internet] 2020 [citado 8 Jun 2022]; 4(3) Disponible en: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/858>

1. Longoni, M. Asociación Médica Latinoamericana de Rehabilitación. https://www.portalamlar. org/2020/04/04/secuelas-del-coronavirus-recuperados-pero-con-pulmones-danados/Disponible en: https://www.clinicalkey.es
2. González Vivian, Carrero Y, Mendoza L, Silva de Méndez Ch, Batista Z. Afectación Respiratoria y Sistémica producida por el Virus SARS-Cov-2. MEDICIENCIAS UTA. [Internet] 2021 [citado 8 Jun 2022]; 5(4) 6-20. Disponible en: https://scielo.sld.cu
3. Cotelo Javier, Autopsias en COVID-19: daño alveolar difuso y tromboembolismo subclínicos, 25 Medscape Disponible en: https://www.clinicalkey.es
4. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, Claus R, Postmortem Examination of Patients With COVID-19 JAMA. 2020; 323(24): 2518–2520. Disponible en DOI: 10.1001/jama.2020.8907. Disponible en: https://www.pumed.ncbi.nlm.nig.gov
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary postmortem ﬁndings in a large series of COVID19 cases from Northern Italy. MedRxiv [Internet] 2020 [citado 8 Jun 2022].04.19.20054262 Disponible en: https://www.clinicalkey.es
6. Esparza J. COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo. Gaceta Médica de Caracas 128 (1), 5-11 (2020).Boletín de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales[Internet] 2021 [citado 8 Jun 2022]; 2021 ; 81,(2 ) 11-26 . Disponible en: https://www.clinicalkey.es
7. Caracterización clínicopatológica, genotipificación viral y heterogeneidad genética como determinantes de riesgo en covid-19: diseño del estudio y hallazgos iniciales. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet] 2020 [citado 8 Jun 2022] 20(3):433-443. https://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol20/iss3/14
8. M Molina-Molina. Secuelas y consecuencias de la COVID-19. Medicina respiratoria [Internet] 2020 [citado 8 Jun 2022];2020, 13 (2): 71-77. https://www.clinicalkey.es

1. López-Loyo,E, Espinoza Cuquejo,j, Aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de la infección por SARS-COV-2 epidemiological, clinical and histopathological aspects of sars-cov-2 infection . Boletín de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales Vol. LXXXI, n.° 2, Número especial COVID-19, pp. 11-26 (2021) [↑](#endnote-ref-1)
2. Bogaert D, Dockrell DH. 100 years of influenza research seen through the lens of COVID-19. Mucosal Immunol. 2020;13:561562. doi: org/10.1038/s41385-020-0291-9. [↑](#endnote-ref-2)
3. Ávila Toscano ,A, Bassols, Ángel Carlos, Pathological anatomic studies importance in COVID-19 .Importância dos estudos de anatomia patológica em COVID-19.Med Crit 2020;34(3):204-208 [↑](#endnote-ref-3)
4. Ponce Lino, Leonela Lissett, Muñiz Tóala, Sandra Jazmín .Secuelas que enfrentan los pacientes que superan el COVID 19 Sequelae faced by patients who exceed COVID 19 .RECIMUNDO VOL. 4 Nº 3 (2020)

   URL: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/858> [↑](#endnote-ref-4)
5. Longoni, M. (4 de Abril de 2020). Asociación Médica Latinoamericana de Rehabilitación. Recuperado el Julio de 2020, de https://www.portalamlar. org/2020/04/04/secuelas-del-coronavirus-recuperados-pero-con-pulmones-danados/ [↑](#endnote-ref-5)
6. González Vivian, Carrero Y, Mendoza L, Silva de Méndez Ch, Batista Z. Afectación Respiratoria y Sistémica producida por el Virus SARS-Cov-2. MEDICIENCIAS UTA.2021;5 (4):6-20. [↑](#endnote-ref-6)
7. Cotelo Javier, Autopsias en COVID-19: daño alveolar difuso y tromboembolismo subclínicos, 25 Medscape [↑](#endnote-ref-7)
8. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, Claus R, Postmortem Examination of Patients With COVID-19 JAMA. 2020; 323(24): 2518–2520. DOI: 10.1001/jama.2020.8907 [↑](#endnote-ref-8)
9. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary postmortem ﬁndings in a large series of COVID19 cases from Northern Italy. medRxiv2020;2020.04.19.20054262 [↑](#endnote-ref-9)
10. Esparza J. COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo. Gaceta Médica de Caracas 128 (1), 5-11 (2020).Boletín de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales Vol. LXXXI, n.° 2, Número especial COVID-19, pp. 11-26 (2021) [↑](#endnote-ref-10)
11. Caracterización clínicopatológica, genotipificación viral y heterogeneidad genética como determinantes de riesgo en covid-19: diseño del estudio y hallazgos iniciales. Rev. Fac. Med. Hum. Julio 2020;20(3):433-443. https://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol20/iss3/14 [↑](#endnote-ref-11)
12. M Molina-Molina. Secuelas y consecuencias de la COVID-19.Medicina respiratoria 2020, 13 (2): 71-77 [↑](#endnote-ref-12)