

## PAPEL DE LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA EN EL ESTUDIO DE PACIENTES FALLECIDOS POR COVID-19

---

ÁNXELA VIDAL GONZÁLEZ  
*Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz*

DRA. ANA M. VICENTE MONTAÑA  
*Universidad Complutense*

### RESUMEN

**Introducción:** Los estudios histopatológicos y de inmunohistoquímica (IHQ) de los pacientes con infección por COVID-19 han revelado cambios inesperados que están ayudando a comprender mejor sus características clínicas.

**Objetivos:** Describir los hallazgos histopatológicos y ultraestructurales de biopsias post-mortem de diferentes órganos (pulmón, riñón, hígado y bazo) en pacientes fallecidos por infección por SARS-CoV-2.

**Metodología:** Estudio observacional de biopsias post-mortem desde el 15 de marzo hasta el día de hoy en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid obtenidas tras previo consentimiento informado de un familiar. Las biopsias se realizaron con pistola semiautomática de 33mm y 14G. Se estudiaron datos morfológicos y por técnicas IHQ. Se recogieron datos epidemiológicos y analíticos previos al fallecimiento. El estudio mediante microscopía electrónica se ha realizado en el Centro Nacional de Microscopía Electrónica (ICTS) de la Universidad Complutense de Madrid.

**Resultados:** Se estudiaron ocho pacientes ingresados en UVI y cinco pacientes ingresados en sala de hospitalización (SH). La mediana de edad fue de 86 años (80% M) en SH y 68 años (100% H) en UVI. Los antecedentes médicos relevantes más frecuentes fueron: dislipemia 62%, HTA 46% y DM 39%. La mediana del tiempo de ingreso fue tres días en SH y de 41 en UVI, con un índice de gravedad APACHE-II de 13. La mediana de tiempo en ventilación mecánica (VM) fue de 32 días. El 100% de los pacientes fue ventilado en prono, y también se realizó traqueostomía en el 100%. La mecánica pulmonar conseguida con VM protectora fue una *plateau* de 30 cmH<sub>2</sub>O, una *driving pressure* de 20 y una *compliance* estática de 22. A nivel gasométrico los parámetros obtenidos fueron pH de 7,0, una pCO<sub>2</sub> de 78 una PaFi de 93.

Los valores promedio de laboratorio de la última analítica extraída fueron: dímero D 3114 µg/L, linfocitos 110 (abs), Hb 8,1 g/L, PCR 28,8 mg/dl, ferritina 723 ng/ml, IL-6 564 (<7pg/ml), creatinina 1,15 mg/dl y bilirrubina total 0,6 mg/dl.

**Discusión:** Aunque todos los pacientes recibieron profilaxis con dosis intermedias de heparina de bajo peso molecular (1mg/kg/24h si el DD era superior a 1000µg/l; el 77% de los pacientes presentaron un DD superior a 1.000µg/l), se observaron fenómenos microtrombóticos capilares en el 75%. En todos los pacientes se observó daño alveolar difuso y formación frecuente de membranas hialinas, destacando el patrón de neumonía en organización, más frecuentemente observado en pacientes ingresados en UVI.

La profundización del estudio mediante microscopía electrónica (ME) reveló un daño celular grave tanto en neumocitos tipo II como en células endoteliales, muy consistente con la presencia de partículas virales en ambos tipos celulares. Aunque no se identificó isquemia pulmonar, sí se observó una frecuencia elevada de microtrombos de fibrina. A nivel renal destacaban datos compatibles con necrosis tubular.

Asimismo, se encontraron partículas que podrían corresponder a viriones en muestras de riñón, hígado y bazo, aún en estudio y pendiente de confirmar mediante IHQ.

**-Conclusiones:** La presencia de virus en diversos órganos conduce a pensar en que se trata de una infección con afectación sistémica.

Este capítulo parte del Proyecto: EO089-20\_FJD Nombre del IP: Ánxela Vidal González (IP 1) Título del proyecto: Biopsias Post-Mortem en pacientes con infección por SARS-CoV2

## PALABRAS CLAVE

COVID-19, Sars-CoV-2, microscopía electrónica, inmunohistoquímica, daño alveolar difuso, tromboses.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad estamos sufriendo la pandemia del coronavirus, pero la enfermedad forma parte de la historia de la Humanidad desde que el ser humano empezó a organizarse en sociedad y a crear núcleos poblacionales en un mismo territorio y las enfermedades contagiosas tomaron un especial protagonismo. Desde la epidemia de la peste en el imperio bizantino, pasando por la viruela que atravesó océanos expandiéndose por el nuevo mundo.

Por suerte, siempre ha habido personas dispuestas a buscar la causa de aquellos males. En la década de 1860, el francés Louis Pasteur y el alemán Robert Koch descubrieron que en el aire había bacterias. Así se creó

la teoría de las enfermedades infecciosas, que establecía que las enfermedades estaban causadas por gérmenes. En su búsqueda descubrieron el bacilo de la tuberculosis (1882) y del ántrax (1872).

En el 1898 el holandés Martinus Beijerinck estudió una enfermedad vegetal, la del mosaico del tabaco. Realizó un estudio usando un moderno filtro que retenía todas las partículas, incluso las más pequeñas como las bacterias. Y aun así el líquido filtrado seguía produciendo la enfermedad en otras plantas. Beijerinck determinó que el patógeno se reproducía en el nuevo huésped (por lo que no era una toxina), pero tampoco era un organismo celular como la bacteria. Lo nombro *contagium vivum fluidum* (fluido vivo infeccioso). Así nació la virología.

Durante los últimos meses de la Primera Guerra Mundial (1914-1919), se registró el primer caso de la gripe de 1918, mal llamada gripe española, en un hospital de Estados Unidos. Murieron en todo el mundo, entre 20 ó 50 millones de personas (más muertos que la propia guerra). Un enemigo invisible al que tan sólo acertaron a bautizar como virus, un término que en latín significa "veneno".

No fue hasta la década de 1930, con la invención del microscopio electrónico, mucho más potente que el óptico, cuando Wendell Meredith Stanley en 1935 vio lo que Martinus Beijerinck sólo había intuido. Se convirtió así en la primera persona que visualizó la forma de un virus en una planta de tabaco enferma.

June Almeida, consiguió obtener la primera imagen de la historia de un coronavirus gracias a una nueva técnica. Se debe tener en cuenta que la identificación de los virus en el microscopio electrónico resultaba muy complicada. Los organismos que se observaban eran extremadamente pequeños y a menudo costaba distinguir y estar seguro de si lo que mostraba en la lente era o no un virus. Almeida observó que la solución se encontraba en los anticuerpos. Éstos tienden a unirse al virus, de modo que cuando se introducían en el microscopio la posición de los propios anticuerpos era la que señalaba dónde se encontraba el virus.

Gracias a todos estas investigaciones y estudios hemos podido llegar hasta dónde estamos y seguir avanzando en la investigación.

## OBJETIVO

Ampliar el conocimiento de las características de la infección por Covid-19.

## METODOLOGÍA

Se realiza un estudio observacional prospectivo de biopsias postmortem desde el 15 de marzo hasta el 15 de enero de 2021 en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid en colaboración con el Centro Nacional de Microscopía Electrónica (ICTS) de la Universidad Complutense de Madrid.

Se analizan de forma prospectiva los hallazgos histopatológicos y ultraestructurales mediante microscopía electrónica de transmisión de biopsias postmortem de diferentes órganos (pulmón, riñón, hígado y bazo) en pacientes fallecidos debido a la infección por SARS-CoV-2.

### 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y COMITÉ DE ÉTICA

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (EO089-20\_FJD). Al ser un estudio observacional prospectivo, donde se han recogido datos de las historias clínicas y se han realizado biopsias post-mortem, se informó a los familiares de los pacientes incluidos de la posibilidad de participar en este estudio y se solicitó su consentimiento. Dicho consentimiento informado fue firmado de forma libre y voluntaria manifestando la aprobación para la realización de biopsias post-mortem, así como la autorización para el acceso a los datos clínicos de los pacientes.

Los investigadores se atuvieron estrictamente a lo dispuesto en los formularios, cumplimentando adecuadamente los cuadernos de recogida de datos. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en las sucesivas asambleas mundiales (última en Fortaleza, Brasil, octubre de 2013) y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Toda la información recogida fue tratada de manera estrictamente confidencial, de acuerdo con la normativa vigente: Reglamento (UE)

2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 (GDPR) y Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Se creó una base de datos en Excel específicamente diseñada para el estudio, en el que los pacientes fueron identificados con un código numérico asignado por orden de reclutamiento, y que no contendrá información personal de los pacientes, manteniendo, por tanto, en todo momento, la confidencialidad de los pacientes.

## 2. SERIE CLÍNICA

Se consideró para el estudio todo sujeto ingresado en sala de hospitalización o UVI con infección por el SARS-CoV-2 confirmada mediante la RT-PCR del material recogido en un hisopo nasofaríngeo (Viasure® SARS-CoV-2 Real Time PCR detection kit). Según los protocolos oficiales y las indicaciones de la consejería de la CAM durante el periodo de la pandemia.

## 3. RECOGIDA DE DATOS

En todos los pacientes se obtuvieron datos morfológicos y estructurales mediante microscopía óptica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica de transmisión. Se recogieron variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas y todo lo referente a tratamiento y medidas de soporte.

En lo referente al análisis estadístico, las variables continuas se expresaron como la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) y las variables categóricas como proporciones. Se realizó un análisis estadístico con SPSS v20.0 (IBM® Corp., Armonk, NY, USA).

## 4. MATERIAL DEL ESTUDIO

Se obtuvieron biopsias post-mortem percutáneas guiadas por ecografía empleando una pistola semiautomática de 33mm y 14G a pie de cama durante la primera hora tras el fallecimiento.

Las muestras pulmonares se obtuvieron previa localización guiada por ecografía, preferentemente en la base derecha, realizándose una toma seriada de muestras. En el hígado, las muestras se tomaron en el flanco derecho, también realizándose varias punciones anterior y lateralmente. El riñón derecho se localizó mediante ecografía y, si era dificultoso, posteriormente se intentó en el izquierdo, buscando la obtención de corteza y médula renal en la misma muestra. Por último, se obtuvieron muestras esplénicas tras localizar el bazo ecográficamente en el hipocondrio izquierdo.

## 5. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS PARA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN

La fijación para las muestras generales se realiza con líquido de Karnowsky (Karnowsky 1965), que contiene glutaraldehído al 2,5% con 0,5% de paraformaldehído en buffer Milloning con ph 7.2 y 0,01M. Después se lava con buffer Milloning 2 veces durante 5 minutos y posteriormente se vuelven a lavar otras 2 veces con agua destilada con la misma duración. La postfijación se realiza en Osmio al 1% en agua destilada y se lava con agua destilada 2 veces durante 5 minutos cada vez. Posteriormente se realiza una deshidratación que consiste en pases por acetonas de concentración creciente, durante 10 minutos en cada una, siguiendo la siguiente serie: 30%-50%-70%- 80%-90% 100% (en esta última concentración 2 pases). Una vez deshidratadas, se procede a la inclusión en resina SPURR® (laboratorios TAAB). Para realizar esta inclusión se hacen pases por resina diluida en acetona en relaciones 1Resina(R): 3 Acetona (A) durante 1 hora, 2R:2A durante 2 horas, 3R:1A durante 3 horas y para finalizar, resina al 100% durante 12h. Pasado ese tiempo se renueva la resina y se coloca en un molde de silicona y en la estufa a 70° durante 48h para polimerizar.

Con el fin de realizar inmunomarcajes se realiza una fijación más suave con glutaraldehído al 0,5% y paraformaldehído al 2,5% en buffer Milloning tamponado igual que en el caso anterior. En estas muestras se realizan los lavados igual, pero la deshidratación se realiza con etanoles en serie creciente durante 10 minutos en cada uno (30%, 50%, 70%, 80% 90% 100%) y posteriormente se incluye en resina LR-White. Para

realizar esta inclusión se hacen pases por resina diluida en etanol en relaciones 1Resina(R):3 Etanol (E) durante 1 hora, 2R:2E durante 1 hora, 3R:1E durante 2 horas y resina completa durante 4 horas. Se incluyen posteriormente en cápsulas de gelatina cerradas a 60° durante 24 horas para polimerizar.

Posteriormente se tallan y cortan las muestras utilizando un ultramicrotomo Leica® modelo Ultracut S. Primero se procede a realizar cortes semifinos (0,5 micras de espesor) que se tiñen con azul de metileno de Richardson y que sirven para localizar la zona a cortar objeto de estudio.

Localizada la zona se realiza el corte en ultrafino (70 nm de espesor) que se colocan sobre rejillas de cobre de 200 agujeros con un entramado hexagonal. Para obtener contraste bajo el haz de electrones en el microscopio se contrastan con acetato de uranilo y citrato de plomo. Por último, se deposita una capa de 3nm de carbono sobre la muestra para disipar la corriente del haz de electrones y evitar carga electrostática. La observación se lleva a cabo en un microscopio electrónico de transmisión, JEOL® modelo JEM1400 plus, a 100kv.

Azul de metileno de Richardson: 1% de bórax en agua destilada, 1% azul de metileno y 1% azur II, porcentajes peso/volumen, se diluye bien (Richardson 1965)

## RESULTADOS

### 1. SERIE CLÍNICA

Se estudió un total de 13 pacientes, en dos áreas hospitalarias diferentes. Ocho de estos pacientes fallecieron en UVI y cinco pacientes fallecidos en sala de hospitalización (SH). Estas dos poblaciones se diferencian principalmente en la edad y lo que ella conlleva. En SH la mediana de edad fue de 86 años (80% M), presentaban mayor comorbilidad, presentando el 50% de ellos más de dos patologías simultáneas previas, si bien el tiempo de ingreso fue más corto (la mediana del tiempo de ingreso fue tres días).

Cuadro 1. Epidemiología

Nº de pacientes	5 (SH)	8 (UVI)
Sexo masculino	80%	100%
Mediana de edad (años)	85	68
Antecedentes	DL 62% HTA 46% DM 39%	
Mediana de días de ingreso	3	41

Los pacientes fallecidos en UVI eran más jóvenes con una mediana de edad de 68 años, todos ellos varones. El 50% de ellos no presentaban ningún antecedente. Aunque su tiempo de ingreso fue mayor (41 días de mediana de ingreso). A las 24 horas de ingreso en UVI presentaron una gravedad cuantificada por la escala de APACHE II de 13. Todos ellos fallecieron conectados a la ventilación mecánica. La mediana de tiempo en ventilación mecánica (VM) fue de 32 días. A todos se les administró sedación desde el momento de la intubación. Se realizó la ventilación en la posición de prono y así mismo fue necesaria la realización de traqueotomía. Con todo ello la mecánica pulmonar obtenida en el último día con la ventilación mecánica protectora fue: una *plateau* de 30 cmH<sub>2</sub>o, una *driving pressure* de 20 y una *compliance* estática de 22.

La alteración del intercambio gaseoso en estos pacientes se refleja en el resultado de las últimas gasometrías arteriales, donde se muestra una acidosis respiratoria con una hipoxemia grave refractaria. La mediana de los valores gasométricos arteriales fue: pH de 7,0, una pCO<sub>2</sub> de 78mmHg una PaFi de 93.

Estudiando a todos los pacientes en conjunto, los valores promedio analíticos más destacados de la última analítica extraída fueron: dímero D 3114 µg/L, linfocitos 110 (abs), Hb 8,1 g/L, PCR 28,8 mg/dl, ferritina 723 ng/ml, IL-6 564 (<7pg/ml), creatinina 1,15 mg/dl y bilirrubina total 0,6 mg/dl.

Cuadro 2. Datos Analíticos. RIQ=rango intercuartílico

Parámetro	Valor promedio	Riq
Linfocitos (abs)	1100	600-2100
PCR (mg/dl)	28,8	12,5-32,8
Ferritina (ng/ml)	723	441,8-1128,5
D-Dímero (ug/L)	3114	1013-3365
IL-6 (>7pg/ml)	564	79,7-954
Hb (g/L)	8,1	6,7-9,2
Creatinina (mg/dl)	1,5	0,6-1,3
Bilirrubina Total (mg/dl)	0,6	0,4-0,8

## 2. MUESTRAS DE PULMÓN

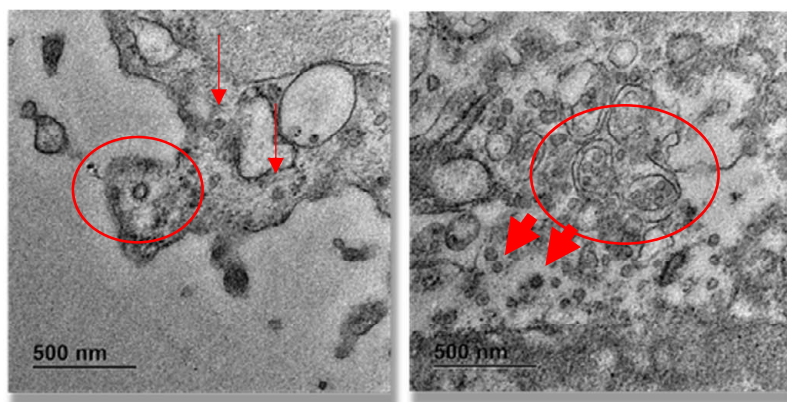
Se obtuvieron muestras representativas en 13 pacientes (cinco de ellos ingresados en sala de hospitalización y ocho en UVI). La lesión más frecuente fue el daño alveolar difuso agudo (DAD), con formación frecuente de membrana hialina con asociación de fibrina y detritus celular intraalveolar. Esta lesión era de intensidad similar en los pacientes con VM como los que no estaban en VM.

También estuvieron presentes signos focales de organización exudativa con metaplasia escamosa y focos de broconeumonía. Cabe destacar que se identificaron numerosos microtrombos de fibrina en vasos pequeños, más concretamente en los capilares alveolares, sin mostrar signos de vasculitis.

En el estudio de microscopía electrónica, se confirmaron los hallazgos de microtrombosis ya descritos previamente. También se identificaron en los neumocitos tipo II imágenes con morfología y tamaño compatibles con partículas virales de coronavirus incluidas en el interior de vesículas, y otras partículas extracelulares próximas a los restos de membranas semejantes al propio virus. Así mismo, se encontró un aumento en el espesor de la pared alveolar causado por la deposición de fibras,

principalmente colágeno, identificándose como fibrosis mural. En general se observó pérdida de la estructura pulmonar característica y un alto grado de lisis y vacuolización celulares, correspondiéndose con células endoteliales y neumocitos de ambos tipos.

Fotografía de la ultraestructura de pulmón afectado por COVID-19. En la fotografía de arriba se ven partículas compatibles con SARS-Cov-2. En la fotografía de abajo hay más partículas similares a las anteriores, algunas de ellas libres y otras incluidas en vacuolas. Todo ello ocurre dentro de un neumocito



### 3. BIOPSIAS RENALES

Se obtuvieron muestras renales en pacientes fallecidos tanto en UVI como en SH, correspondientes a unión corticomedular, corteza renal y médula. En toda ellas se realizaron secciones de 64 micras de espesor, identificándose de 35 a 90 glomérulos de los cuales menos del 1% se encontraban esclerosados. En seis glomérulos se identifican leves signos de isquemia (retracción del ovillo hacia el polo vascular).

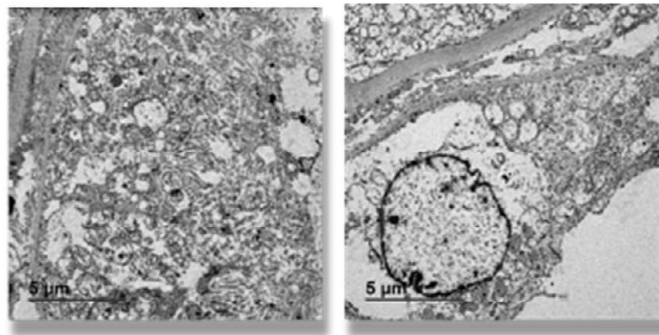
No se identificaron fenómenos proliferativos mesangiales, endocapilares ni extracapilares. Tampoco se identificaron alteraciones en la membrana basal glomerular, ni presencia de depósitos ni lesiones esclerosantes ni sinequias a la cápsula de Bowman.

El compartimento tubulointerstial mostró leves e incipientes signos de daño tubular agudo con dilatación de las luces tubulares, adelgazamiento del epitelio tubular, pérdida de algunos núcleos y vacuolización

difusa del epitelio sin signos evidentes de necrosis tubular aguda ni fenómenos apoptóticos. De manera muy focal se identificaron ocasionalmente eritrocitos en luces tubulares con aislada incorporación de hemo-siderina al epitelio y cambios reactivos en los núcleos de células tubulares proximales. Se observaron focos parcheados de congestión de capilares peritubulares. En las arterias y arteriolas no se encontraron signos de hiperplasia, ni vasculitis, así como tampoco fenómenos trombóticos ni necrosis fibrinoide. En resumen, se objetivaron leves signos de daño tubular agudo, sin evidencia de glomerulopatía ni fenómenos trombóticos.

En el estudio ultraestructural de los riñones estudiados, se observó una alta tasa de vacuolización y lisis de las células tubulares -compatible con necrosis tubular, engrosamiento de la membrana de filtración, en algún caso con presencia de aglomeraciones demasiado sutiles para sugerir que tengan su origen en la deposición de inmunocomplejos. Se observó además contenido en algún capilar, compatible con microtrombosis, así como extensa vacuolización en las células endoteliales glomerulares, podocitos y suspedicelos.

Microscopía electrónica de riñón. Se visualiza necrosis tubular en TEM.  
Vacuolización de las células epiteliales tubulares



#### 4. BIOPSIAS HEPÁTICAS

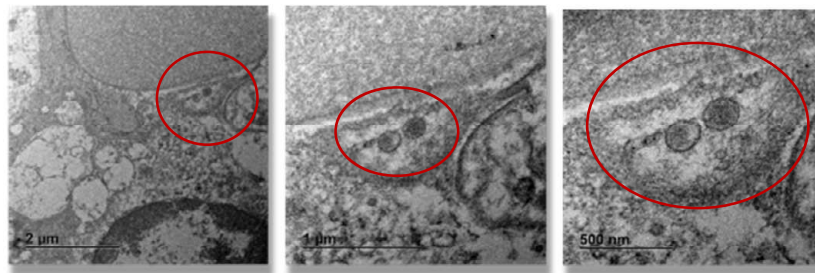
En el hígado se observaron áreas isquémicas microscópicas, focos inflamatorios lobulillares, congestión sinusoidal y esteatosis leve de tipo macro y microvesicular.

Ultraestructuralmente se visualizó la presencia de depósitos grasos, con una amplia vacuolización y lisis de hepatocitos, en los que en ocasiones se observaron unas estructuras lamelares incluidas en vesículas. Entre los restos celulares se observaron partículas de lo que parecía corresponder a virus por apariencia y tamaño.

## 5. BIOPSIAS ESPLÉNICAS

En el bazo se visualizó congestión esplénica con abundante plasmocitosis policlonal y numerosos macrófagos. El estudio mediante microscopía electrónica de transmisión mostró partículas con apariencia vírica englobadas en vacuolas celulares. Se observó una alta lisis celular y vacuolización con la presencia de algún trombo en microcapilares.

Fotografía de bazo a diferente aumento. Se visualizan partículas con tamaño y morfología compatibles con coronavirus



## DISCUSIÓN

Los estudios histopatológicos con microscopía electrónica de transmisión de los pacientes COVID-19 revelan cambios inesperados que están ayudando a comprender mejor sus características clínicas. La obtención de biopsias post-mortem, nos permitió llevar a cabo un detallado estudio de la morfología de tejidos recién fijados.

## DAÑO ALVEOLAR DIFUSO

Las alteraciones pulmonares muestran lesiones compatibles con daño alveolar difuso (DAD), que son similares a los descritos en el SDRA, y ya se han expuesto en los estudios de autopsia de pacientes COVID-19.

El DAD es una lesión inespecífica, que puede desencadenarse por múltiples causas, bien tumorales, inflamatorias o infecciosas. Dentro de las causas infecciosas, se encuentran virus, bacterias, hongos o parásitos.

En todos los pacientes se observó daño alveolar difuso y formación frecuente de membranas hialinas, destacando formación de neumonía en organización más frecuente en pacientes de UVI. La profundización del estudio mediante microscopía electrónica (ME) reveló un daño celular severo tanto en neumocitos tipo II y células endoteliales, lo cual es muy consistente con la presencia de partículas virales en ambos tipos de células. Esta afección de los neumocitos II impide la producción de surfactante pulmonar, agente tensioactivo que permite un mejor intercambio gaseoso, y por tanto puede ser uno de los principales inductores del distrés respiratorio observado clínicamente (Hopfer 2020). Aunque no se identificó isquemia pulmonar, sí se observó una frecuencia elevada de microtrombos de fibrina. Por otro lado, es llamativa la deposición de fibras colágenas en alta cantidad en la mayoría de los alveolos, también descrita por otros investigadores (Carsana 2020).

#### HIPERCOAGULABILIDAD

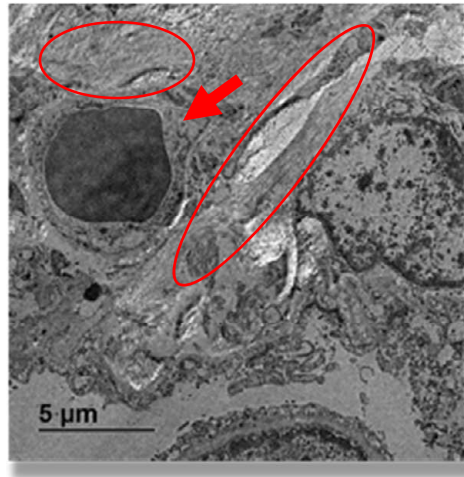
Aunque todos los pacientes recibieron profilaxis con dosis intermedias de heparina de bajo peso molecular (1 mg/kg/24h cuando el dímero D - DD- era superior a 1000µg/l; el 77% de los pacientes presentaron un DD superior a 1.000µ/l), se observaron frecuentemente fenómenos microtrombóticos capilares en el 75% de ellos.

La coagulopatía se asocia a una mayor mortalidad, siendo los niveles altos de DD un marcador particularmente importante. Nuestros pacientes presentaron niveles elevados de DD en la analítica previa al fallecimiento. El 50% de ellos, presentaron un DD superior a 3.000 µg/L, que concuerda con los frecuentes hallazgos de microtrombos de fibrina en los capilares pulmonares.

El tratamiento anticoagulante, principalmente con HBPM, parece estar asociado con un mejor pronóstico, especialmente en pacientes con un cuadro séptico con criterios de coagulopatía (SIC), o tasas elevadas de

DD. Ambas características se utilizan para determinar el riesgo de un evento trombótico en pacientes con infección por COVID-19.

Fotografía de pulmón donde se visualiza un trombo de fibrina. Además, se observa una alta cantidad de fibrosis producida por el depósito de fibras de colágeno (círculo)



## RESTO DE ÓRGANOS

A nivel renal destacaban datos compatibles con necrosis tubular aguda, que se caracteriza morfológicamente por la destrucción de las células del epitelio tubular, muy evidentes en el estudio ultraestructural en el que se encontró una alta lisis celular en los túbulos.

Debemos destacar que se han encontrado partículas de tamaño y morfología compatibles con viriones del SARS-Cov-2, que podrían corresponder a dicho virus en muestras de riñón, hígado y bazo, aún en estudio. Sin embargo, los estudios de Golmai (2020) realizados en riñón no han demostrado la presencia de virus ni de sus partículas incluso con técnicas como hibridación in situ o mediante anticuerpos. Otros autores, como Bradley *et al* (2020), al igual que nosotros, han observado la presencia de partículas víricas en pulmón, tráquea, riñón e intestino grueso confirmando la presencia de ARN vírico en todos esos tejidos, que mayoritariamente se expresaba en el árbol bronquial. Hasta ahora existe mucha controversia entre las lesiones renales encontradas con la

fisiopatología vírica en el sistema urinario debido a estas discrepancias en los hallazgos de los distintos investigadores.

No obstante, hay que ser ciertamente cautos en la interpretación de estos resultados ya que los virus pueden confundirse fácilmente con otras partículas resultado de la lisis celular, no sólo por el tamaño, sino porque las proteínas espiculares que le dan la apariencia de corona no son fácilmente visibles incluso en microscopía electrónica (Neil 2020, Hopfer 2020). Por tanto, esperamos confirmar dicho resultado en un futuro próximo mediante técnicas de inmunohistoquímica.

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados apuntan la posible presencia del SARS-Cov-2 en diversos órganos, lo que nos conduce a pensar en que se trata de una infección con afectación sistémica. El virus parece desencadenar una enfermedad inmunoinflamatoria, así como un estado de hipercoagulabilidad, que apoyaría el uso de tratamiento anticoagulante e inmunomodulador en pacientes graves con afectación sistémica.

Cabe destacar la importancia del estudio inmunohistoquímico de las muestras para abandonar el uso del condicional y así poder afirmar con certeza que se trata efectivamente de virones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barton L.M, Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S, et Al. (2020). COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. Am J Clin Pathol. 10 abril: aqaa062. Published online 2020 Apr 10. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062
- BRADLEY B.T., MAIOLI H., JOHNSTONR., CHAUDHRY I. et al. (2020). Histopathology and ultrstructural findings of fatal COVID-19 infections. Med.Rxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20058545>
- Beijerinck, M.J. (1898) Concerning a contagium vivum fluidum as cause of the spot disease of tobacco leaves. Verhandelingender Koninkyke akademie Wettenschappen te Amsterdam 65: 3-21. Translation published in English as Phytopathological Classics Number 7 (1942). American Phytopathological Society Press. St. Paul, Minnesota.

- Carsana L., Sonzogri A., Rossi R.S., Pellegrinelli A. et al. (2020). Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet*. June 8: [https://doi.org/10.1016/51473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/51473-3099(20)30434-5).
- GOLMAI P., Larsen CP., DeVita M.V., Wahl S.J. et al. (2020). Histopathologic and ultrastructural findings in post-mortem kidney biopsy material in 12 patients with AKI and COVID-19. *JASN* 31: 1944-1947.
- HOLPFER H., HERZING M.C., GOSERTE R., MENTER T., et al. (2020). Hunting coronavirus by transmission electron microscopy - a guide to SARS-CoV-2-associated ultrastructural pathology in COVID-19 tissues. *Histopathology*. DOI: 10.1111/his.14264
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. (2020) Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 4 de mayo de 2020; his.14134.
- Karnovsky, M.J. (1965) A Formaldehyde-Glutaraldehyde Fixative of High Osmolarity for use Electron Microscopy. 1. *Cell Biol*. 27,137 A.
- NEIL D., Moran L., Horsfield C., Curtis E., et al. (2020). Ultrastructure of cell trafficking pathways and coronavirus: how to recognise the Wolf amongst the sheep. *J of Pathology*. Doi: 10.1002/path.5547
- Richardson KC (1969): The fine structure of autonomic nerves after vital staining with methylene blue. *Anatomical Record* Volume 164, Issue 3.
- Ruiza, M., Fernández, T. y Tamaro, E. (2004). Biografía de Wendell Meredith Stanley. En *Biografías y Vidas*. La enciclopedia biográfica en línea. Barcelona (España). Recuperado de [https://www.biografiasyvidas.com/biografia/s/stanley\\_wendell.htm](https://www.biografiasyvidas.com/biografia/s/stanley_wendell.htm).
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 18(4):844-7.
- Virology: Coronaviruses [Internet]. (1968) *Nature*. Noviembre; 220(5168):650-650. En: <https://doi.org/10.1038/220650b0>

- W. M. Stanley's Crystallization of the Tobacco Mosaic Virus, 1930-1940. *Isis* 77: 450-472.
- Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Kosakovsky-Pond SL, Poon LLM. (2013) A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *J Virol.* 15 de junio de 2013;87(12):7039-45
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2.
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. (2020) A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 8 de mayo;49(5):411-7.
- Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. (2020) Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* Mayo;172(9):629-32.

## PROPUESTA PROGRAMA INTEGRAL DE SALUD DE LOS HOMBRES: UNA NECESIDAD URGENTE

---

MG. DIEGO SILVA JIMÉNEZ  
MG. ALEXIS VALENZUELA MAYORGA  
DR. GONZALO SOTO GUZMÁN  
*Universidad Central, Chile*

### RESUMEN

Los países miembros de la OPS han desarrollado por más de 100 años estrategias de prevención de la mortalidad infantil y materna, logrando aumentar las expectativas de vida en este grupo específico y en menor proporción para los hombres y grupos minoritarios tales como afrodescendientes, indígenas y diversidad sexual.

Siendo un gran ausente en las Américas y el mundo un programa que de protección a los hombres desde una perspectiva de género, que pueda enfrentar fenómenos como la sobremortalidad masculina. Las diferencias de morbilidades entre hombres y mujeres ha tratado de ser explicado por la falta de autocuidados en varones (De Keijzer, 1998 y Bonino 1989), así como las barreras en el acceso al sistema de salud, dadas por los horarios y los requisitos de ingreso a los programas de salud preventivos de la salud primaria (Valenzuela, 2008).

Contar con un Programa Integral de Salud de los Hombres (PISH) en las Américas y el mundo es una necesidad esencial, en virtud de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, de equidad de género.

### PALABRAS CLAVE

Masculinidades, Programa de Salud, Salud en hombres