

Respuesta inflamatoria sistémica de la COVID-19 y su expresión morfológica, el daño múltiple de órganos

Systemic inflammatory response of COVID-19 and its morphological expression, multiple organ damage

José Domingo Hurtado de Mendoza Amat^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6749-0986>

Teresita Montero González¹ <https://orcid.org/0000-0003-3372-6791>

Israel Borrajero Martínez² <https://orcid.org/0000-0001-5645-3453>

Virginia Capó de Paz³ <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Laura López Marín⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0251-5812>

Carlos Domínguez Álvarez² <https://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

¹Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

²Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

³Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

⁴Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: jhurtado@infomed.sld.cu

Editor;

La pandemia de la COVID-19 ha sido el mayor desastre sanitario, social y económico sufrido por la humanidad desde la Segunda Guerra Mundial, lo cual ha sido motivo de numerosos trabajos científicos, interesados en encontrar solución a los múltiples problemas que causa. Dentro de estos estudios, están los relacionados con la reacción producida en el organismo y en especial, la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) que desencadena.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

En Cuba, desde hace varias décadas, se estudia la RIS⁽¹⁾ y su expresión morfológica, identificada a través de los estudios de autopsias, como el daño múltiple de órganos (DMO).^(2,3) Gracias al elevado número de casos estudiados y sus resultados, introducidos y procesados por el Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP), desarrollado en el país desde la década de 1980.⁽⁴⁾ La RIS es común a numerosos factores causales, de un daño vital al organismo (Fig.1).

Esta respuesta del organismo, por sí sola o por una terapéutica adecuada, puede ser controlada y recuperar su estabilidad; de lo contrario produce una respuesta exagerada, que se manifiesta, en un primer momento, en una hiperreactividad inmunológica y da lugar a una tormenta de mediadores (término que por su amplitud, los autores prefieren, al de tormenta de citoquinas). Esta a su vez, causa daño a todo el organismo y en especial, a diversos órganos, entre los principales: pulmón, riñón, encéfalo, sangre y vasos sanguíneos (endotelio vascular), hígado, tubo digestivo y corazón.

La expresión clínica de estos daños, se manifiesta en el síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) y morfológicamente, en el DMO. Este último se diagnostica cuando 3 o más de los órganos señalados, están implicados con las alteraciones morfológicas, que se corresponden con la respuesta desencadenada. En condiciones idóneas, se aplica un sistema de puntuación de mayor exactitud diagnóstica. Por lo tanto, son tres etapas: RIS, SDMO y DMO. En la literatura actual y relacionada con la COVID-19, se refieren a la RIS como un síndrome, o sea, no diferencian la RIS del SDMO.^(5,6)

En estudios previos, sustentados en las autopsias realizadas, la enfermedad por quemaduras, fue un modelo muy adecuado para el DMO; posteriormente lo fueron las autopsias realizadas a pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). En la actualidad, la COVID-19 es un factor causal que ha resultado un modelo ejemplar. Una vez descontrolada la RIS, el daño producido por el SARS-CoV-2 en los órganos mencionados, es más intenso que lo hasta ahora observado por otros factores causales.

En el mes de abril del 2020, se constituyó el Grupo Temporal de Anatomía Patológica, integrado por profesores de la especialidad, autores de este trabajo, para estudiar las autopsias de los fallecidos por la COVID-19 en Cuba.⁽⁷⁾ Hasta el mes de agosto del 2021, ha estudiado, empleando igual metodología, más de 300 autopsias y se ha comprobado lo expuesto. Las autopsias fueron realizadas por patólogos y técnicos de diversos hospitales, las mayores cantidades en el Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto” y Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Salvador Allende”, de La Habana, Hospital Militar “Dr.

Mario Muñoz Monroy”, de Matanzas, Hospital Militar “Comandante Manuel Fajardo Rivero”, de Santa Clara y Hospital Clínico Quirúrgico “Amalia Simoni”, de Camagüey.

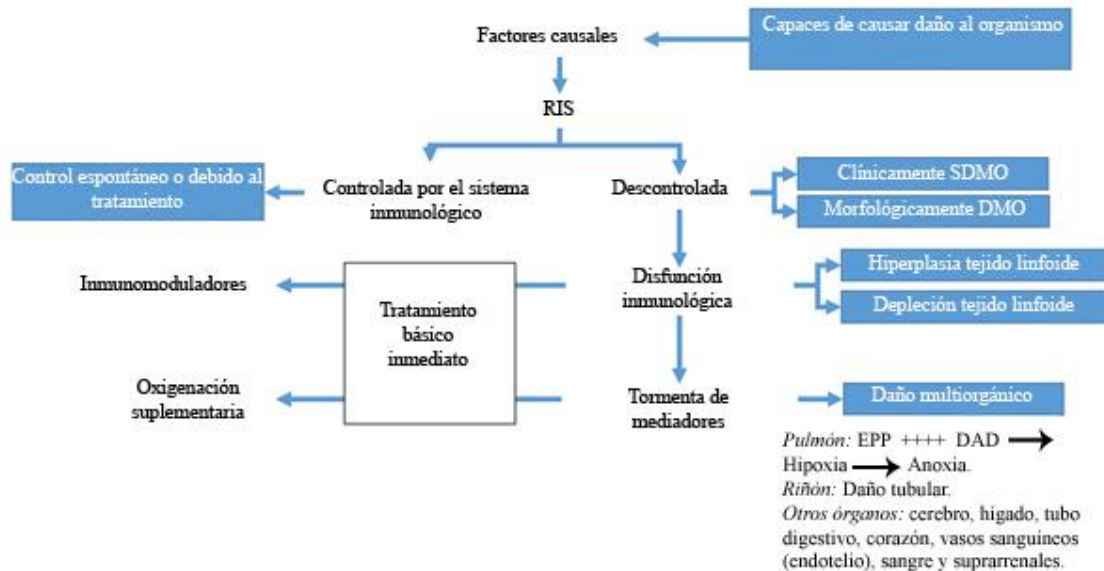
Los principales resultados han sido:

- Autopsias con la COVID-19 como causa básica de muerte (CBM): 63,5 % (195 de 307). En las 65 autopsias del año 2020, el resultado fue 47,7 % y en el año 2021; 68 %.
- En estos casos, las causas directas de muerte más frecuentes han sido el daño pulmonar. Se inicia por un edema pulmonar de permeabilidad (EPP) que se acompaña, de acuerdo con la gravedad, de otras lesiones: membranas hialinas, hiperplasia celular con descamación, metaplasia y cambios atípicos. Este EPP inicial, por las lesiones acompañantes señaladas, cuando ocurren, generalmente se diagnostica como daño alveolar difuso. Estuvo presente en el 92,8 % de los casos.
- El riñón, con el daño tubular agudo, ha estado presente en prácticamente todos los casos. Otras lesiones, generalmente asociadas a las dos comorbilidades más frecuentes, la hipertensión arterial clínicamente diagnosticada o lo más frecuente, su expresión morfológica fundamental, la cardiopatía hipertensiva y la diabetes mellitus, son muy frecuentes.
- El DMO, en los casos de la COVID-19 como CBM, estuvo presente con una elevada frecuencia: 70,3 %.

Como se observa en la Fig. 1, al descontrolarse la RIS, se produce una disfunción inmunológica y la consecuente tormenta de mediadores; produce el EPP y su efecto inmediato, una hipoxia que afecta a todos los órganos.⁽³⁾

Por esta razón, comprobada y recogida en las tesis de doctorado de dos autores⁽⁴⁾ de este trabajo, se ha planteado el uso de inmunomoduladores y oxigenación suplementaria del tipo del ozono, como terapéutica básica e inmediata.

En conclusión, la COVID-19 es el ejemplo típico y de mayor intensidad de lo planteado. Se recomienda la profundización en los estudios de la RIS, en especial el momento en que se descontrola y utilizar en ese momento, la terapéutica ya señalada. En el libro *Autopsia. Garantía de calidad en la medicina*,⁽⁴⁾ están recogidos, en diversos capítulos, los principales criterios aquí señalados.



DAD: daño alveolar difuso.

++++: lesiones que se añaden al EPP, como membranas hialinas, hiperplasia celular, trombosis y otros que permiten el diagnóstico de daño alveolar difuso.

Fig. 1 – Daño vital al organismo, como resultado de la RIS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, Cabrera Rosell P. Daño múltiple de órganos: Morfología de la respuesta inflamatoria sistémica. Rev Cub Med Mil. 2001 [acceso: 25/05/2021]; 30(supl. 5): 77-88. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000500013
2. Álvarez Santana R, Hurtado de Mendoza Amat J, Rodríguez Guerra J, Chong López A. Pulmón del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto e Infección. Patología Rev Latinoamericana. 1985;23(4):327.
3. Castañer Moreno J, Hurtado de Mendoza Amat J, Rivero Wong J. Evolución clínica y estudio anatomopatológico de paciente fallecido con el diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Rev Cub Med Mil. 1989;18(1-2):69-77.

4. Hurtado de Mendoza Amat J. Autopsia. Garantía de calidad en la medicina. 2da. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. [acceso: 25/05/2021]. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/libros/autopsia_garantia_2daedicion/autopsia_completo.pdf
5. Alam Mishu M, Fairuze S, Zahan K, Saha A, Ferdousee S. Multi-organ Dysfunction Due to SARS-CoV-2 Infection: A Comparative Overview. American Journal of Internal Medicine. 2021; 9(1): 26-35. DOI: 10.11648/j.ajim.20210901.15
6. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. Curr Probl Cardiol. 2020; 45(8):100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.
7. Capó de Paz V, Borrajero Martínez I, Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, de Armas Rodríguez Y, Domínguez Álvarez C. Hallazgos de autopsias de 50 fallecidos con SARS-CoV-2 en Cuba entre abril y septiembre de 2020. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2021 [acceso: 25/05/2021];11(2):e994. Disponible en:
<http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/994/1132>

Conflictos de intereses

Los autores plantean no tener conflictos de intereses en relación con el presente trabajo.

Systemic inflammatory response of COVID-19 and its morphological expression, multiple organ damage

Respuesta inflamatoria sistémica de la COVID-19 y su expresión morfológica, el daño
múltiple de órganos

José Domingo Hurtado de Mendoza Amat^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6749-0986>

Teresita Montero González¹ <https://orcid.org/0000-0003-3372-6791>

Israel Borrajero Martínez² <https://orcid.org/0000-0001-5645-3453>

Virginia Capó de Paz³ <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Laura López Marín⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0251-5812>

Carlos Domínguez Álvarez² <https://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

¹Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

²Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

³Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

⁴Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”. La Habana, Cuba.

*Author for correspondence. Email: jhurtado@infomed.sld.cu

Editor;

The COVID-19 pandemic has been the greatest health, social and economic disaster suffered by humanity since the Second World War, which has been the reason for numerous scientific works, interested in finding a solution to the multiple problems it causes. Among these studies are those related to the reaction produced in the body and especially the systemic inflammatory response (SIR) that it triggers.

In Cuba, for several decades, SIR⁽¹⁾ and its morphological expression, identified through autopsy studies, have been studied as multiple organ damage (MOD).^(2,3) Thanks to the high number of cases studied and their results, introduced and processed by the Automated System for the Registration and Control of Pathological Anatomy (SARCAP), developed in the country since the 1980s.⁽⁴⁾ RIS is common to numerous causal factors, leading to vital damage to the organism (Fig. 1).

This response of the body, by itself or by appropriate therapy, can be controlled and its stability restored; otherwise, it produces an exaggerated response, which manifests itself, at first, in an immunological hyperreactivity and gives rise to a storm of mediators (a term that, due to its breadth, the authors prefer, to that of Cytokine Storm). This, in turn, causes damage to the entire body and especially to various organs, including the main ones: lung, kidney, brain, blood and blood vessels (vascular endothelium), liver, digestive tract and heart.

The clinical expression of these damages is manifested in multiple organ dysfunction the syndrome (MODS) and morphologically, in MOD. The latter is diagnosed when 3 or more of the indicated organs are involved with the morphological alterations, which correspond to the triggered response. Under ideal conditions, a scoring system of greater diagnostic accuracy is applied. Therefore, there are three stages: SIR, MODS and MOD. In the current literature related to COVID-19, SIR is referred to as a syndrome, that is, they do not differentiate SIR from MODS.^(5,6)

In previous studies, supported by autopsies, burn disease was a very suitable model for MOD; later it was the autopsies performed on patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Currently, COVID-19 is a causal factor that has proven to be an exemplary model. Once the SIR is uncontrolled, the damage produced by SARS-CoV-2 in the mentioned organs is more intense than what has been observed until now by other causal factors.

In April 2020, the Temporary Group of Pathological Anatomy was formed, made up of professors of the specialty, authors of this work, to study the autopsies of those who died from COVID-19 in Cuba.⁽⁷⁾ Until the month August 2021, they have studied, using the same methodology, more than 300 autopsies and the above has been verified. The autopsies were performed by pathologists and technicians from various hospitals, the largest numbers at the Central Military Hospital Dr. Luis Díaz Soto and Salvador Allende Teaching Surgical Clinic Hospital, Havana, Dr. Mario Muñoz Monroy, from Matanzas, Comandante

Manuel Fajardo Rivero Military Hospital, from Santa Clara and Amalia Simoni Surgical Clinical Hospital, from Camagüey.

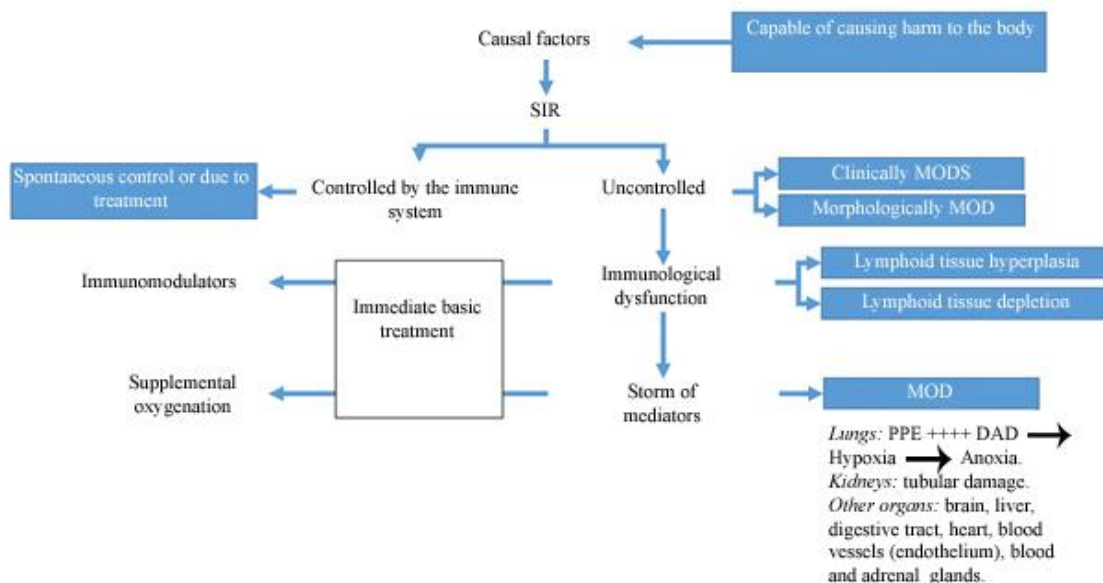
The main results have been:

- Autopsies with COVID-19 as the basic cause of death (BCD): 63.5% (195 of 307). In the 65 autopsies in 2020, the result was 47.7% and in 2021; 68%.
- In these cases, the most frequent direct causes of death have been lung damage. It begins with a permeability pulmonary edema (PPE) that is accompanied, according to severity, by other lesions: hyaline membranes, cellular hyperplasia with desquamation, metaplasia, and atypical changes. This initial PPE, due to the accompanying lesions noted, when they occur, is generally diagnosed as diffuse alveolar damage. It was present in 92.8% of the cases.
- The kidney, with acute tubular damage, has been present in practically all cases. Other lesions, generally associated with the two most frequent comorbidities, clinically diagnosed hypertension or the most frequent, its fundamental morphological expression, hypertensive heart disease and diabetes mellitus, are very frequent.
- MOD, in COVID-19 cases such as BCD, was present with a high frequency: 70.3%.

As can be seen in Fig. 1, when the RIS gets out of control, an immune dysfunction occurs and the consequent storm of mediators; produces PPE and its immediate effect, a hypoxia that affects all organs.⁽³⁾

For this reason, proven and collected in the doctoral theses of two authors⁽⁴⁾ of this work, the use of immunomodulators and supplemental oxygenation of the ozone type has been proposed as basic and immediate therapy.

In conclusion, COVID-19 is the typical and more intense example of what has been proposed. It is recommended to deepen the studies of the SIR, especially at the moment when it is out of control, and to use at that moment, the therapy already indicated. In the book *Autopsia. Garantía de Calidad en Medicina*,⁽⁴⁾ the main criteria indicated here are collected in various chapters.



DAD: diffuse alveolar damage.

++++: lesions that are added to PPE, such as hyaline membranes, cellular hyperplasia, thrombosis and others that allow the diagnosis of diffuse alveolar damage.

Fig. 1 - Vital damage to the organism, as a result of SIRS.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, Cabrera Rosell P. Daño múltiple de órganos: Morfología de la respuesta inflamatoria sistémica. Rev Cub Med Mil. 2001 [access: 25/05/2021]; 30(supl. 5): 77-88. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000500013
2. Álvarez Santana R, Hurtado de Mendoza Amat J, Rodríguez Guerra J, Chong López A. Pulmón del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto e Infección. Patología Rev Latinoamericana. 1985;23(4):327.
3. Castañer Moreno J, Hurtado de Mendoza Amat J, Rivero Wong J. Evolución clínica y estudio anatomopatológico de paciente fallecido con el diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Rev. Cub. Med. Mil. 1989;18(1-2):69-77.

4. Hurtado de Mendoza Amat J. Autopsia. Garantía de calidad en la medicina. 2da. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. [access: 25/05/2021]. Available at:
http://www.bvs.sld.cu/libros/autopsia_garantia_2daedicion/autopsia_completo.pdf
5. Alam Mishu M, Fairoze S, Zahan K, Saha A, Ferdousee S. Multi-organ Dysfunction Due to SARS-CoV-2 Infection: A Comparative Overview. American Journal of Internal Medicine. 2021; 9(1): 26-35. DOI: 10.11648/j.ajim.20210901.15
6. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. Curr Probl Cardiol. 2020; 45(8):100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.
7. Capó de Paz V, Borrajero Martínez I, Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, de Armas Rodríguez Y, Domínguez Álvarez C. Hallazgos de autopsias de 50 fallecidos con SARS-CoV-2 en Cuba entre abril y septiembre de 2020. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2021 [access: 25/05/2021];11(2): e994. Available at:
<http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/994/1132>

Conflicts of interest

The authors state that they have no conflicts of interest in relation to this work.