

6. Gashti CN, Andreoli DC, Patel D. Membrane-based therapeutic plasma exchange (mTPE): Technical and clinical experience. *J Clin Apher.* 2018;33:38–45, <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21561>.
7. Redant S, de Bels D, Ismaili K, Honoré PM. Membrane-based therapeutic plasma exchange in Intensive Care. *Blood Purif.* 2021;50:290–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000510983>.
8. Salazar Ramirez C, Daga Ruiz D, Cota Delgado F, Fernández Aguirre C, Fernández Añón JM, García Fernández JM. Utilidad de la plasmaféresis en cuidados intensivos [Utility of plasmapheresis in intensive care]. *Med Intensiva.* 2010;34:74–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2009.03.006>.
9. Faria R, Bucur A, Gordinho A, Falcão L, Carrão A, Fernandes S, et al. Therapeutic plasmapheresis: Seven year experience of an Intensive Care Unit in Portugal. *Acta Med Port.* 2022;35:176–83, <http://dx.doi.org/10.20344/amp.14266>.
10. Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva.* 2017;41:174–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.10.005>.

Á. Alonso-Ovies* y J. Álvarez Rodríguez

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alonso@salud.madrid.org (Á. Alonso-Ovies).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.06.007>
0210-5691/ © 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Autopsia pulmonar precoz en pacientes fallecidos con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a infección por SARS-CoV-2



Early lung autopsy in deceased patients with acute respiratory distress syndrome due to infection by SARS-CoV-2

Sr. Editor:

La pandemia por SARS-CoV-2 determinó la presentación de pacientes con una forma extremadamente grave de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

La autopsia clínica puede ofrecer información para conocer y comprender esta nueva infección viral. El objetivo del presente trabajo es caracterizar la anatomía patológica (AP), microbiología y carga viral a nivel pulmonar de una serie de pacientes fallecidos con SDRA por SARS-CoV-2.

Se realizó un estudio prospectivo observacional de pacientes fallecidos en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) (Hospital Universitario; Centro de Referencia para pacientes con infección por SARS-CoV-2) con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Español (ASSE 2015). Se solicitó consentimiento informado al familiar más cercano.

Se incluyó a pacientes con SDRA (definición de Berlín)¹ secundario a infección por SARS-CoV-2 (período: diciembre del 2020-noviembre del 2021).

Las principales características clínicas se muestran en la [tabla 1](#) y en material electrónico suplementario (MES) ([anexo](#)). Se clasificó a los pacientes según la estancia en UMI en 3 intervalos (hasta 10 días, 11-20 días, más de 20 días) de acuerdo con las etapas evolutivas del SDRA².

Las autopsias se realizaron antes de cumplirse las 3 h del fallecimiento para asegurar la calidad de las muestras microbiológicas. Se realizó análisis macroscópico del pulmón y toma de muestras de tejido de las zonas más comprometidas; análisis microbiológico (tinción de Gram, cultivos y

estudio micológico); análisis histológico (tinción de hematoxilina/eosina) y técnica tricrómica de Masson para fibrosis y trombosis; análisis del virus mediante extracción de ARN y cuantificación de genomas virales (técnica de RT-PCR); un Ct (Cycle Threshold) menor de 35 se definió como positivo³.

Tabla 1 Características generales de la población (n = 21)

Características demográficas	n = 21
<i>Edad (años), media (DE)</i>	62 ± 12
<i>Sexo, femenino n (%)</i>	6 (29)
Comorbilidades	
EPOC, n (%)	8 (38)
HTA, n (%)	10 (48)
Diabetes, n (%)	4 (19)
Obesidad, n (%)	8 (38)
VARIABLES AL DÍA 1	
APACHE II, media (DE)	21 ± 9
SOFA Score, media (DE)	12 ± 3
Dímeros-D (ng/ml), media (DE)	13164 ± 17718
Ferritina (ng/ml), media (DE)	2448 ± 1329
PCR (mg/l), media (DE)	175 ± 89
LDH (U/l), media (DE)	849 ± 432
Linfocitos/mm ³ , media (DE)	631 ± 427
Disfunciones orgánicas	
Shock circulatorio, n (%)	17 (85)
IRA, n (%)	11 (55)
Causa de muerte	
Disfunción orgánica múltiple, n (%)	4 (19)
Hipoxemia refractaria, n (%)	9 (43)
Shock circulatorio, n (%)	8 (38)
<i>Días de ventilación mecánica, media (DE)</i>	15 ± 10
<i>Estancia en UCI (días), media (DE)</i>	17 ± 10

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRA: daño renal agudo; LDH: láctico deshidrogenasa plasmática; PCR: proteína C reactiva plasmática; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

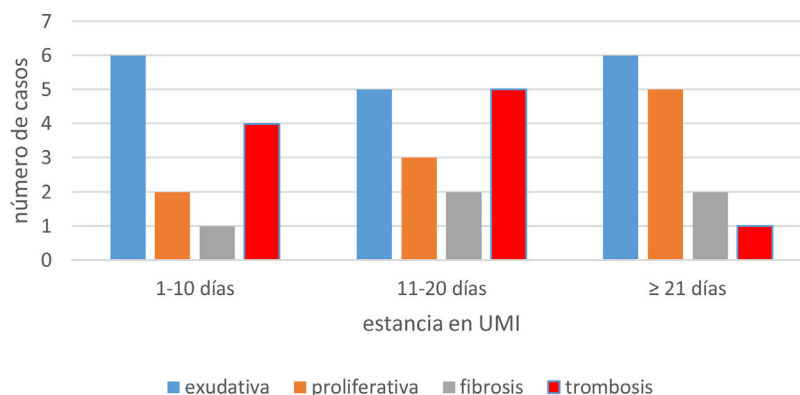


Figura 1 Se muestran los distintos patrones hallados según días de estancia. En cada caso pudo coexistir más de un patrón anatomopatológico.

Se estudió a 21 pacientes; la macroscopia evidenció pulmones edematosos, pesados (1.130 ± 349 g), hemorrágicos y eritrocianóticos (MES, [anexo](#))-

La microscopia evidenció daño alveolar difuso (DAD) en 20 casos (95%) (MES, [anexo](#)).

En los pacientes fallecidos hasta el día 10 de estancia, como en aquellos fallecidos entre días 11 a 20, predominó la fase exudativa que coexistió con elementos proliferativos y fibrosis incipiente. En pacientes con más de 20 días de estancia predominó el patrón proliferativo, aunque persistían sectores con elementos exudativos, siendo este el patrón predominante en 2 casos ([fig. 1](#)).

Se evidenció trombosis microvascular pulmonar en 10 casos, predominando en aquellos con estancia menor a 20 días ([fig. 1](#)).

Los cultivos de tejido pulmonar fueron positivos en 17 casos (81%); en 6 (85%) de aquellos con estancia hasta 10 días; 6 (75%) de aquellos con estancia entre 11 y 20 días y en 5 (83%) con estancia mayor a 20 días. En los primeros predominaron los gérmenes sensibles, mientras que luego de los 20 días predominaron los aislamientos de *Candida* y gérmenes con resistencia extendida y pan resistentes⁴. En 2 casos se aisló *Aspergillus* (evidenciado también en la AP), constituyendo casos de aspergilosis pulmonar invasiva⁵.

La carga viral de SARS-CoV-2 se analizó en 17 pacientes. Las muestras evidenciaron altas cargas virales hasta 30 días del inicio de síntomas (MES, [anexo](#)).

Los hallazgos anatomopatológicos evidenciaron predominio de DAD similar al descrito en pacientes con SDRA sin infección por SARS-CoV-2. Coincide mayormente con los hallazgos de Katzenstein et al.², evidenciando un predominio del patrón exudativo durante los primeros 10 días y elementos proliferativos y fibrosis a partir de la segunda semana.

Sin embargo, la presencia de elementos exudativos que constituían en algunos casos el patrón predominante luego de 3 semanas de estancia en la unidad difiere de Katzenstein et al.², que limitan la etapa exudativa a los primeros 15 días. Concuere con los hallazgos de Thille et al., que encuentran un 17% de autopsias pulmonares con patrón exudativo luego de 3 semanas. Al igual que él, encontramos casos con predominio de cambios proliferativos en la primera semana de enfermedad, avalando el hecho que la etapa proliferativa puede tener un inicio muy precoz⁶.

Otro aspecto anatomo-patológico a destacar fue la frecuencia de microtrombosis pulmonar, encontrada en el 50% de los casos. Este hecho ya ha sido descrito en fallecidos con infección por SARS-CoV-2⁷. La misma es un fenómeno conocido en el SDRA^{2,8}, que se observa precozmente en el contexto del DAD y concuerda con nuestros hallazgos, donde la trombosis fue un elemento precoz. Recientemente, Ackermann et al. demostraron la presencia de microtrombosis precapilar en pacientes con infección SARS-CoV-2 y con influenza H1N1. Sin embargo, el compromiso de microtrombosis a nivel de los capilares alveolares fue 9 veces mayor en los casos de SARS-CoV-2⁷. Esta diferencia podría explicar el grado de hipoxemia tan severa y refractaria observada. La hipoxemia refractaria da cuenta en general de 15% de las muertes por SDRA no SARS-CoV-2⁸, mientras que en nuestra serie fue responsable directa del 43% de los decesos.

De los hallazgos microbiológicos se destaca el alto porcentaje de cultivos positivos en pacientes con estancia hasta 10 días y el aislamiento de gérmenes resistentes (en concordancia con la ecología de la unidad) en aquellos con estancia prolongada. Queda pendiente evaluar la importancia clínica del aislamiento de *Candida* en este grupo de pacientes.

La carga viral en el tejido pulmonar evidenció niveles altos y persistentes. Coincide con lo reportado por Schurink et al.⁹. Sin embargo, difiere de lo reportado por Merdji et al. que no hallaron restos del virus luego de la primera semana en muestras pulmonares obtenidas por punción biopsica, lo cual podría explicar la diferencia¹⁰.

Nuestro estudio tiene limitaciones: el haber sido realizado en un único centro y el pequeño número de pacientes incluidos; como fortalezas destacamos la precocidad de las autopsias, que permitió realizar el estudio microbiológico y de la carga viral del tejido pulmonar.

En suma, el SDRA por SARS-CoV-2 presenta un patrón anatomo-patológico caracterizado por DAD similar al SDRA secundario a otras etiologías. Evidenciamos un patrón con cambios de acuerdo con el tiempo de evolución, aunque se destaca la persistencia y aun el predominio del patrón exudativo en casos con más de 30 días de evolución. Se destaca asimismo la alta prevalencia de microtrombosis y la persistencia del virus SARS-CoV-2 en el parénquima pulmonar,

con cargas virales altas aún en pacientes con enfermedad prolongada.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medin.2022.07.001](https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.07.001).

Bibliografía

- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. ARDS Definition Task Force Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33.
- Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol*. 1976;85:209–28.
- Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Viral cultures for coronavirus disease 2019 infectivity assessment: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3884–99.
- Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e65.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: Executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1–38.

- Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013;1:395–401.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular endothelialitis thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–8.
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:485–9.
- Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: A prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe*. 2020;1:e290–9.
- Merdji H, Mayeur S, Schenck M, Oulehri W, Clere-Jehl R, Cunat S, et al. Histopathological features in fatal COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45:261–70.

F. Rodríguez^{a,*}, N. Nin^a, A. Fajardo^b, M. Aunchayna^c, R. Guerendiaín^a y J. Hurtado^a

^a Unidad de Medicina Intensiva, Hospital Español «Juan J. Crotogini» ASSE, Montevideo, Uruguay

^b Laboratorio de Virología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^c Laboratorio de Anatomía Patológica, Hospital Maciel ASSE, Montevideo, Uruguay

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fferrodd@gmail.com (F. Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.07.001>

0210-5691/© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Prone position improves ventilation-perfusion mismatch in patients with severe acute respiratory distress syndrome



La posición prono mejora el desajuste ventilación-perfusión en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a frequent condition in the intensive care unit (ICU).¹ It is clinically manifested by hypoxemic respiratory failure, airspaces flooding by inflammatory edema, and regional lung collapse due to “gas compression” of the dependent lung regions.² Hypoxemia is due to a ventilation/perfusion mismatch, especially in a heterogeneously ventilated and perfused lung.³ Prone positioning (PP) has shown to improve oxygenation and survival in selected ARDS patients. In addition, PP has been associated with recruiting of dorsal lung regions, with a more homogeneous ventilation and a reduction of pleural pressure gradient contributing with an improvement in the ventilation/perfusion (V/Q) ratio.^{4,5}

Electrical Impedance Tomography (EIT) is a bedside non-invasive monitoring tool of ventilation and perfusion distribution. Several studies have demonstrated EIT’s benefits in establishing ventilatory parameters and its role in assess the lung perfusion in ARDS.⁶ Thus, in this study we aimed to analyze PP’s effects on the distribution of pulmonary ventilation and perfusion in patients with severe ARDS connected to mechanical ventilation (MV).

These data were presented preliminary as a poster in ESICM 2021.⁷

This is an observational sub-study of an already finished clinical study (Nº 170315007) which was conducted on patients admitted to the Intensive Care Department of the Hospital Clínico UC-Christus (Santiago, Chile), between November 2019 and March 2020 and required EIT as part of the ventilatory multimodal monitoring protocol. Considering that EIT perfusion measurements were indicated by attending physicians as an alternative diagnostic approach (i.e., thromboembolic disease), a waiver to use this data was requested to the ethical-scientific committee of the Pontificia Universidad Católica de Chile (Nº 210510004).

Patients with moderate to severe ARDS were included. PP was indicated by the attendant physician according to ICU protocols. The distribution of pulmonary ventilation and