



Importancia de la Anatomía Patológica para el estudio de la COVID-19

Jean Yempab Koak Kolani ¹

Nancy Petra Ríos Hidalgo ²

¹ Autor: Estudiante del grupo 207, 2do año de medicina, país: Togo; alumno ayudante de Anatomía Patológica, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba, email: koakjean@gmail.com

² Tutora: Profesora Titular y Consultante de Anatomía Patológica. Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba, email: nancyprh@infomed.sld.cu

Resumen: **Introducción:** La especialidad de Anatomía Patológica resulta fundamental para el estudio de los casos fallecidos por COVID-19, mediante las autopsias, por ello en el mundo y en Cuba se han realizado y realizan numerosas investigaciones sobre el tema; que han aportado datos muy valiosos para profundizar en el conocimiento de esta enfermedad. **Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica relacionada con el aporte de la Anatomía Patológica en el estudio de la COVID-19, mediante la descripción de los hallazgos anatomopatológicos causados por la enfermedad, y publicados a nivel mundial, y en Cuba. **Metodología:** se utilizaron las direcciones: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, y <https://especialidades.sld.cu/anatomiapatologica/>, se encontraron 64 artículos, se seleccionaron 52 para trabajo estudiantil y para este, 32. **Resultados:** 71,9% de los artículos fueron del 2021 y 2022 (39,1% cubanos). Los principales hallazgos anatomopatológicos publicados en el mundo y Cuba fueron: lesiones pulmonares (edema de permeabilidad, daño alveolar difuso, trombos, microtrombos); microtrombos en cerebro, corazón, hígado y riñones (lesión renal aguda); esteatosis hepática micro vesicular; miocarditis focal; lesiones en vasos sanguíneos, encéfalo y mucosa ileal, esta favorece respuesta inflamatoria sistémica y es factor de riesgo para el daño múltiple de órganos. Se llamó la atención en la necesidad de realizar estudios relacionados con el papel de los ácidos biliares en la enfermedad. **Conclusiones:** Los aportes que han brindado las investigaciones realizadas en Anatomía Patológica han sido fundamentales para el estudio del SARS-CoV-2 (COVID-19), y la autopsia mínimamente invasiva resultó un método útil y practicable a los casos con infección, pero extremando las medidas de bioseguridad habituales.

Palabras clave: autopsias; hallazgos anatomopatológicos; COVID-19

I. INTRODUCCIÓN

La Anatomía Patológica es la rama de la Patología que estudia las alteraciones morfológicas y estructurales de los órganos, tejidos y células como consecuencia de las enfermedades; estas se clasifican en: naturales, experimentales y de causa desconocida; en las primeras se encuentran las causadas por agentes biológicos, y estas enfermedades pueden ser emergentes y reemergentes (1).

Una enfermedad infecciosa considerada emergente, es el coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus SARS-CoV-2, el cual pertenece al género Coronavirus de la familia Coronaviridae (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS), tuvo noticia de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, diagnosticado en la provincia de Hubei en Wuhan, República Popular China (3); declarada emergencia de salud pública el 30 de enero de 2020; y el 11 de marzo de 2020 que podía caracterizarse como una pandemia (4). De acuerdo con la clasificación de la OMS de microorganismos infecciosos por grupos de riesgo, están incluidos en el 4to grupo (5).

La mayoría de los pacientes con neumonía de causas desconocidas que surgieron en Wuhan fueron vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de pescados, mariscos y animales vivos exóticos y no procesados en la provincia de Hubei. Las deficientes medidas de bioseguridad en los mercados de alimentos, han permitido que los virus se transmitan entre animales y desde animales a humanos, lo cual se conoce con el término de zoonosis (6).

Hasta el 22 de marzo de 2022, se registraron en el mundo alrededor de 474,1 millones de casos de SARS-CoV-2, y se acumularon más de seis millones de muertos (7). El mismo día que se anunció que podía caracterizarse como una pandemia, se confirmó en Cuba el primer caso, a partir de un turista italiano en Sancti Espíritus; pero, en el país se diseñó, desde enero del 2020, el Plan de Medidas para el Enfrentamiento a la COVID-19 (2), y hasta el 23 de marzo del 2022 en Cuba, había un millón 083 mil 691 pacientes diagnosticados con la enfermedad, y se acumulaban 8 mil 508 fallecidos (8).

Entender cómo se comporta la COVID-19 y cuánto daño puede causar a una persona resulta imprescindible para establecer el mejor tratamiento, tanto en la etapa clínica como durante la convalecencia. Por ello resulta vital el estudio de los pacientes fallecidos, y la especialidad de Anatomía Patológica resulta fundamental para el estudio de estos casos, mediante las autopsias; en el mundo y en Cuba se han realizado y realizan numerosas investigaciones sobre el tema; que han aportado y continúan brindando datos muy valiosos para profundizar en el conocimiento de esta nueva enfermedad. Objetivo del trabajo: realizar una revisión bibliográfica relacionada con el aporte de la Anatomía Patológica en el estudio de la COVID-19, mediante la descripción de los hallazgos anatomopatológicos causados por la enfermedad en los diferentes órganos, y publicados a nivel mundial, y en Cuba

II. MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con el tema utilizando las direcciones <https://especialidades.sld.cu/anatomiapatologica/>, y <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Los diferentes artículos se encontraron a texto completo, en revistas tales como: Pathology, research and practice, Virchows Archiv, Adv Exp Med Biol, J Pathol Clin Res, Anales de la Academia de Ciencias de Cuba, Panorama Cuba y salud entre otros. En la literatura impresa, se revisó el libro de texto de la asignatura. De un total de 64 artículos encontrados se seleccionaron 52 bibliografías para la investigación efectuada para la XIV Jornada Provincial Científica Estudiantil de la Escuela Latinoamericana de Medicina, 2022; dada la brevedad del presente artículo, de solo 7 páginas, se resumen los resultados de 32 artículos.

III. RESULTADOS

Tabla I. Comportamiento de los principales artículos científicos revisados, sobre los hallazgos anatomopatológicos en la COVID-19.

Año	Total de artículos	%
2014	1	3,1
2020	8	25
2021	13	40,6
2022	10	31,3
Total	32	100

Fuente: Revisión bibliográfica (1-32)

La bibliografía del año 2014, estuvo relacionada con el libro de texto de la asignatura Anatomía Patológica. El 71,9% de los trabajos fueron de los años 2021 y 2022, de ellos 9 (39,1%) artículos cubanos.

Principales hallazgos anatomopatológicos reportados en el mundo relacionados con la COVID-19

En algunos países han existido diferentes criterios relacionados con la realización o no de los exámenes post mortem en pacientes con SARS-CoV-2 positivo, al considerarse autopsias infecciosas de alto riesgo; esto ha generado un debate sobre la ponderación de los riesgos y beneficios en estos casos (9, 10). Resulta importante reforzar las medidas de mitigación de riesgos y prevenir contagios entre el personal de los laboratorios de Anatomía Patológica donde se realicen estas autopsias, y se han presentado diversos protocolos para su realización (2, 5, 9-12), para que se practiquen en condiciones seguras.

Lesiones pulmonares: Los órganos mejores estudiados han sido los pulmones. El principal hallazgo fue: daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas, angiogénesis y microtrombos (13); engrosamiento difuso de la pared alveolar; edema y congestión pulmonar (14); hiperplasia reactiva y descamación de las células alveolares tipo II; neumonía grave combinada con tromboembolismo pulmonar (15); se encontró incremento de megacariocitos en pacientes que fallecieron con daño alveolar difuso, y presentaron enfermedad prolongada con tratamiento de ventilación mecánica (16); la fase fibrótica en casos asociados a enfermedad severa con estadios prolongados, y la obliteración vascular (17); Mediante la microscopía electrónica se observó en el citoplasma de los neumocitos tipo II numerosas partículas esféricas con puntos electrodensos que pueden simular partículas virales (9). (Figura 1)

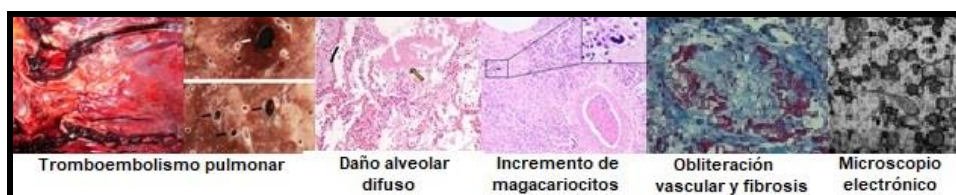


Figura 1. Lesiones pulmonares

Lesiones en otros órganos: se encontró además de macrotrombos pulmonares, macrotrombos cardíacos y hepáticos (18). Otro trabajo plantea se observaron microtrombos a nivel miocárdico (19).

Riñones: en Brasil de 15 pacientes fallecidos, se encontró lesión renal aguda en 3 ellos (20).

Lesiones placentarias: en 198 mujeres embarazadas, se demostraron 9 casos de placenta infectada con necrosis del trofoblasto, y colapso del espacio intervilloso; en 5 hubo muerte intrauterina del feto. (21).

Piel: En México se publicó un trabajo relacionado con las manifestaciones cutáneas que se encontraron en 12 pacientes graves por COVID-19 con dermatosis purpúricas asociada en el 50% de los casos, y localizada en las extremidades inferiores en el 50% de ellos (22). (Figura 2)



Figura 2. Lesiones en otros órganos

Aportes de la Anatomía Patológica en el enfrentamiento de Covid-19 en Cuba.

En Cuba se comenzaron a realizar autopsias mínimamente invasivas (AMI) de casos con PCR positivo de SARS-CoV-2 y COVID-19 desde el 19 en abril de 2020 en ocho hospitales clínico-quirúrgicos docentes; el Ministerio de Salud Pública formó un equipo de expertos en Anatomía Patológica, en La Habana para analizar las autopsias de estos fallecidos que llegan desde varios centros del país y, a partir del criterio conjunto, establecer un diagnóstico más calificado científicamente. (12, 23-30)

Los resultados del estudio de serie de 50 casos de AMI realizadas a fallecidos con infección a SARSCoV-2 ocurridas en Cuba entre abril y septiembre de 2020 fueron: la COVID-19 fue la causa básica de muerte en 27 fallecidos (54 %) y la causa contribuyente en 6 casos (12 %). Predominó el daño alveolar difuso, seguido de daño renal agudo (necrosis tubular y nefrosis osmótica) (78 %); esteatosis hepática micro vesicular (54 %) y miocarditis focal ligera a moderada (18 %). Se detectó presencia de antígenos virales en el epitelio alveolar, bronquiolar y tubular renal (23, 25, 26). (Figura 3)

Las lesiones pulmonares fueron las más frecuentes, causantes de las mayores complicaciones y de letalidad, dentro de ellas: daño alveolar difuso, presencia de membranas hialinas, descamación de neumocitos, hiperplasia del epitelio bronquial, metaplasia escamosa, y presencia de trombos y microtrombos; además la detección de antígeno de nucleocápside de SARS-CoV-2 en el citoplasma de neumocitos y en los neumocitos tipo II descamados (23).

Ya no se habla de la COVID-19 como una enfermedad respiratoria sino vascular, porque los receptores del patógeno están presentes no solo en el aparato respiratorio, sino en las células epiteliales y endoteliales, lo cual explica que varios órganos sufran algún tipo de deterioro.



Figura 3. Hallazgos anatomopatológicos descritos por los expertos cubanos

Se mostraron los resultados obtenidos mediante la utilización de la Microscopía Electrónica de Barrido a muestras obtenidas de la cavidad nasofaríngea de pacientes positivos al COVID-19. Así como la aplicación de la Tinción de Tricrómica de Masson, Microscopía Electrónica y la Microscopia Confocal a muestras de órganos viscerales de fallecidos por COVID-19 a: pulmón, hígado, riñón y cerebro. (29).

En el reporte efectuado el 30 de marzo de 2022, 49, se insistió en los planteamientos realizados desde el 2020 mediante el estudio de las autopsias de fallecidos con el SARS-CoV-2 que demostraron la elevada frecuencia e intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) y el daño múltiple de órganos (DMO), expresión morfológica del síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) (24).

Los resultados obtenidos han permitido ratificar que la realización de autopsias con calidad es posible, útil y necesaria. Además puntualizan que,

- El pulmón, con el edema de permeabilidad, es el órgano más afectado y mortal.
- También se afectan otros órganos como los riñones, el hígado, el corazón y los vasos sanguíneos, la sangre, el encéfalo y el fleon
- La destrucción de la barrera mucosal ileal favorece la respuesta inflamatoria sistémica y es factor de riesgo para el daño múltiple de órganos
- El daño previo en los órganos estudiados facilita la evolución a la gravedad
- Entre las secuelas pos-COVID es importante pensar en el desarrollo de neoplasias malignas
- Los hallazgos de autopsia mostraron claras distinciones entre las diferentes cepas que han prevalecido en Cuba, la inicial D614G, la Beta, la Delta y la Ómicron (30)

Papel de los ácidos biliares en la COVID-19: En Cuba (27, 28) también llaman la atención sobre múltiples evidencias científicas recientes, reportadas en importantes revistas científicas (31, 32) que confirman a los ácidos biliares como moléculas de señalización con acciones biológicas y pleotrópicas sobre el metabolismo energético, la microbiota intestinal y el sistema inmunitario innato. Se plantea que la disfunción hepática afecta estructuras anatómicas y funcionales de varios órganos y aumenta el riesgo de mortalidad tras su deterioro por la acción citotóxica de los ácidos biliares secundarios y no conjugados.

Los autores cubanos, sugieren como hipótesis que los ácidos biliares constituyen un eje que transversaliza el proceso de la COVID-19 y participan activamente en cada uno de los estadios, por lo cual pudieran ser considerados como agente pronóstico; esto justificaría la necesidad de realizar estudios clínicos que permitan determinar y corroborar que los niveles de ácidos biliares en suero se encuentran altos en pacientes con la COVID-19 y pudieran erigirse como agentes pronóstico de esta enfermedad (27, 28).

IV. CONCLUSIONES

Los aportes que han brindado las investigaciones realizadas en Anatomía Patológica han sido fundamentales para el estudio del SARS-CoV-2 (COVID-19), y la autopsia mínimamente invasiva resultó un método útil y practicable a los casos con infección, pero si se extreman las medidas de bioseguridad habituales. Los principales hallazgos anatomopatológicos publicados fueron,

A nivel mundial en los pulmones se observó: incremento de peso por edema y congestión, macrotrombos; daño alveolar difuso, microtrombos, e incremento de megacariocitos; fibrosis y obliteración vascular en casos con estadios prolongados. Microtrombos en extremidades inferiores, manos, cerebro, corazón, hígado y riñones, con lesión aguda; en infección placentaria: necrosis trofoblástica, y colapso del espacio intervelloso; y se encontró en varios casos dermatosis purpúricas en extremidades inferiores.

En Cuba, el pulmón fue el órgano más afectado y con lesión mortal, presentó edema de permeabilidad (daño alveolar difuso), trombos y microtrombos; se detectó antígeno de nucleocápside de SARS-CoV-2 en el citoplasma de neumocitos. Se observó: daño renal agudo; esteatosis hepática microvesicu-

lar; miocarditis focal ligera a moderada; lesiones en vasos sanguíneos, encéfalo e íleon, se plantea que esta última favorece la respuesta inflamatoria sistémica y es factor de riesgo para el daño múltiple de órganos. Se insistió en la necesidad de realizar estudios clínicos que permitan determinar y corroborar el papel de los ácidos biliares secundarios y no conjugados como factor pronóstico de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Ríos N y otros. Patología general. La Habana: Ecimed; 2014. p. 1, 2, 8
2. MINSAP. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.6. Cómo efectuar el manejo del cadáver y el procedimiento para realizar la necropsia. La Habana, Cuba. Enero 2021. p.105, 226
3. World Health Organizations (WHO). Información básica sobre Covid-19 [Internet]. 2022 [citado 23 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
4. Organización Panamericana de la salud (OPS). Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2022 [citado 23 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
5. Parraguirre S, De Anda MG, Mantilla A, Uribe-Uribe NO. Guías de manejo en el Laboratorio de Anatomía Patológica de cadáveres y material biológico de pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19. Patología. Investigación para la salud. [Internet]. 2022 [citado 23 marzo 2022]. Disponible en: http://www.revistapatologia.com/content/250319/2020/2531_COVID-19_0106201336.pdf
6. Koury JM; Hirschhaut M. Reseña histórica del COVID-19. ¿Cómo y por qué llegamos a esta pandemia? Acta Odontológica Venezolana. Edición Especial: COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 23 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2020/especial/art-2/>
7. Statista. Salud e Industria farmacéutica. Estado de Salud. Número de casos confirmados de coronavirus en el mundo a fecha de 18 de marzo de 2022, por país [Internet]. 2022 [citado 28 marzo 2022]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1091192/paises-afectados-por-el-coronavirus-de-wuhan-segun-los-casos-confirmados/>
8. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública. [Internet]. La Habana: Coronavirus en Cuba. Parte de cierre del día 22 de marzo a las 12 de la noche 2022 [actualizado 23 de marzo; citado 23 marzo 2022]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/COVID-19/>
9. Hirschbühl K, Schaller T, Kling E, Märkl B, Claus, R. Autopsy of patients with COVID-19: A balance of fear and curiosity. Pathology, research and practice. [Internet]. 2020 [citado 28 marzo 2022]; 216(8), 153039. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153039>
10. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. Virchows Arch. [Internet]. 2020 Sep [citado 28 marzo 2022]; 477(3):359-372. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642842/> doi: 10.1007/s00428-020-02886-6.
11. Rodríguez JL. Editorial. La pandemia de la COVID-19 desde la SEAP. Rev. Esp. Patol. [Internet]. 2020 [citado 28 marzo 2022];53 (3):138-139 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-patologia-297-pdf-S1699885520300477>.

12. Montero T, Hurtado de Mendoza J, Fraga Y, Torres Y, Laguna L. Metodología para realizar autopsias en el proceso de enfrentamiento a la COVID-19. *Rev Cubana Med Milit.* 2020 [citado 12 julio 2021]; 49(3):e0200840. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/840>
13. da Silva CGL, Pereira R, Gonçalves LF, Oliveira G, Angelo LM, Soares KG, et al. Anatomopathological Aspects and Clinical Correlation of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol.* [Internet]. 2021 [citado 28 marzo 2022]; 1353:217-224. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35137376/> doi: 10.1007/978-3-030-85113-2_12. PMID: 35137376.
14. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* [Internet]. 2021 Jan [citado 28 marzo 2022];176:106239. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246294/>doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239
15. Ribeiro Dos Santos AF, da Silva J, Vaz de Paula CB, Nagashima C, Scaranello MA, Baena L, et al. Covid-19 cytokine storm in pulmonary tissue: Anatomopathological and immunohistochemical findings. *Respir Med Case Rep.* [Internet]. 2020[citado 28 marzo 2022];3:101292. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200067/> doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101292. PMID: 33200067; PMCID: PMC7658564.
16. Valdivia MF, Salas C, Nieves JM, Martín L, Bárcena C, Muñoz P, et al. Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature. *Virchows Arch.* [Internet]. 2021 Mar [citado 28 marzo 2022];478(3):487-496. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915265/> doi: 10.1007/s00428-020-02926-1. PMID: 32915265 PMCID: PMC7483503
17. Scendoni R, Gattari D, Cingolani M. Pulmonary Pathology, Ventilator-Induced Lung Injury (VILI), or Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)? Healthcare Considerations Arising From an Autopsy Case and Miny-Review. *Case Reports Clin Pathol.* [Internet]. 2022 Mar [citado 28 marzo 2022];4;15:2632010X221083223. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35284825/> doi: 10.1177/2632010X221083223. PMID: 35284825 PMCID: PMC8905213
18. Burkhard NM. Higher prevalence of pulmonary macrothrombi in SARS-CoV-2 than in influenza A: autopsy results from 'Spanish flu' 1918/1919 in Switzerland to Coronavirus disease J *Pathol Clin Res.* [Internet]. 2021 Mar [citado 28 marzo 2022];7(2):135-143.2019 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185036/> doi: 10.1002/cjp2.189. PMID: 33185036 PMCID: PMC7869934
19. Scendoni R, Marchesani F, Cannovo N, Fedeli P, Cingolani M. Histopathology of COVID-19 pneumonia in two non-oncological, non-hospitalised cases as a reliable diagnostic benchmark. *Diagn Pathol.* [Internet]. 2020 [citado 28 marzo 2022];15:73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280780/> doi: 10.1186/s13000-020-00990-4 PMCID: PMC7280780 PMID: 32517769
20. Rodrigues SA, Silva SC, Moreira AF, Cavalcante JM, Vieira LS, Bezerra G, et al. Renal changes and acute kidney injury in covid-19: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* [Internet]. 2020 Sep 21[citado 28 marzo 2022];66 (Suppl 2):112-117. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965368/>

21. Garrido M. Diffuse trophoblast damage is the hallmark of SARS-CoV-2-associated fetal demise *Mod Pathol*. [Internet]. Sep 2021[citado 28 marzo 2022];34(9):1704-1709. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006935/> doi: 10.1038/s41379-021-00827-5.
22. Lemini LA, Cruz FED, Gamboa JTI, Hernández F, Pérez AE, Arreola R, et al. Manifestaciones cutáneas e histopatología en pacientes graves por COVID-19. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. [Internet]. 2021[citado 28 marzo 2022];19(3):228-233. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2021/dcm213b.pdf>
23. Hurtado de Mendoza J, Borrajero I, Montero T, Capó V, Domínguez C. Informe preliminar de 50 autopsias de COVID-19 en Cuba. *Rev. méd. (Col. Méd. Cir. Guatem.)*. [Internet]. 2020 [citado 12 julio 2021]; 159(2):97-99. Disponible en: <https://doi.org/10.36109/rmg.v159i2.292>
24. Hurtado de Mendoza J, Montero T, Álvarez R. Daño múltiple de órganos en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar* [Internet]. 2021 [citado 1 Abr 2022]; 50 (1) Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1266>
25. Montero T, Hurtado de Mendoza J, Borrajero I, Capó V, López L, Fraga Y, del Rosario L, Piñol F. Visión de las causas de muerte por la COVID-19 con las experiencias de las autopsias. *Revista Cubana de Medicina Militar* [Internet]. 2022 [citado 7 Abr 2022]; 51 (2) Disponible en: <http://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1765>
26. Capó V, Borrajero I, Montero T, Hurtado de Mendoza J, de Armas Y, Domínguez 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* [Internet]. 2021 [citado 28 marzo 2022]; 11(2): e994. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/994/1132>.
27. Piñol FN, Capó V. Cartas al Director. Ácidos biliares en COVID-19: perspectivas a tener en cuenta. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2021[citado 28 marzo 2022];11(1). Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/982/1073>.
28. Piñol FN, Capó V, Gra B, Piera OM. Artículo de revisión. COVID-19 y ácidos biliares: nuevas perspectivas a tener en cuenta *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2021 mayo-agosto [citado 28 marzo 2022];11(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/968/1130>.
29. Falcón V, Pentón G, Montero T, Acosta N, Guillén G, Acosta E, y col. Uso de la Microscopía en la investigación del SARS-CoV-2: aislamiento, fisiopatogénesis y dianas terapéuticas. Conferencia presentada en: XVIII Jornada de la Ciencia ELAM. [Internet]. 2022 marzo [citado 28 marzo 2022]. Disponible en: <https://aulavirtual.elacm.sld.cu/mod/folder/view.php?id=13316>
30. Tamayo R. Estudios cubanos de necropsias en fallecidos por COVID-19 revelan daño múltiple de órganos *Internet*. 2022 [citado 2 abril 2022]. Publicado 30 de marzo 2022. Disponible desde: <https://www.granma.cu/cuba-covid-19/2022-03-30/estudios-cubanos-de-necropsias-en-fallecidos-por-covid-19-revelan-dano-multiple-de-organos>
31. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, Zhou J, Shi G, Fang N, Fan J, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* [Internet]. 2021 [citado 28 marzo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
32. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, Lv T, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*. [Internet]. 2021 [citado 28 marzo 2022]; (10):771-775. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6>.