



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**CARACTERIZACION CLINICA E HISTOPATOLOGICA DE PACIENTES GESTANTES
CON INFECCION POR SARS-COV-2 AL TERMINO DE SU EMBARAZO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN:

INFECTOLOGIA

Presenta:

DR. ALBERTH CHALLAPA MANCILLA

Profesora Titular del Curso de Especialización en Infectología
DRA. NOEMI GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO

Asesor de Tesis
Profesor adjunto del Curso de Especialización en Infectología
DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN



Ciudad de México, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

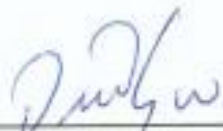
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE PACIENTES GESTANTES
CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 AL TÉRMINO DE SU EMBARAZO"**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. NOEMÍ GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO

Profesora Titular del Curso de Especialización en Infectología
Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Infectología
Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"

DEDICATORIA:

A Dios, por permitirme la vida, por cuidarme, guiar mis pasos y proporcionarme sabiduría cada día, para la culminación exitosa de esta meta.

A mis padres Juana Mancilla Baltazar y Sergio Pedro Challapa Mancilla, por cuidarme, por su apoyo incondicional, enseñarme y brindarme su amor incondicional en todo momento, a mis hermanos Juan Carlos, Verónica Telma, Sergio Abel y José Luis Challapa Mancilla, por todo su apoyo y creer siempre en mí, gracias por ser el pilar fundamental en mi vida.

RECONOCIMIENTOS:

Mi más profundo reconocimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, por haberse constituido en mi refugio y haber contribuido en mi formación académica, así mismo, a la Jefatura del Servicio de Infectología, áreas de posgrado y distintos departamentos que de alguna manera han apoyado la construcción de este proceso y este sueño que concluye con mi tesis de especialidad.

AGRADECIMIENTOS

A Dra. Noemí Guadalupe Plazola Camacho por sus enseñanzas y paciencia, quien siempre se preocupó por mi crecimiento académico, y que por sus acciones se ha ganado mi cariño, respeto y sobretodo mi admiración. Especial mención a doctor Ricardo Damián Figueroa, por su apoyo y disposición en todo momento, y llenarme de enseñanzas las cuales fueron determinantes para terminar esta etapa.

Muchas gracias maestros.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÒN.....	3
MARCO TEÒRICO.....	4
Covid-19 en mujeres Embarazadas.....	4
Placenta.....	6
Medidas de Protección para la Mujer Embarazada y el Recién Nacido.....	10
JUSTIFICACIÒN.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
Factores de riesgo a considerar.....	16
HIPÒTESIS.....	16
OBJETIVOS.....	17
General.....	17
Objetivos específicos.....	17
MATERIAL Y MÈTODOS.....	17
ANÀLISIS ESTADÍSTICO.....	20
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÒN.....	27
CONCLUSIONES.....	31
CRONOGRÀMA DE ACTIVIDADES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS.....	34

ÌNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la Placenta.....	7
Figura 2. Esquema de la Placenta humana: barrera física, defensa inmunológica e inmunomodulación contra el Covid-19.....	9
Figura 3. Estadísticas de Estudios en Mujeres Embarazadas.....	13
Figura 4. Porcentaje de positividad en mujeres embarazadas y/o puérperas por Entidad Federativa, México 2021.....	14
Figura 5. Edad Materna.....	21
Figura 6. Semana de gestación al momento de la infección.....	21
Figura 7. Peso Placentario.....	22
Figura 8. Manifestaciones de la enfermedad.....	23
Figura 9. Complicaciones Médicas.....	24
Figura 10. Complicaciones Obstétricas.....	24
Figura 11. Peso del Recién Nacido.....	25
Figura 12. Valores de APGAR.....	25
Figura 13. Complicaciones Neonatales.....	26
Figura 14. Resultado Prueba PCR en Recién Nacido.....	26

ÌNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables del estudio.....	18
Tabla 2. Hallazgos Histopatológicos.....	22
Tabla 3. Morbilidades de las madres infectadas.....	23
Tabla 4. Cronograma de actividades.....	33

RESUMEN

La infección de las vías respiratorias causada por un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia el 11 de marzo del año 2020; el riesgo de presentar las formas graves de la enfermedad, se incrementa en mayores de 65 años y en personas de cualquier edad con enfermedades como la hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, cáncer, enfermedad renal y obesidad; otro sector que se ve afectado por el Covid-19 son las mujeres embarazadas por los cambios que se realizan en su cuerpo, es por ello que este estudio tuvo como objetivo determinar los cambios histopatológicos placentario al diagnosticar la infección por Covid-19 en placentas de mujeres embarazadas del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, para ello se revisaron los estudios histopatológicos de las placentas que se encontraban en el laboratorio del hospital. Entre los resultados destacan que las patologías que se presentaron fueron malperfusión vascular materna, vasculopatía decidual y malperfusión vascular fetal, el 54,29% tuvo peso placentario normal, 28,57% fue hipotrófico y el 17,14% presentó peso hipertrófico; 31,42% de los recién nacidos dieron positivo a la prueba PCR al nacer y 24 horas después de nacido incrementó a 40%, indicando con esto que hubo transmisión vertical.

Palabras Clave: Covid-19, Embarazo, Placenta

ABSTRACT

The respiratory tract infection caused by a new coronavirus, called SARS-CoV-2, was declared by the World Health Organization (WHO) as a pandemic on March 11, 2020; the risk of presenting the serious forms of the disease increases in people over 65 years of age and in people of any age with diseases such as hypertension, cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory disease, cancer, kidney disease and obesity; Another sector that is affected by Covid-19 are pregnant women due to the changes that are made in their body, which is why this study aimed to determine placental histopathological changes when diagnosing Covid-19 infection in placentas of pregnant women from the Isidro Espinoza de los Reyes National Institute of Perinatology, for which the histopathological studies of the placentas found in the hospital laboratory were reviewed. Among the results, it is worth mentioning that the pathologies that occurred were maternal vascular malperfusion, decidual vascular disease and fetal vascular MA perfusion, 54.29% had normal placental weight, 28.57% were hypotrophy and 17.14% presented hypertrophic weight; 31.42% of the newborns tested positive for the PCR test at birth and 24 hours after birth it increased to 40%, thus indicating that there was vertical transmission.

Key Words: Covid-19, Pregnancy, Placenta

INTRODUCCIÓN

Desde el mes de enero del año 2020 cuando se declaró la emergencia sanitaria por el nuevo virus denominado SARS-CoV-2 y se popularizó luego como Covid-19, este virus tiene alto nivel de contagio y en poco tiempo los pacientes pueden presentar neumonía severa; por su rápida propagación en gran parte del mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los declaró pandemia y hasta el día de hoy, se siguen presentando casos. Entre las personas con mayores factores de riesgo se tienen a las personas de edad avanzada, a las personas con comorbilidades preexistentes como obesidad, diabetes, hipertensión arterial y problemas cardiovasculares.

Otro grupo poblacional que se ve afectado por la pandemia son las mujeres embarazadas, siendo un tema de importancia por las complicaciones que pudieran darse en la madre y el feto; en este sentido, una de las herramientas clínicas para explicar los procesos de las patologías maternas o fetales se realiza a través del estudio histopatológico de la placenta para establecer las causas; este estudio tiene como objetivo estudiar la placenta de las mujeres embarazadas diagnosticada por Covid-19, determinar los cambios histopatológicos placentarios con el fin de obtener información sobre la enfermedad y las causas que en algunos casos afecta el embarazo, los cambios histomorfológicos y ultraestructurales que ocurren en ella y su transferencia al feto.

El trabajo está estructurado de la siguiente manera: en la primera parte se presentan las consideraciones teóricas sobre el Covid-19 en general, el Covid-19 en mujeres embarazadas exponiendo los síntomas, los factores de riesgo, las complicaciones en la madre y el recién nacido; también se aborda el tema de la placenta, sus funciones y disfunciones y la relevancia de los estudios histopatológicos placentarios.

En la siguiente sección se presenta la justificación, la presentación del problema y a partir de lo expuesto se plantean los objetivos y las hipótesis. Seguidamente se presenta la metodología a utilizar incluyendo el tipo de investigación, la población objeto de estudio y la técnica de recolección de la información, también se incluye el análisis estadístico a realizar sobre los datos recolectados.

Luego se presentan los resultados junto con la discusión y finalmente se exponen las conclusiones, el cronograma de actividades realizadas para llevar a feliz término el estudio y las respectivas referencias bibliográficas.

MARCO TEÓRICO

Covid-19 en Mujeres Embarazadas

Las mujeres embarazadas son consideradas grupo de alto riesgo por los efectos que puede causar en las madres embarazadas durante el embarazo, en el parto y en el recién nacido (Herrera et al. 2020), los estudios sobre el tema han ido en aumento incluyendo estudio de casos, casos individuales, revisiones sistemáticas y estudios observacionales; en la medida en que se van realizando nuevos estudios, han surgido nuevas pruebas y evidencias, todo ello con el fin último de elaborar guías de cuidados, formular políticas y elaborar recomendaciones basadas en las evidencias.

Entre los síntomas más comunes que se presentan en las mujeres embarazadas, se tienen (Allotey et al. 2020; Lira-Lucio et al. 2020; Baud et al. 2021; Zhao et al. 2020):

- ❖ Tos
- ❖ Fiebre
- ❖ Recuento elevado de glóbulos blancos
- ❖ Linfopenia
- ❖ Niveles elevados de proteína C reactiva
- ❖ Disnea
- ❖ Mialgia

Los estudios también han confirmado lo siguiente (Allotey et al. 2020; Baud et al. 2021):

- ❖ La infección grave se presenta entre el 6% y 15% de los casos.
- ❖ Entre el 2% y el 7% de los casos ingresaron en unidades de cuidados intensivos.
- ❖ Entre el 1% y el 5% requirieron ventilación invasiva.
- ❖ Entre el 0% y el 0,7% requirieron oxigenación por membrana extracorpórea.
- ❖ La tasa de parto prematuro estuvo entre 14% y 19%.

- ❖ Entre el 24% y el 42% de los recién nacidos tuvieron que ingresar a la unidad de cuidados intensivos.
- ❖ El riesgo de ingreso de los recién nacidos a la unidad de cuidados intensivos fue mayor en los que nacieron de mujeres enfermas.

Los factores de riesgo asociados con el Covid-19 en las mujeres embarazadas que se asociaron con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos fueron: la edad de la mujer, la semana de gestación, el índice de masa corporal, la comorbilidad existente (diabetes, obesidad), la hipertensión crítica (Lira-Lucio et al., 2020), preeclampsia, la diabetes gestacional, la etnia de la embarazada. (Kayem et al. 2020)

En el caso de las mujeres embarazadas que tuvieron necesidad de ventilación, los factores asociados fueron: etnia e índice de masa corporal. (Zhao et al. 2020); también se cuenta con la revisión sistemática realizada por Allotey et al. (2020), y se realizaron los siguientes aportes:

- ❖ Las mujeres embarazadas diagnosticada con Covid-19 presentan síntomas leves como fiebre, disnea y mialgia; hecho que también se presenta en las mujeres no embarazadas en edad reproductiva.
- ❖ Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de ingresar en una unidad de cuidados intensivos, recibir ventilación invasiva y tratamiento de oxigenación por membrana extracorpórea, en comparación con las mujeres no embarazadas.
- ❖ Los factores de riesgo en el embarazo fueron la edad, el índice de masa corporal, la etnia y las enfermedades preexistentes.
- ❖ Las mujeres embarazadas con covid-19 tienen más probabilidades de experimentar un parto prematuro y sus recién nacidos tienen más probabilidades de ser ingresados en una unidad neonatal

Otras complicaciones más severas que se pueden presentar durante el embarazo son: abortos espontáneos (Baud et al. 2021), sufrimiento fetal, rompimiento prematuro de membranas, trabajo de parto prematuro, muerte fetal (Liu et al. 2020) y hemorragia incontrolada durante el parto por cesárea (Breslin et al. 2019).

Con respecto al feto y al recién nacido se cuentan con estudios que señalan que la transmisión vertical se presenta con poca frecuencia, pero si puede darse por contacto cercano, en este sentido, la OMS recomienda la lactancia materna inmediatamente después del parto por los beneficios que esto aporta al recién nacido y permitir el contacto piel con piel y el alojamiento conjunto, reforzando las medidas de higiene respiratoria y de mano (OMS 2020); en contraposición a estas recomendaciones, otros autores y organizaciones recomiendan todo lo contrario, la separación física, evitar el contacto piel con piel y evitar el pinzamiento tardío del cordón umbilical (Dashraath et al., 2020; Chen 2020)

Placenta

Un órgano que es fundamental para mantener un entorno óptimo para el crecimiento y desarrollo fetal es la placenta, ésta actúa como interfaz entre la madre y el feto, la función placentaria adecuada es fundamental para la progresión del desarrollo a lo largo del desarrollo intrauterino (Woods et al., 2018); crece rápidamente en el primer trimestre permitiendo que se transfieran los nutrientes necesarios para asegurar un adecuado crecimiento fetal (Usta et al. 2008).

Está formada por tejidos maternos y fetales, que se derivan del endometrio y el saco coriónico, respectivamente, y el espacio intervilloso ubicado entre las dos regiones, contiene vellosidades placentarias que son esenciales para el intercambio materno-fetal (Gude et al., 2004); también está formada por trofoblastos que son las células precursoras que conducen a las células placentarias humanas y son las responsables de la estructura y funcionalidad de la placenta (Lee et al., 2019).

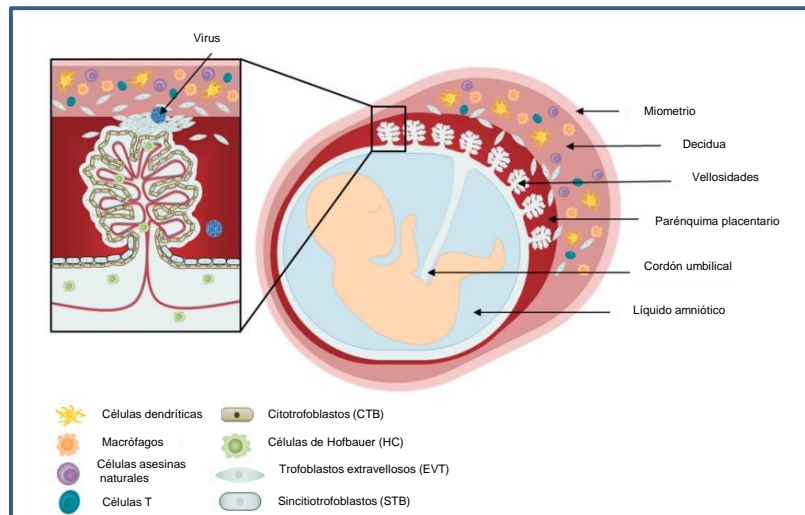


Figura 1. Esquema de la Placenta

Fuente: Lee et al. (2019)

Otro componente de la placenta son las células endoteliales de la vasculatura placentaria fetal que son las que forman la alantoides y el cordón umbilical; otro aspecto que incide en el desarrollo placentario es el tejido uterino que es donde se incrusta el blastocisto en el momento de la implantación, llamado endometrio y en este revestimiento se experimenta una reacción de decidualización que apoya la placentación normal y, por consiguiente, el crecimiento y la supervivencia del embrión, la decidua formará parte de la placenta madura, ésta se combina con partes fetales y maternas y esto ocasiona que en algunos casos dificulte la determinación de las causas de la malformación placentaria.

Entre las funciones de la placenta están: servir de barrera entre la madre y el feto y de transferencia placentaria; las funciones como barrera son “separación de circulaciones sanguíneas materna y fetal, controla la transferencia placentaria y evita el paso libre de las moléculas” (Morgan-Ortiz 2015, p. 157); como funciones de la transferencia se tiene: regular el suministro de nutrientes dirigidos al embrión en crecimiento, transferir el oxígeno, el dióxido de carbono y los productos metabólicos; además del intercambio de nutrientes, la placenta también es un sitio designado para la transferencia de diversas hormonas, fármacos y patógenos (Woods et al., 2018), y también asume una función protectora contra los patógenos que pueden atravesar la barrera materno-fetal.

Ya que la placenta regula el suministro de nutrientes dirigidos al embrión en crecimiento, las disfunciones en la placenta pueden provocar complicaciones, por tanto, es necesario un mayor conocimiento de la misma junto con sus implicaciones en el desarrollo fetal, especialmente a nivel celular y molecular, entre las complicaciones que se pueden presentar en la placenta se tiene:

- ❖ La corioamnionitis su característica principal es la infiltración de la placenta por células inmunes, produciendo con frecuencia infección que puede provocar el síndrome de respuesta inflamatoria y el parto prematuro por la liberación de citokinas proinflamatorias (Chau et al., 2012); se manifiesta por fiebre materna, taquicardia materna o fetal, dolor uterino y líquido amniótico de olor fétido; en el caso materno, los neutrófilos ingresando al corioamnios vía venas deciduales y la placa coriónica vía el espacio intervelloso en el caso fetal, los neutrófilos ingresan al corioamnios y al cordón umbilical vía los vasos umbilicales y coriónicos (Redline, 2015).
- ❖ Malperfusión vascular materna: se caracteriza por presentarse hipoplasia placentaria (el peso de la placenta se encuentra por debajo del percentil 10 para la edad gestacional), infarto, y hemorragia retroplacentaria; al hacer evaluación microscópica, se observa hipoplasia vellosa distal y maduración vellosa acelerada para la edad gestacional, esto da cuenta de una respuesta adaptativa a la hipoxia crónica (Khong et al., 2016).
- ❖ Malperfusión vascular fetal: ocurre debido a obstrucción en el flujo sanguíneo fetal, se caracteriza por trombosis y vellosidades segmentarias avasculares (Khong et al., 2016).
- ❖ Vasculopatía decidual: Se asocia comúnmente con preeclampsia y se manifiesta al final del embarazo en las arterias espirales uterinas; en un embarazo normal, los trofoblastos invaden la arteria espiral, lo que lleva a la transformación vascular, y ésta se asocia con el cambio fenotípico de los trofoblastos endovasculares; los vasos deciduales también se vuelven casi normales en el momento del parto y el útero y las arterias espirales uterinas experimentan involución después del parto. La persistencia de los trofoblastos endovasculares en la vasculopatía decidual indica una falla en el

retorno a los vasos normales en la preeclampsia, lo que sugiere un mecanismo potencial de patogénesis (Zhang, 2018).

- ❖ Villitis / Intervillitis: Es una lesión inflamatoria de células T maternas que destruyen las vellosidades coriónicas, se deriva de corioamnionitis, aunque también puede ser debido a otras fuentes bacterianas o virales, al inflamarse las membranas, se reduce la velocidad de intercambio de los nutrientes y los gases, aumentando el riesgo de muerte fetal.

En el caso del virus del Covid-19, éste infecta a las células huésped y se une a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) de la membrana celular, siendo ésta una enzima aminopeptidasa que tiene como función, la degradación de sustancias, incluidas las angiotensinas I y II, y se encuentra en los órganos como corazón, pulmón, riñón, vasos, cerebro y en la placenta (Patel 2016); en la placenta, las células que expresan ACE2 son los sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos en las vellosidades, las células del estroma decidual, las células perivasculares deciduales y las células del músculo liso vascular y endotelial; la abundancia de ACE2 genera vulnerabilidad en la placenta y en el feto (Bloise et al., 2021).

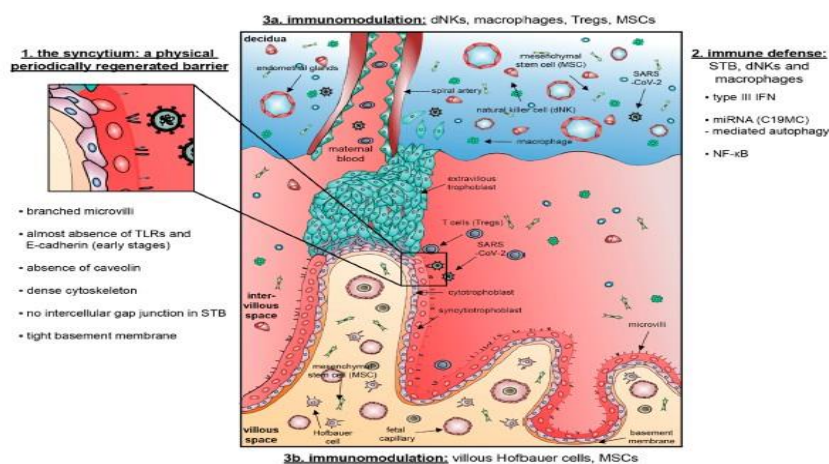


Figura 2. Esquema de la placenta humana: barrera física, defensa inmunológica e inmunomodulación contra el Covid-19.

Fuente: Kreis et al. 2020

Para el diagnóstico de la infección transplacentaria por Covid-19 se requiere la detección de ARN virales en la placenta, líquido amniótico antes del inicio del trabajo de parto, muestras de sangre del cordón umbilical, se cuenta también con la observación

de partículas virales por microscopía electrónica y las pruebas de carga viral en el plasma materno y fetal.

Cuando la placenta es disfuncional se presentan problemas durante el embarazo, entre las que se pueden mencionar:

- ❖ Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): es el crecimiento insuficiente del feto, no logra alcanzar el potencial de crecimiento genético completo (Woods et al., 2018), lo que puede generar un parto prematuro; también es una de las principales causas de muerte fetal, prematuridad, parálisis cerebral y mortalidad perinatal (Blair y Nelson, 2015).
- ❖ Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA): Es el retraso en el desarrollo pulmonar, se presenta al nacimiento o poco tiempo y se manifiesta con polipnea y dificultad respiratoria progresiva requiriendo en algunos casos oxigenoterapia y ventilación mecánica; en la imagen pulmonar se observan infiltrados difusos, bilaterales e irregulares, se puede presentar opacificación completa de los pulmones, taquicardia, alteración de la perfusión, se presentan edemas sin tener cardiopatía congénita que lo explique y déficit de oxigenación que tiene tres niveles, a saber, leve ($4 \leq \text{OI} < 8$), moderado ($8 \leq \text{OI} < 16$) y grave ($\text{OI} \geq 16$) (De Luca et al. 2017) .
- ❖ Taquipnea transitoria del Recién Nacido: es un trastorno respiratorio que se observa poco después del parto en bebés que nacen prematuros, es una respiración más rápida que en la mayoría de los recién nacidos, los pulmones no eliminan el líquido pulmonar restante; esto ocurre cuando el bebé nace antes de las 38 semanas de gestación, cuando nacen por cesárea o cuando la madre tiene enfermedades preexistentes como la diabetes o el asma.

Medidas de Protección para la Mujer Embarazada y el Recién Nacido

Constantemente se realizan nuevos estudios sobre el Covid-19 y su incidencia en las mujeres embarazadas y el recién nacido, se presentan evidencias sobre las

complicaciones que se pueden generar y que mientras no se tengan las vacunas para toda la población, se seguirán presentando casos, es por ello que se deben seguir con los cuidados; al respecto, el Gobierno de México a través de la Secretaría de Salud presentan una serie de recomendaciones como medidas preventivas. Como recomendaciones generales se tiene (Gobierno de México, 2020):

Reforzar las medidas de prevención, incluyendo:

- ❖ Medidas de higiene y protección que deben aplicarse en los lugares de atención como las salas de espera, los consultorios y las áreas de urgencias
- ❖ Reforzar lavado de manos con agua y jabón usando la técnica adecuada.
- ❖ Aumentar la frecuencia de limpieza de los espacios y desinfección de superficies de alto contacto.
- ❖ Desinfección de equipo médico conforme a las especificaciones.
- ❖ Contar con equipo de protección para el personal de salud
- ❖ Cumplir con el plan de identificación de personas con síntomas respiratorios al ingreso a todo establecimiento, incluyendo como parte del plan aplicar cuestionario sobre signos y síntomas, aplicar alcohol, tomar la temperatura, difundir las medidas de prevención en los establecimientos, utilizar espacios separados para las personas con síntomas.
- ❖ Mantener el distanciamiento de 2 metros.

Como recomendaciones específicas se tienen:

- ❖ Pruebas de detección en mujeres embarazadas y personas recién nacidas: al detectar el virus a tiempo se pueden aplicar prácticas de aislamiento hospitalario y de asignación de camas, utilizar los equipos de protección personal y se implementan medidas de prevención para minimizar el riesgo de transmisión horizontal en el contacto piel a piel y la lactancia, finalmente el personal sanitario puede tomar las medidas adecuadas en caso de necesitar medidas de reanimación o traslado a cuidados intermedios o intensivos.

- ❖ Intervenciones oportunas para prevenir la morbi-mortalidad materna asociada a COVID-19: se implementan para estos casos la generación de un censo de las mujeres embarazadas y establecer los mecanismos para seguimiento telefónico, establecer un seguimiento remoto sobre la evolución del cuadro clínico y realizar atención oportuna.
- ❖ Atención en el embarazo y control prenatal: reducir las consultas y reducir el número de personas citadas por día, realizar señalamiento en el establecimiento para la atención de personas con síntomas, los acompañantes deben esperar afuera del establecimiento, priorizar la consulta en las pacientes con alto riesgo, los casos sospechosos de COVID-19 permanecerán en aislamiento domiciliario por 14 días.
- ❖ Atención del trabajo de parto, parto y de la persona recién nacida: las pacientes con embarazos de bajo riesgo y sospecha de Covid-19 o confirmadas asintomáticas, se recomienda el ingreso se realice a partir de los 5 a 6 centímetros de dilatación, la mujer puede movilizarse ya que no está contraindicado teniendo siempre en cuenta las medidas de prevención.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad del Covid-19 se ha extendido rápidamente a través de las fronteras internacionales, los pacientes infectados presentan síntomas respiratorios leves, y algunos de ellos se complican presentando síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que afecta los sistemas neurológico, gastrointestinal y cardiovascular y causa fallas multiorgánicas (Harapan et al. 2020; Rodríguez-Morales et al., 2020).

En el caso de las mujeres embarazadas, varios estudios han informado mayor tasa de mortalidad y de complicaciones respiratorias en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas, sugiriendo con esto que el embarazo podría aumentar los riesgos, la morbilidad y la gravedad de la enfermedad de COVID-19 debido a los cambios fisiológicos asociados con el embarazo en los sistemas cardiopulmonares, cambios adaptativos en el sistema inmunológico, la desviación parcial de la inmunidad

mediada por células, inmunidad desregulada y por el aumento de la demanda materna y fetal de oxígeno (Yan et al. 2020).

Además de los efectos ya mencionados, también se han observado alteraciones en el estado psicológico de las madres, incluidas la ansiedad y la depresión, y el desarrollo del bebé (Akgor et al. 2021; Di Mascio et al. 2021).

En México, la atención durante el embarazo es un servicio esencial y durante el Covid-19 fue considerado primordial, hasta la semana del 16 de mayo de 2021 se han realizado estudios a 56175 mujeres embarazadas con sospecha de COVID-19, de las cuales 29,0% resultaron positivas y la letalidad acumulada fue de 209%; los estados con mayores casos positivos en mujeres embarazadas son Ciudad de México, Guanajuato y Nuevo León (Secretaría de Salud, 2021).

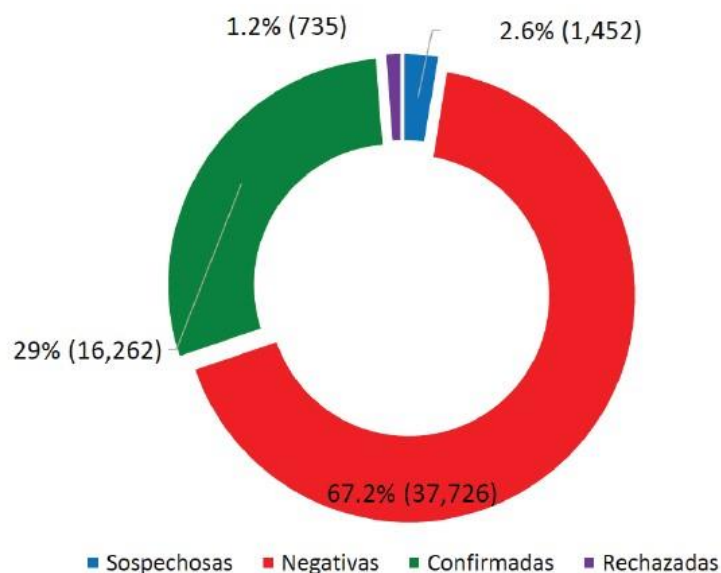


Figura 3. Estadísticas de Estudios en Mujeres Embarazadas

Fuente: Secretaría de Salud (2021)

En la figura 3 se observa el porcentaje de mujeres diagnosticada positiva para Covid-19 por entidad federativa, al respecto se tiene que la media nacional es de 29,0% y 75% de los estados está por encima de la media.

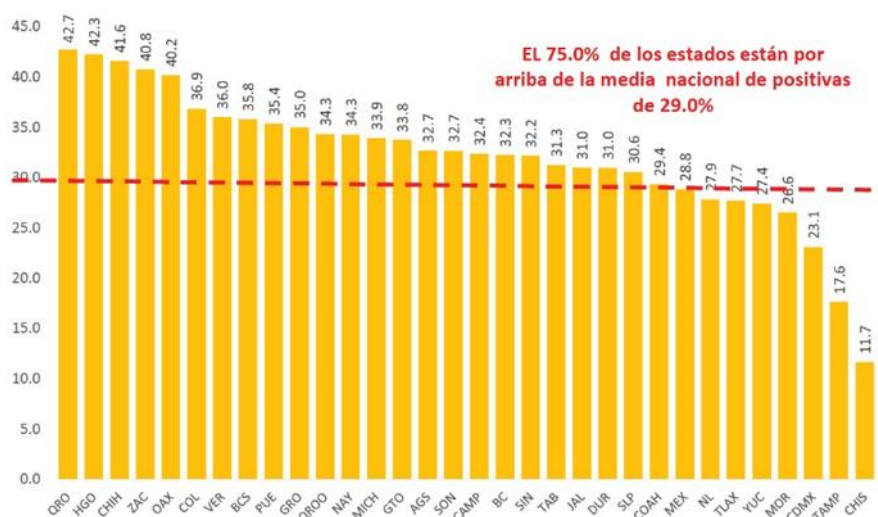


Figura 4. Porcentaje de positividad en mujeres embarazadas y/o púérperas por Entidad Federativa, México 2021

Fuente: Secretaría de Salud (2021)

En este sentido, el gobierno publicó lineamientos para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida, resumiendo los lineamientos se tiene: Reforzar las medidas de prevención, establecer un plan estatal para garantizar la atención de la salud reproductiva y articulación con el lineamiento de reconversión hospitalaria (Gobierno de México 2020).

Por tanto, establecer la tasa de Covid-19 en mujeres embarazadas, los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y las incidencias que tengan en la placenta y en el recién nacido son elementos claves para planificar la atención y la atención gineco-obstétrica en esta situación de pandemia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diciembre de 2019, se informó sobre un brote de una enfermedad respiratoria en China que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la llamó Covid-19; ya para enero de 2020, la OMS confirmó casos en todo el mundo, declarando emergencia de salud pública de interés internacional, y para marzo fue declarada pandemia mundial (Organización de las Naciones Unidas [ONU], 2020); el Comité Internacional de Taxonomía de Virus realizó el análisis filogenético y lo llamó síndrome respiratorio agudo severo 2 [SARS-CoV-2] (Comité Internacional de Taxonomía de Virus, 2020); para finales

de mayo de 2021 se habían reportado más de 168 millones de casos confirmados (OMS, 2021) y 3,5 millones de muertes en todo el mundo (Statista, 2021).

La infección producida por el Covid-19 provoca síntomas respiratorios clásicos y fiebre, pero también afecta a otros órganos presentándose problemas cardíacos, renales, hepáticos, digestivos y neurológicos (Zaim et al., 2020; Rodríguez-Morales et al., 2020); afectando en mayor medida a las personas de edad avanzada, a los hombres y a las personas con comorbilidades cardiovasculares (Napoli et al., 2020; Bonafè et al., 2020), hipertensión, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, cáncer, enfermedad renal y obesidad (Rothan y Byrareddy, 2020).

Otra población que puede verse afectada son las mujeres embarazadas, ya que en su condición se presentan cambios anatómicos, hormonales, de adaptación inmunológica y fisiológicos del sistema respiratorio, haciéndolas más vulnerables para contraer infecciones; entre los cambios anatómicos y fisiológicos que se presentan se tiene: relajación en los ligamentos de las costillas, elevación del diafragma, la reducción de la capacidad residual funcional del pulmón por efectos de la progesterona (Zhao 2020), aumento del consumo de oxígeno.

En este sentido, las infecciones virales durante el embarazo pueden provocar aborto espontáneo, transmisión del virus de la madre al hijo conocida como transmisión vertical y resultar de ello síndromes virales congénitos, restricción del crecimiento fetal o muerte fetal (Lee et al. 2019); evidencia de ello se tiene por las diferentes infecciones virales maternas como la varicela, la rubeola (Mouillet et al., 2014), el SARS-CoV (Zhong et al. 2003), el síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus [MERS-CoV] (Fehr et al., 2017) y el virus AH1N1 (Siston et al., 2010); las complicaciones que pueden presentarse están relacionadas con el sobrepeso, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la preeclampsia (Knight et al., 2020; Lokken et al., 2020; Kayem et al., 2020; Sentilhes et al., 2020).

En el caso del Covid-19, diferentes estudios han mostrado variedad de manifestaciones clínicas en las mujeres embarazadas que van de leves a moderadas y complicaciones, entre las que destacan: abortos espontáneos (Baud et al., 2020), sufrimiento fetal, rotura prematura de membranas, trabajo de parto prematuro y

nacidos vivos prematuros (Woodworth et al., 2020), muerte fetal (Liu et al., 2020) y hemorragia incontrolada durante el parto por cesárea (Breslin et al., 2019).

Por lo antes expuesto, este estudio tuvo como objetivo el estudio de la placenta de las mujeres embarazadas, determinar los cambios histopatológicos placentarios al diagnosticar la infección por Covid-19, también se quiere a través del estudio de la placenta obtener información sobre la enfermedad y las causas que en algunos casos afecta el embarazo, los cambios histomorfológicos y ultraestructurales que ocurren en ella y su transferencia al feto.

Factores de riesgo a considerar

En este estudio se consideraron los factores de riesgos asociados al virus del Covid-19, a saber:

- ❖ Morbilidades: Diabetes, obesidad, hipertensión arterial
- ❖ Síntomas por el Covid-19: leve (no requieren hospitalización), moderado (con hospitalización sin requerir unidad de cuidados intensivos), grave (con dificultad respiratoria y requiere oxígeno) y crítico (casos de defunción, intubación o ingreso a la unidad de cuidados intensivos).
- ❖ Complicaciones médicas y obstétrica de la madre
- ❖ Hospitalización y reanima del recién nacido
- ❖ Complicaciones neonatales

HIPÓTESIS

En función de lo expuesto en el planteamiento del problema, se tienen las siguientes hipótesis de investigación:

- ❖ Las mujeres embarazadas con Infección por virus SARS-CoV-2 presentan complicaciones obstétricas.
- ❖ El Covid-19 se transmite por la placenta al recién nacido.
- ❖ El recién nacido de madre contagiada de Covid-19 dieron positivo a la enfermedad.
- ❖ El recién nacido de madre contagiada de Covid-19 presenta complicaciones.

- ❖ Las mujeres embarazadas diagnosticadas con Covid-19 y patologías preexistentes presenta complicaciones obstétricas.

OBJETIVOS

General

Determinar los cambios histopatológicos placentarios al diagnosticar la infección por Covid-19 en placentas de mujeres embarazadas y su repercusión clínica en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes.

Objetivos Específicos

- ❖ Caracterizar el perfil clínico de las madres embarazadas diagnosticadas con Covid-19.
- ❖ Identificar las complicaciones obstétricas de las madres embarazadas diagnosticadas con Covid-19.
- ❖ Identificar los hallazgos histopatológicos de las placentas de madres con Covid-19 positivo.
- ❖ Caracterizar el perfil clínico de los recién nacidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Teniendo como referencia que el estudio empírico posee mayor nivel de integridad y considerando para este caso la naturaleza de la investigación y los objetivos propuestos se considera más apropiado el tipo de investigación descriptiva transversal con empleo de métodos de naturaleza cuantitativa; es un estudio descriptivo cuantitativo porque se analizaron las placenta de mujeres embarazadas con Infección por virus SARS-CoV-2; es un hecho aceptado en la literatura sobre la materia, que la principal ventaja de un enfoque cuantitativo es que puede medir y analizar mayor cantidad de datos, lo cual facilita la comparación y agregación estadística de los datos; es transversal porque las placentas analizadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes son recopiladas en un espacio de tiempo determinado.

El diseño de investigación más conveniente para los objetivos propuestos es el estudio de campo, ya que de esta manera se obtiene la información en su entorno

normal y le brinda confiabilidad a los datos recogidos. Entre las técnicas de investigación utilizada se trabajó con una planilla estructurada donde se asentó la información histopatológica de la placenta, las características de la madres y las condiciones del recién nacido. Para obtener la información requerida para la investigación, se revisaron expedientes clínicos, y a través de ello a la base de datos que almacena los estudios histopatológicos de las placentas y características clínicas de la pacientes y sus recién nacidos.

La población objeto de estudio estuvo conformada por las madres infectadas por virus SARS-CoV-2 que se encuentran en la base de datos del Expediente clínico, así como aquellas pacientes que contaron con estudio histopatológico y descripción de su desarrollo clínico durante su estancia en Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes; se examinaron los componentes celulares de la placenta y su inmunidad.

Las variables utilizadas en el estudio se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Variables del estudio

Variables	Descripción	Categoría
Edad de la madre	Cuantitativa	
Semana de Gestación al momento de la infección	Cuantitativa	
Morbilidad Materna Obesidad Diabetes Hipertensión Arterial Otros	Cualitativa Nominal	Si No
Peso de la placenta	Cualitativa Nominal	1 Normal 2 Hipotrófico 3 Hipertrófico
Estudio Histopatológico Malperfusión vascular materna Malperfusión vascular fetal Vasculopatía decidual	Cualitativa Nominal	Si No

Corioamnionitis Villitis / Intervillitis Hemorragia reciente		
Presencia de Síntomas	Cualitativa Nominal	Si No
Tipo de Síntomas Leve Moderado Grave Crítico	Cualitativa Nominal	1. Cefalea 2. Fiebre 3. Polipnea 4. Tos 5. Dificultad respiratoria
Tipo de Parto	Cualitativa Nominal	1. Vaginal 2. Cesárea
Complicación Médica	Cualitativa Nominal	Si No
Complicación Obstétrica	Cualitativa Nominal	Si No
Tipo de Complicación Obstétrica	Cualitativa Nominal	1. Preeclampsia con datos de severidad 2. Preeclampsia sin datos de severidad 3. Placenta Previa 4. Desgaste perineal 5. Feto pélvico 6. Hemorragia obstétrica 7. Arritmia cardíaca 8. Eclampsia 9. Otros
Recién Nacido Vivo	Cualitativa Nominal	Si No
Sexo recién nacido	Cualitativa Nominal	1. Hombre 2. Mujer
Peso del recién nacido	Cuantitativa	
APGAR al minuto	Cuantitativa	
APGAR a los 5 minutos	Cuantitativa	

Tipo de Complicaciones neonatales	Cualitativa nominal	0. Sin complicaciones 1. SDRA 2. Taquipnea 3. Bajo peso 4. Taquicardia 5. Bradicardia 6. Múltiples malformaciones 7. Labio y paladar hundido 8. SME 9. Otros
PCR al nacer	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo
PCR después de 24 horas	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el procesamiento de los datos se utilizó estadística descriptiva la cual incluye: Distribución de frecuencias, medidas de tendencia central (media), y medidas de variabilidad (desviación típica); para el procesamiento de los datos se utilizó el programa SPSS versión 19.0, en el mismo programa se crearon las variables, se categorizaron y se incluyeron los datos.

RESULTADOS

Se evaluaron 35 placentas de madres contagiadas, en cuanto a la edad de la madre se tiene que la edad media fue de 28,9 años con una desviación típica de 7,1, el valor mínimo fue de 18 años y el valor máximo 43 años; también se tiene que el 28,5% de las madres tenían menos de 23 años, la mayor concentración se encuentra entre los 23 y los 34 años (48,5%); en el caso de la semana de gestación al momento del diagnóstico de infección por virus SARS-CoV-2, los valores mínimos y máximos se ubican en la semana 22 y la semana 39 respectivamente y el valor medio se ubica en la semana 34.

Figura 5. Edad Materna

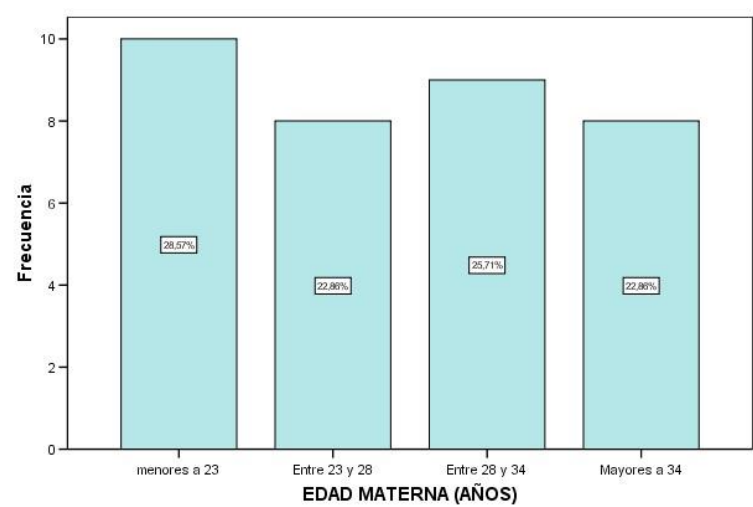
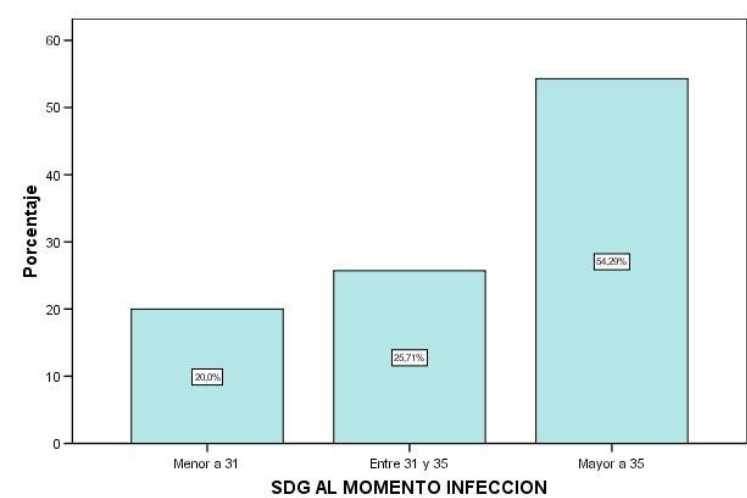


Figura 6. Semana de gestación al momento de la infección



Al realizarse el estudio patológico de la placenta, las patologías que se presentaron con mayor frecuencia fueron la malperfusión vascular materna (80,0%) y la vasculopatía decidual (71,4%), la corioamnionitis no se presentó y en menor proporción la villitis y las hemorragias.

Tabla 2. Hallazgos Histopatológicos

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Malperfusión vascular materna	28	80
Malperfusión vascular fetal	8	22,9
Vasculopatía decidual	25	71,4
Corioamnionitis	0	0,0
Villitis / Intervillitis	2	5,7
Hemorragia reciente	2	5,7

n = 35

En cuanto al peso placentario se tiene que el 54,29% tuvo peso normal, el 28,57% hipotrófico y el 17,14% presentó peso hipertrófico.

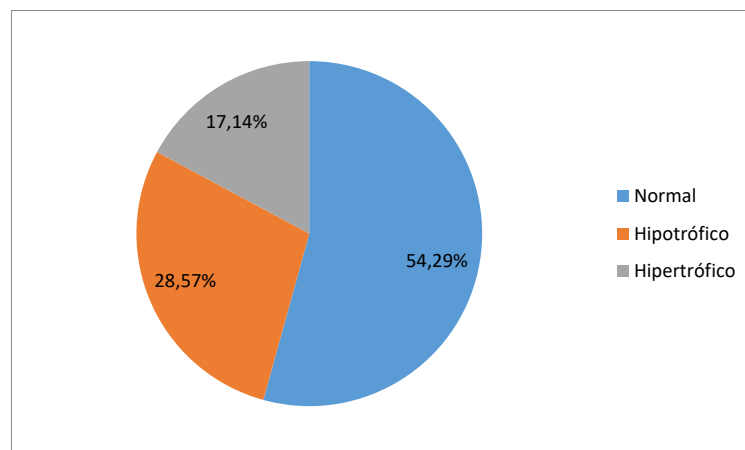


Figura 7. Peso Placentario

Sobre los síntomas presentados por las madres infectadas, se tiene que 60% fueron asintomáticas, 31.43% presentaron síntomas leves, 2.86% síntomas moderados y 5.71% síntomas graves; de los síntomas leves se presentaron cefalea en todos los casos, 1 caso de cefalea y fiebre y 1 caso de cefalea y polipnea; los síntomas en el caso moderado fueron polipnea y tos y en la madre con síntomas graves presentó polipnea y dificultad respiratoria.

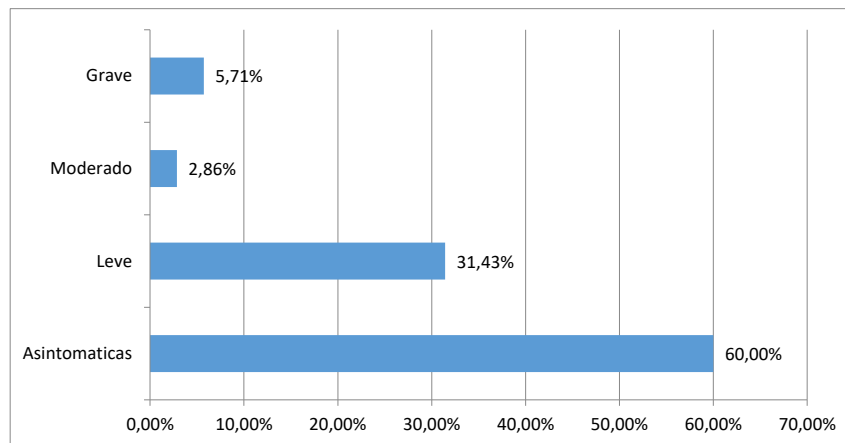


Figura 8. Manifestaciones de la enfermedad

Sobre las morbilidades de la madres, se tiene que en general estaban sanas, ya que muy pocas presentaban otras patologías, el porcentaje más alto se presenta en la obesidad (25,7%).

Tabla 3. Morbilidades de las madres infectadas

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Diabetes	4	11,4
Obesidad	9	25,7
Hipertensión Arterial	4	11,4
Otros		
Anemia	3	8,6
Hipotiroidismo	2	5,7

n = 35

Sobre el tipo de parto realizado se tiene que el 82,9% fue realizado por cesárea y 17,1% fue parto vaginal; con respecto a las complicaciones médicas, en el 65,7% de los casos no se presentaron complicaciones y de las complicaciones que se presentaron destacan la lesión renal, fibrilación auricular y hemorragia digestiva.

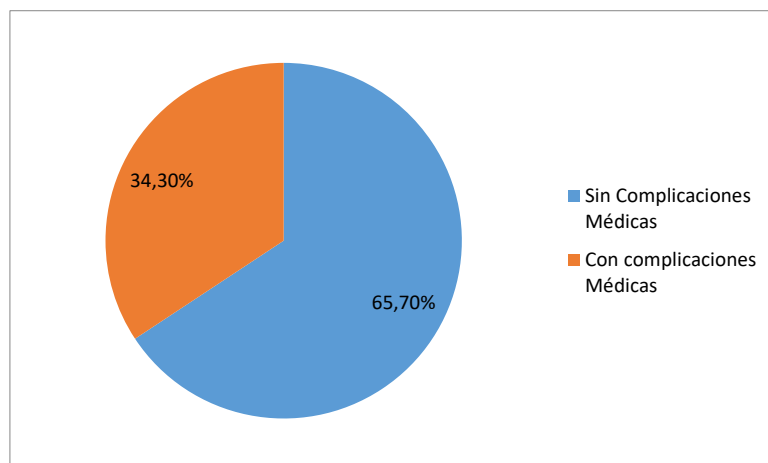


Figura 9. Complicaciones Médicas

En cuanto a las complicaciones obstétricas, sólo una paciente no presentó complicaciones, de las complicaciones que se presentaron, la preeclampsia con datos de severidad se presentó en el 62,9% de los casos, seguida de la preeclampsia sin datos de severidad 17,1%, el resto de las complicaciones se presentaron en el 2,9% de los casos (placenta previas, desgarre perineal, hemorragia obstétrica, arritmia cardíaca, feto pélvico).

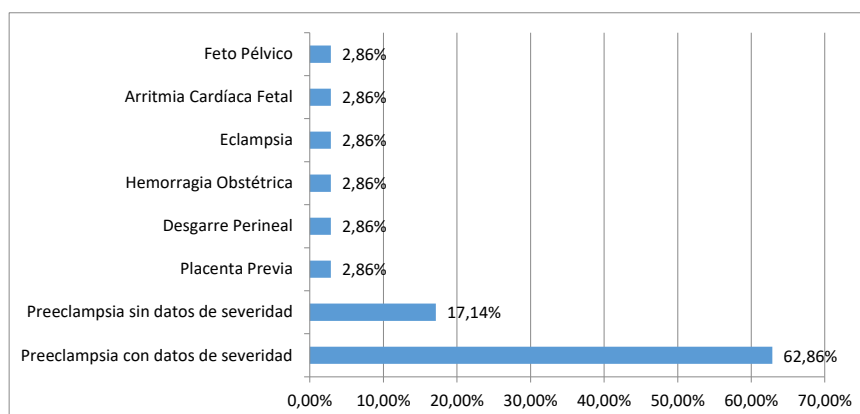


Figura 10. Complicaciones Obstétricas

Sobre los recién nacidos se tiene que el 94.59% nacieron vivos, 48.57% fueron hombres y 51.42% fueron mujeres; se presentaron dos casos de gemelos y en el 94.29% de los casos, el peso fue superior a 1000 gramos.

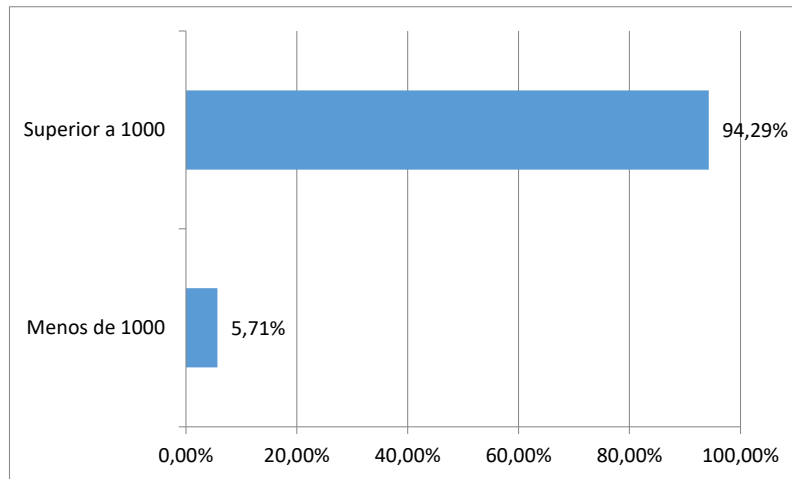


Figura 11. Peso del Recién Nacido

Con relación al valor APGAR, el valor medio al minuto fue de 6.76 con una desviación típica de 2.79 y la mediana fue de 8; al realizar la prueba después de 5 minutos, el valor medio fue de 7.91 presentándose un incremento del 17% y la mediana subió un punto (de 8 a 9); tomando en cuenta la frecuencia de los datos, al hacer la valoración al minuto, el 79.98% mostraron valores normales (de 7 en adelante) y 11.42% mostraron valores críticos (0 – 2); luego de 5 minutos, se incrementó el porcentaje de recién nacidos con valoraciones normales (88.55%) y los que estaban en estado crítico tuvieron una leve mejoría.

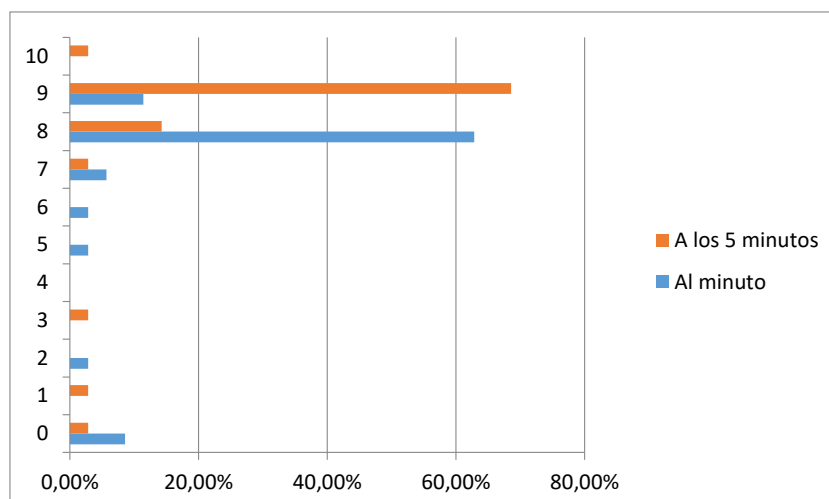
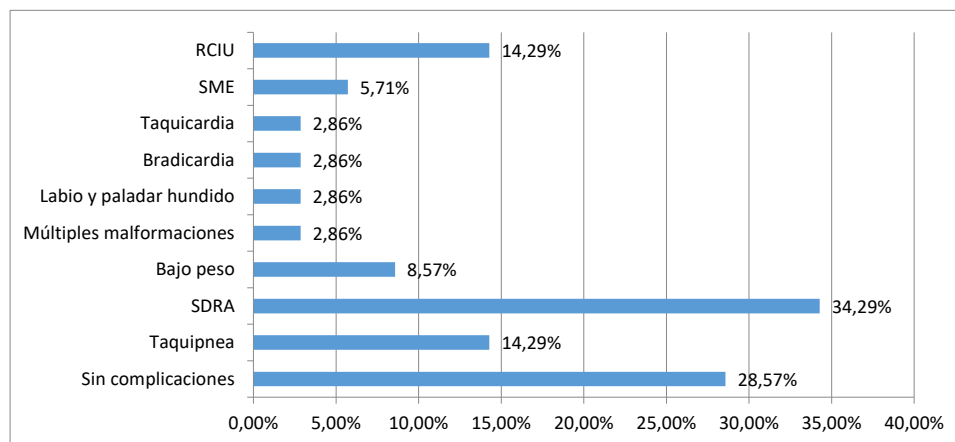


Figura 12. Valores de APGAR

Los resultados de APGAR son ratificados con los casos de reanimación ya que sólo recibieron reanimación el 5.71% de los recién nacidos y requirieron hospitalización el 45.71% de los recién nacidos; en el caso de las complicaciones neonatales, 28.57% de los recién nacidos no presentaron complicaciones y de las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron el síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA] (34.28%), taquipnea transitoria del recién nacido (14.29%), RCIU (14.29%) y bajo peso (8.57%).

Figura 13. Complicaciones Neonatales



A los recién nacidos, les hicieron la prueba PCR al nacer y 24 horas después de nacido, al nacer 31,42% dieron positivo y luego de 24 horas se incrementó a 40%.

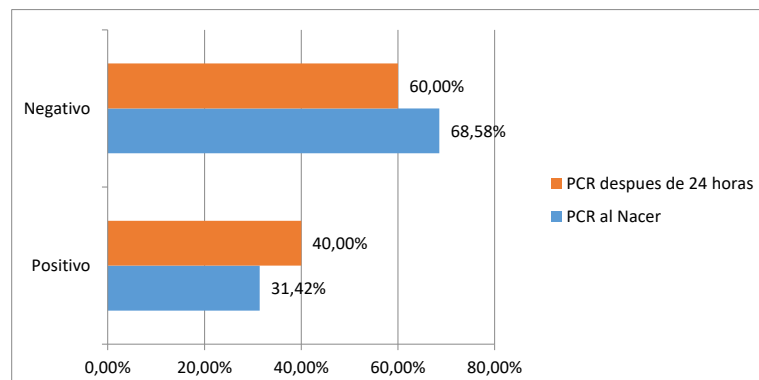


Figura 14. Resultado Prueba PCR en Recién Nacido

DISCUSIÓN

La mayor proporción de las mujeres embarazadas se encontraban en el tercer trimestre de embarazo cuando fueron diagnosticadas de Covid-19, por indicaciones obstétricas en el 82,9% de los casos la conclusión del embarazo fue por cesárea ya que esto permite un parto más rápido y controlado (Dashraath et al. 2020), a diferencia de lo expuesto por la OMS y otras investigaciones donde señalan que no existe contraindicación para parto vaginal y que se deben tener en cuenta la decisión de la madre y aplicar cesárea cuando esté justificada médicamente (Dashraath et al. 2020; OMS 2020; Chen et al. 2020).

En el estudio de Solís-García et al. (2020), se centraron en las afectaciones que podría tener el recién nacido, las características epidemiológicas y clínicas de la madre coincide en muchos aspectos con nuestros resultados, la enfermedad preexistente que se observó con mayor frecuencia fue la obesidad, la infección se detectó en el tercer trimestre de embarazo, el 48% de las madres fueron asintomáticas, en cuanto al tipo de parto si hubo diferencias ya en nuestro caso el mayor porcentaje fueron cesáreas (82,9%) en cambio en este estudio el parto vaginal se dio en el 52% de los casos; en cuanto a los datos de los recién nacidos, la mediana del peso al nacer fue de 3000 grs y en nuestro caso el 94% fue superior a 1000 gr; el valor APGAR fue superior a nuestro estudio y las complicaciones que se presentaron en mayor proporción fueron nacimiento prematuro (52,6%), dificultad respiratoria (26,3%), e ictericia (10,5%).

Un estudio que guarda relación con el nuestro es el realizado por Gulersen et al. (2020), que tuvo como objetivo determinar si se produce algún cambio histopatológico placentario significativo después del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo y si estos cambios se correlacionan con la presencia o ausencia de síntomas típicamente relacionados con la infección.

En este estudio se examinaron entre 5 y 12 secciones microscópicas por placenta, 2 del cordón umbilical, 1 de las membranas libres y 2 del disco placentario (superficie fetal y materna); al observarse lesiones se obtuvieron muestras de esas lesiones y como características histopatológicas que tomaron en cuenta fueron: presencia o ausencia de mala perfusión vascular materna (maduración acelerada de las vellosidades,

vasculopatía decidual, hipoplasia vellosa distal, infarto excesivo y hemorragia antigua en las membranas); también se evaluaron la presencia o ausencia de “corioamnionitis, vasculitis umbilical, vellosidades, trombos intervillosos, malperfusión vascular fetal, aumento de la fibrina perivilar, maduración vellositaria retrasada, trombo retroplacentario, corangiosis y tinción de meconio” (p.2), la lesiones se clasificaron en leves, moderadas y graves.

Como resultados se tiene que no se presentaron cambios histopatológicos placentarios significativos después del diagnóstico de infección por Covid-19 durante el tercer trimestre del embarazo, tampoco se consiguió diferencia al comparar las placentas de los pacientes después del diagnóstico de infección con o sin la presencia de síntomas típicamente relacionados con la infección.

En cambio, en el estudio de Shanes et al. (2020), en el que se describieron los hallazgos histopatológicos en placentas de 15 mujeres con infección por Covid-19 con semana de gestación entre la 34 y 40 semana y se compararon con un grupo de control histórico; en esta investigación las placentas de mujeres infectadas presentaron una mayor incidencia arteriopatía decidual, maduración vellositaria retrasada, corangiosis y trombos intervillosos; en el caso de la vasculopatía decidual, no se observó en ningún caso.

El estudio realizado por Wong et al. (2021), que tuvo como objetivo identificar los efectos del Covid-19 en la placenta y en el embarazo a través de una revisión sistemática, consiguieron que las características histopatológicas que se presentaron con más frecuencia fueron: Mala perfusión vascular materna del lecho placentario (37,8%), dentro de este grupo, las que se presentaron con mayor frecuencia fueron el infarto (35,1%) y aumento de la deposición de fibrina (43,2%), seguido en menor proporción de vasculopatía decidual (8,1%).

Otras fueron la malperfusión vascular fetal (9,2%) y entre las afecciones relacionadas se tienen corangiosis (33,3%), cariorrexis (33,3%) y trombosis vascular fetal (11,1%); las patologías inflamatorias crónicas se presentaron en el 34,7% de los casos incluyendo: vellosidades linfocitocíticas (14,7%), intervillositis histiocítica crónica (29,4%), deciduitis crónica (5,8%), corionitis aguda (14,7%) y corioamnionitis (35,3%).

Lira-Lucio et al. (2020), realizaron un estudio al igual que el nuestro en mujeres diagnosticada por Covid-19 en México, se diferencia del nuestro en que incluyeron en el estudio mujeres sanas; sus resultados coinciden en algunos con los nuestros como el caso de las enfermedades preexistente con más frecuencia es la obesidad, las manifestaciones de severidad tuvieron pequeñas diferencias en los síntomas leves y graves; otro resultado que arrojó la investigación es que la mujeres embarazadas presentaron más complicaciones que las que no estaban embarazadas.

Una revisión sistemática sobre evidencias de patologías en la placenta fue el realizado por Megan et al. (2020), este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión estructurada sobre investigaciones del embarazo en mujeres con COVID-19 y los hallazgos placentarios, para evaluar la transmisión vertical y los cambios en la morfología placentaria en mujeres; se revisaron en total 50 estudios y entre los resultados se tienen:

- ❖ El momento de la infección en relación con el parto varió ampliamente; unos casos se diagnosticaron al momento del parto (Mulvey et al. 2020), entre dos semanas y un mes antes del parto (Shanes et al. 2020; Dong et al. 2020; Chen et al. 2020) y en el tercer trimestre del parto (Shanes et al. 2020), algunas pacientes fueron admitidas sin establecer el momento de la infección (Baergen et al. 2020) y otras fueron diagnosticadas después del parto (Chen et al. 2020; Wang et al. 2020).
- ❖ No hubo evidencia de transmisión vertical a través de la placenta.
- ❖ La hipoxia inducida por la infección materna por virus SARS-CoV-2 puede conducir a una mala perfusión vascular materna.
- ❖ Se observaron características de mala perfusión vascular fetal en el 35,3% de los casos.
- ❖ Se reportaron varios grados de deposición de fibrina dentro y alrededor de las vellosidades.

En el estudio de Debelenko et al. (2021), se hicieron comparaciones entre la histopatología placentaria junto con los antecedentes prenatales e intraparto en cohortes de mujeres que dieron positivo y negativo para el Covid-19 en el momento del

parto; al igual que en nuestro estudio, la información clínica se extrajo de los registros médicos de las mujeres que dieron positivo al Covid-19 al realizarles las pruebas de rutina con hisopo nasofaríngeo basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) al momento de la admisión para el trabajo de parto y el parto; en este estudio la patología vascular placentaria observada se asocia en gran medida con afecciones maternas y fetales preexistentes, sin mayores tasas de arteriopatía decidual o lesiones vasooclusivas fetales en mujeres infectadas en comparación con mujeres no infectadas, el Covid-19 puede identificar en el tejido placentario en los que las partículas virales transportadas por los macrófagos maternos se adhieren al trofoblasto vellosos y lo destruyen, causando intervillositis aguda y crónica, similar a algunas otras infecciones placentarias.

En el estudio de Gao et al. (2021), se analizaron las características clínicas de las mujeres embarazadas infectadas con Covid-19 y los recién nacidos, y especificar los cambios patológicos placentarios mediante observaciones histológicas y detección inmunohistoquímica de células inflamatorias, también se quiso determinar la aparición de infección de placentas por Covid-19 mediante hibridación in situ por fluorescencia (FISH).

No hubo cambios patológicos inflamatorios específicos que sugirieran la invasión de la placenta por el Covid-19 cuando se realizó la observación microscópica, la detección del ARN del Covid-19 en tejidos placentarios y la detección por RT-PCR en todos los casos fueron negativos; no hubo evidencia definitiva que apuntara a la transmisión vertical materno-fetal en mujeres embarazadas con COVID-19 al final del embarazo; los estudios existentes de patología placentaria relacionados con la infección placentaria por Covid-19 aparece una intervillositis histiocítica crónica significativa, y la característica se ha considerado un factor de riesgo de infección placentaria por COVID-19 y transmisión de madre a hijo, el análisis FISH mejoró aún más la evidencia de que ningún virus infectó directamente la placenta, lo que fue similar a los resultados de estudios limitados previos.

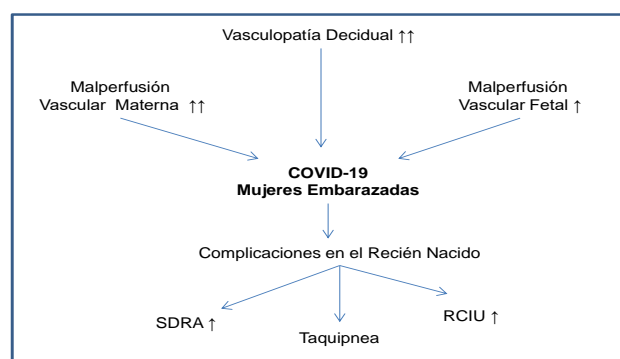
CONCLUSIONES

En el estudio se evaluaron 35 placentas de madres contagiadas con Covid-19, la edad media materna fue de 28,9 años, al diagnosticarse la enfermedad el 64% de las madres se encontraban en el tercer trimestre de gestación; al realizar el estudio histopatológico de la placenta, prevalecieron la malperfusión vascular materna (80,0%), la vasculopatía decidual (71,4%) y la malperfusión vascular fetal (22,9%).

En cuanto al peso placentario, el 54,29% tuvo peso normal, 28,57% fue hipotrófico y el 17,14% presentó peso hipertrófico; 60% fueron asintomáticas, 31,43% presentaron síntomas leves, 2,86% síntomas moderados y 5,71% síntomas graves; los síntomas presentados fueron cefalea, fiebre, polipnea, tos y dificultad respiratoria; sobre las morbilidades de las madres, la patología que presentó mayor valoración fue la obesidad (25,7%); las complicaciones obstétricas que se observaron fueron: preeclampsia con datos de severidad, preeclampsia sin datos de severidad, placenta previas, desgarre perineal, hemorragia obstétrica, arritmia cardíaca y feto pélvico.

Sobre los recién nacidos se tiene que el 94,59% nacieron vivos, 48,57% fueron hombres y 51,42% fueron mujeres; se presentaron dos casos de gemelos y en el 94,29% de los casos, el peso fue superior a 1000 gramos; en cuanto al valor APGAR, la mediana al minuto fue de 8 y después de 5 minutos fue de 9, requirieron hospitalización el 45,71% de los recién nacidos; en el caso de las complicaciones neonatales, las que se presentaron con mayor frecuencia fueron el síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA] (34,28%), taquipnea transitoria del recién nacido (14,29%), RCIU (14,29%) y bajo peso (8,57%).

Resumiendo se tiene:



Se sugieren investigaciones para un mayor conocimiento de la epidemiología, la fisiopatología y las afecciones maternas y del recién nacido.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	1	2	3	4	5	6
Definición de la temática a abordar	Noviembre 2020					
Establecimiento de los objetivos del Proyecto	Noviembre 2020					
Revisión bibliográfica (fuentes primarias y secundarias)	Noviembre Diciembre 2020	Enero 2021				
Redacción del marco teórico		Febrero Marzo 2021				
Elaboración de la planilla de asentamiento de los datos			Mayo 2021			
Revisión de la base de datos de los estudios histopatológicos				Nov 2020 – May 2021		
Análisis de los resultados					Mayo 2021	Junio 2021
Elaboración de conclusiones						Junio 2021
Correcciones del informe						Junio 2021
Redacción del informe final						Junio 2021

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., Debenham, L., Llavall, A. C., Dixit, A., Zhou, D., Balaji, R., Lee, S. I., Qiu, X., Yuan, M., Coomar, D., van Wely, M., van Leeuwen, E., Kostova, E., Kunst, H., Khalil, A., Tiberi S, Brizuela V, Broutet N, Kara E, Kim CR, Thorson A, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratinam S. for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ(Clinicalresearched.)*,370,m3320.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459193/pdf/bmj.m3320.pdf>
- Baergen, R. N., & Heller, D. S. (2020). Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 23(3), 177–180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252218/pdf/10.1177_1093526620925569.pdf
- Baud, D., Greub, G., Favre, G., Gengler, C., Jaton, K., Dubruc, E., & Pomar, L. (2020). Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*,323(21),2198–2200.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193526/?report=printable>
- Bhatia, P., & Bhatia, K. (2000). Pregnancy and the lungs. *Postgraduate medical journal*, 76(901),683–689.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1741787/pdf/v076p00683.pdf>
- Blair EM & Nelson KB. (2015). Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 212:520.e1–7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448521/>
- Bloise, E., Zhang, J., Nakpu, J., Hamada, H., Dunk, C. E., Li, S., Imperio, G. E., Nadeem, L., Kibschull, M., Lye, P., Matthews, S. G., & Lye, S. J. (2021). Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-

converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(3),298.e1–298.e8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445125/pdf/main.pdf>

Bonafè, M., Prattichizzo, F., Giuliani, A., Storci, G., Sabbatinelli, J., & Olivieri, F. (2020). Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. *Cytokine & growth factor reviews*, 53, 33–37.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252014/pdf/main.pdf>

Breslin, N., Baptiste, C., Miller, R., Fuchs, K., Goffman, D., Gyamfi-Bannerman, C., & D'Alton, M. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 2(2), 100111.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271091/pdf/main.pdf>

Chau V, Brant R, Poskitt KJ, TamEW, Synnes A,Miller SP. (2012) Postnatal infection is associated with widespread abnormalities of brain development in premature newborns.*Pediatr.Res.*;71(3):274–279.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940469/pdf/nihms4005.pdf>

Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, Fan S, Feng L, Gao Y, He F, He J, Hu Y, Jiang Y, Li Y, Li J, Li X, Li X, Lin K, Liu C, Liu J, Liu X, Pan X, Pang Q, Pu M, Qi H, Shi C, Sun Y, Sun J, Wang X, Wang Y, Wang Z, Wang Z, Wang C, Wu S, Xin H, Yan J, Zhao Y, Zheng J, Zhou Y, Zou L, Zeng Y, Zhang Y, Guan X. (2020). Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.*; 150(1):136.

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.13146>

Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, Nie X, Huang BX. (2020). Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.*; 49(5):418-423.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114744/>

- Comité Internacional de Taxonomía de Virus (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol*;5(4):536–544.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095448/pdf/41564_2020_Article_695.pdf
- Dashraath, P., Wong, J., Lim, M., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C., & Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(6),521–531.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270569/pdf/main.pdf>
- Debelenko, L., Katsyv, I., Chong, A. M., Peruyero, L., Szabolcs, M., & Uhlemann, A. C. (2021). Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus2. *Human pathology*,109,69–79.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7733682/pdf/main.pdf>
- De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, Zimmermann LJ, Kneyber MCJ, Tissieres P, Brierley J, Conti G, Pillow JJ, Rimensberger PC. (2017). The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med.*;5(8):657-666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687343/>
- Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & Yang, J. (2020). Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*,323(18),1846–1848.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7099527/?report=printable>
- Fehr, A. R., Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annual review of medicine*,68,387–399.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353356/pdf/nihms850012.pdf>
- Gao, Likun & Ren, Jiakai & Xu, Li & Ke, Xiaokang & Xiong, Lin & Tian, Xiaoli & Fan, Cuifang & Yan, Honglin & Yuan, Jingping. (2021). Placental pathology of the third

trimester pregnant women from COVID-19. *Diagnostic Pathology*. *Diagnostic Pathology*; 16(1). https://www.researchgate.net/journal/Diagnostic-Pathology-1746-1596/publication/348477892_Placental_pathology_of_the_third_trimester_pregnant_women_from_COVID-19/links/60012e5c45851553a0450876/Placental-pathology-of-the-third-trimester-pregnant-women-from-COVID-19.pdf

Gobierno de México (2020). *Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida*. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/Lineamientos_Prevencion_COVID19_Embarazos_V2.pdf

Gude NM, Roberts CT, Kalionis B & King RG. (2004). Growth and function of the normal human placenta. *ThrombRes.*;114(5-6):397-407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15507270/>

Gulersen, M., Prasannan, L., Tam Tam, H., Metz, C. N., Rochelson, B., Meirowitz, N., Shan, W., Edelman, M., & Millington, K. A. (2020). Histopathologic evaluation of placentas after diagnosis of maternal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 2(4), 100211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428686/pdf/main.pdf>

Herrera PJC, Montero FJ, y Campos SS. (2020). COVID-19 y embarazo: revisión de la bibliografía actual. *Revista Médica Sinergia*;5(09):1-15. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/492/994>

Kayem, G., Lecarpentier, E., Deruelle, P., Bretelle, F., Azria, E., Blanc, J., Bohec, C., Bornes, M., Ceccaldi, P. F., Chalet, Y., Chauleur, C., Cordier, A. G., Desbrière, R., Doret, M., Dreyfus, M., Driessen, M., Fermat, M., Gallot, D., Garabédian, C., Huissoud, C., & Schmitz, T. (2020). A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 49(7),101826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270811/pdf/main.pdf>

Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S,

Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ (2016). Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.*; 140(7):698–713.

https://meridian.allenpress.com/aplm/article-pdf/140/7/698/1619409/arpa_2015-0225-cc.pdf

Knight, M., Bunch, K., Vousden, N., Morris, E., Simpson, N., Gale, C., O'Brien, P., Quigley, M., Brocklehurst, P., Kurinczuk, J. J., & UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group (2020). Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*,369,m2107.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277610/?report=printable>

Lee, J. K., Oh, S. J., Park, H., & Shin, O. S. (2019). Recent Updates on Research Models and Tools to Study Virus-Host Interactions at the Placenta. *Viruses*,12(1),5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020004/pdf/viruses-12-00005.pdf>

Lira-Lucio JA, Roldán-Rodríguez E, Ochoa-Millán JG, Hernández-Escobar L, Padilla-Rivera CI, y Ochoa-Gaitán G. (2020). Factores asociados a mal pronóstico en embarazadas con diagnóstico de SARS-CoV-2. *Ginecol ObstetMex.*;88(7):450-457. <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2020/gom207e.pdf>

Liu, Y., Chen, H., Tang, K., & Guo, Y. (2020). Withdrawn: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *The Journal of infection*, S0163-4453(20)30109-2. Advance online publication. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7133645/pdf/main.pdf>

Lokken, E. M., Walker, C. L., Delaney, S., Kachikis, A., Kretzer, N. M., Erickson, A., Resnick, R., Vanderhoeven, J., Hwang, J. K., Barnhart, N., Rah, J., McCartney, S. A., Ma, K. K., Huebner, E. M., Thomas, C., Sheng, J. S., Paek, B. W., Retzlaff, K., Kline, C. R., Munson, J., ... Adams Waldorf, K. M. (2020). Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

infection in Washington State. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(6),911.e1–911.e14.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7234933/pdf/main.pdf>

Morgan-Ortiz F., Morgan-Ruiz F., Quevedo-Castro E., Gutierrez-Jimenez G. y Báez-Barraza J. (2015). Anatomía y fisiología de la placenta y líquido amniótico. *RevMedUAS*;5(4):156-164.

<http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/pdf/v5/n4/amniotico.pdf>

Mouillet, J. F., Ouyang, Y., Bayer, A., Coyne, C. B., & Sadovsky, Y. (2014). The role of trophoblastic microRNAs in placental viral infection. *The International journal of developmental biology*, 58(2-4), 281–289.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4377297/pdf/nihms670811.pdf>

Mulvey, J. J., Magro, C. M., Ma, L. X., Nuovo, G. J., & Baergen, R. N. (2020). Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients.

Annals of diagnostic pathology, 46, 151530.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182529/pdf/main.pdf>

Napoli C., Tritto I., Benincasa G., Mansueto G. & Ambrosio G. (2020). Cardiovascular involvement during COVID-19 and clinical implications in elderly patients. A review. *Ann Med Surg (Lond)*; 57:236–243.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7403130/pdf/main.pdf>

Organización de las Naciones Unidas [ONU] (2020). *Cronología de la pandemia del coronavirus y la actuación de la Organización Mundial de la Salud*. Noticias ONU.

<https://news.un.org/es/story/2020/04/1472862>

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*.

<https://covid19.who.int/>

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2020). Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331660/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-spa.pdf>

- Patel, V. B., Zhong, J. C., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2016). Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circulation research*, 118(8),1313–1326.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939482/pdf/nihms771701.pdf>
- Redline RW. (2015). Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.*; 213(4 suppl):S21–S28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428500/>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T Sah R & Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.*; 34:101623.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/pdf/main.pdf>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/pdf/main.pdf>
- Secretaría de Salud (2021). *Informe epidemiológico semanal de embarazadas y puérperas estudiadas, ante sospecha de covid-19, Semana epidemiológica 19 de 2021.*
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/638378/19-Boletin-Sem19_EmbaPuerp_.pdf
- Sentilhes, L., De Marcillac, F., Jouffrieau, C., Kuhn, P., Thuet, V., Hansmann, Y., Ruch, Y., Fafi-Kremer, S., & Deruelle, P. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(6), 914.e1–914.e15.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294260/pdf/main.pdf>

- Shanes ED, Mithal LB, Otero S., Azad HA, Miller ES, & Goldstein JA. (2020). Placental Pathology in COVID-19. *Amy J Clin Pathol.*;154:23–32.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279066/pdf/aqaa089.pdf>
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group (2010). Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*;303(15):1517-25.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5823273/pdf/nihms927734.pdf>
- Statista (2021b). *Número de personas fallecidas a consecuencia del coronavirus a nivel mundial a fecha de 23 de mayo de 2021, por continente.*
<https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/>
- Usta IM, Zoorob D, Abu-Musa A, Naassan G, Nassar AH. (2008). Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta ObstetGynecolScand.*;87(2):178-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18231885/>
- Wang, S., Guo, L., Chen, L., Liu, W., Cao, Y., Zhang, J., & Feng, L. (2020). A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 853–857.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108144/pdf/ciaa225.pdf>
- Wong, Y. P., Khong, T. Y., & Tan, G. C. (2021). The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far?. *Diagnostics* (Basel, Switzerland),11(1),94.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827584/pdf/diagnostics-11-00094.pdf>
- Woods L, Perez-Garcia V & Hemberger M (2018) Regulation of Placental Development and Its Impact on Fetal Growth—New Insights From Mouse Models. *Front.Endocrinol.*9:570.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00570/full>

Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, Aveni K, Yazdy MM, Harvey E, Longcore ND, Barton J, Fussman C, Siebman S, Lush M, Patrick PH, Halai UA, Valencia-Prado M, Orkis L, Sowunmi S, Schlosser L, Khuwaja S, Read JS, Hall AJ, Meaney-Delman D, Ellington SR, Gilboa SM, Tong VT & CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team; COVID-19 Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team [PILOT] (2020). Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*; 69(44):1635-1640.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643898/pdf/mm6944e2.pdf>

Zaim, S., Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., & Harky, A. (2020). COVID-19 and Multiorgan Response. *Current problems in cardiology*, 45(8), 100618.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187881/pdf/main.pdf>

Zhao, X., Jiang, Y., Zhao, Y., Xi, H., Liu, C., Qu, F., & Feng, X. (2020). Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 39(7), 1209–1220.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/pdf/10096_2020_Article_3897.pdf

Zhang P. (2018). Decidual Vasculopathy in Preeclampsia and Spiral Artery Remodeling Revisited: Shallow Invasion versus Failure of Involution. *AJP reports*, 8(4), e241–e246.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6202578/pdf/10-1055-s-0038-1675348.pdf>

Zhong, N. S., Zheng, B. J., Li, Y. M., Poon, Xie, Z. H., Chan, K. H., Li, P. H., Tan, S. Y., Chang, Q., Xie, J. P., Liu, X. Q., Xu, J., Li, D. X., Yuen, K. Y., Peiris, & Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*, 362(9393), 1353–1358.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112415/pdf/main.pdf>