

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS PLACENTAS DE MUJERES CON  
DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DESDE EL 1° DE  
ABRIL DEL 2020 HASTA EL 1° DE MAYO DEL 2021**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:  
ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. CAROLINA QUEZADA NÚÑEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. ANA LIRIO RAMÍREZ ÁVILA

Medico adscrito al servicio de Anatomía patológica

CIUDAD DE MÉXICO 2021





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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

Dra. Erika Gómez Zamora  
Subdirectora de Enseñanza  
Hospital Juárez de México

Dr. Erik Efraín Sosa Duran  
Jefe de posgrado

Dr. Rafael Peñavera Hernández  
Profesor titular del curso de posgrado

Dra. Ana Lirio Ramírez Ávila  
Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica  
Hospital Juárez de México

## Agradecimientos

La elaboración de esta tesis representa la culminación de un largo proceso de formación cuya parte más fascinante, irónicamente, resulto ser la más corta, refiriéndome por supuesto a la residencia médica. Siempre he dicho que Dios me quiere mucho porque invariablemente me coloca en lugar indicado y en el momento justo; la elección de la especialidad en un tiempo distinto al que tenía planeado y además en la sede correcta no fue la excepción; por ello quiero agradecerle infinitamente mi existencia en esta vida y las oportunidades que me ha regalado.

A mis padres sin cuyo apoyo e impulso no hubiese sido posible siquiera iniciar. A mi mamá por confiar en mi potencial desde que fui una niña, por acompañarme desde mi primera letra hasta que recibí mi carta de aceptación al posgrado con mil invaluable palabras de aliento; pero sobretodo porque no dudo en invertir su tiempo en mí para que pudiera cumplir el objetivo, inclusive cuando siendo madre necesite su apoyo para cuidar a bello hijo. A mi padre que siempre fue un ejemplo de entereza, disciplina y entrega; que jamás se dio por vencido y ante las situaciones más difíciles no dudo en anteponer mis necesidades y las de mis hermanos para que saliéramos adelante. A mi hermano porque siempre ha creído en mí; nunca olvidare su apoyo moral el día que presente el Examen Nacional para aspirantes a la Residencia Médica; de alguna manera supo que me aceptarían y así fue.

A mi esposo que llevo a mi vida para enriquecerla y amarme de manera incondicional; apoyando sin titubear cada paso de mi desarrollo profesional, aunque eso implicara mayor carga de trabajo en su rutina diaria, así como ser objeto de todos los cambios emocionales que experimente en el inicio de esta etapa siendo mi sostén en todos los sentidos, realmente hubiera sido el triple de complicado por no decir imposible sin su apoyo. Le agradezco y le profeso mi amor infinito; así como mi creciente admiración por ser un padre y esposo, amoroso y dedicado. Siempre me sentiré conmovida por esos pequeños detalles al dejarme un café cargado o acompañarme en las largas noches de estudio.

A mi pequeño hijo Samuel que con su corta edad me lleno siempre de motivación y alegría; porque cada vez que lo extrañaba me decía: "Mami, no me extrañes, concéntrate, yo no me voy a ir del planeta la tierra". Por los incomparables gritos de júbilo cuando llegaba tarde a casa. Por su inmensa comprensión que en sus dulces palabras manifestaba diciendo: "Mami no te preocupes, descansa, yo sé que estás muy cansada". Quiero decirle que es mi principal motivación para superarme día con día y que es sin dudarle el amor de mi vida.

A mis profesores que con gigantesca paciencia me mostraron el camino de la patología siempre con el mismo entusiasmo y enorme disposición. Las revisiones de cada rotación fueron estimulantes y cada una contribuyo poco a poco a desenmarañar lo que parecía un acertijo.

Quiero extender un particular agradecimiento a la Dra. Teresa C. Cuesta Mejía que además de ser excelente patóloga e increíble profesora, encontró la manera de alentarme cuando más lo necesite impulsándome a concluir el proceso que en ese momento concebía imposible y que de no haber sido por su intervención hubiese dejado inconcluso.

Y por supuesto un agradecimiento muy especial a la Dra. Ana Lirio Ramírez Ávila también experta patóloga y docente; por aceptar trabajar conmigo en este proyecto a pesar de no ser una de sus alumnas más destacadas. Por el compromiso desinteresado que día con día tiene con nosotros para ayudarnos a que nuestra formación sea lo más integra posible. Por comprometerse de verdad en el proceso de elaboración de ésta tesis; ya que sin su enorme contribución no hubiese sido posible. Y porque además me regalo de su tiempo para escucharme más allá de las cuestiones académicas; por ello con enorme cariño le doy las gracias por todo lo que me enseñó en más de un sentido.

No quiero dejar pasar la oportunidad de agradecer el apoyo del Dr. Alejandro Rodríguez que facilitó lo que técnicamente parecía ser un tope en el camino, infinitas gracias por la confianza.

Y, por último, pero no menos importante le dedico estas palabras a mi amiguita: la Maestra. Ana Valera Palacio Ávila que sin darse cuenta me enseñó a tener perspectiva en esta vida en la que no hay absolutos. Gracias por regalarme desinteresadamente lo mejor de tu persona, por escucharme, por alentarme, por creer en mí y cantar conmigo en tiempos de alegría y de tristeza. A resumidas cuentas gracias permitirme experimentar la amistad de esta forma. Fue una verdadera fortuna coincidir contigo en este arduo proceso, sabes bien que hiciste la diferencia, te quiero muchísimo y te deseo el mejor de los éxitos.

# INDICE

1.-Marco teórico:	
A. Introducción	<a href="#"><u>6</u></a>
B. Covid-19 y embarazo	<a href="#"><u>8</u></a>
C. Características de las placentas y su estudio anatomopatológico	<a href="#"><u>10</u></a>
D. Consenso de Ámsterdam de la patología placentaria	<a href="#"><u>15</u></a>
2.-Justificación	<a href="#"><u>19</u></a>
3.-Pregunta de investigación	<a href="#"><u>19</u></a>
4.-Hipótesis	<a href="#"><u>19</u></a>
5.-Objetivos	<a href="#"><u>20</u></a>
6.Metodología	<a href="#"><u>23</u></a>
7.-Técnica e instrumentos para la recolección de la información	<a href="#"><u>24</u></a>
8.-Resultados	<a href="#"><u>25</u></a>
9.-Discusión	<a href="#"><u>31</u></a>
10.-Conclusiones	<a href="#"><u>32</u></a>
11.-Recursos	<a href="#"><u>33</u></a>
12.-Consideraciones éticas	<a href="#"><u>33</u></a>
13.-Aspectos de bioseguridad	<a href="#"><u>33</u></a>
14.-Cronograma de actividades	<a href="#"><u>34</u></a>
15.-Referencias	<a href="#"><u>35</u></a>
16.-Anexos	<a href="#"><u>37</u></a>

## 1.-MARCO TEÓRICO:

### A. INTRODUCCIÓN

- **Identificación del SARS-Cov-2 y Covid-19:**

Actualmente, y desde principios del año 2020, nos encontramos en una pandemia causada por un agente biológico de reciente descripción, un coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado SARS-CoV-2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que genera la enfermedad llamada COVID-19, (del inglés *coronavirus disease-2019*).<sup>1</sup> La aparición de los casos de neumonía en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei de China fue reportada por primera vez el 30 de diciembre de 2019 por la comisión de salud municipal de Wuhan, y se encontró que dichos casos estaban vinculados a un gran mercado de mariscos y animales en esa ciudad. Los centros de control y prevención de enfermedades (CDC, del inglés *center disease control*) notificaron que un nuevo coronavirus (Wuhan CoV), había causado un brote de neumonía.<sup>1,2</sup> Al realizar exámenes filogenéticos en la colección de secuencias de dicho coronavirus, se encontró que el nuevo coronavirus pertenece al género de los betacoronavirus que son virus constituidos por ácido ribonucleico (RNA, del inglés *ribonucleic acid*) que infectan animales salvajes, rebaños y humanos, de modo que se favorece la aparición de brotes y que además no genera sintomatología.<sup>2</sup> El SARS-Cov-2 es un virus monocatenario positivo, y está conformado por cuatro proteínas estructurales: glucoproteína de las puntas de la superficie (spike), proteína de envoltura, proteína de membrana y proteína de la nucleocápside, además de de proteínas no estructurales.<sup>3</sup>

Además, se han hecho modelos estructurales de la proteína S del virus con la finalidad de evaluar la capacidad de interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), concluyendo que tiene una alta afinidad por medio de su dominio de unión al receptor (RBD, del inglés *receiver bind domain*), por lo que el virus representa una amenaza importante para la salud pública. Dado, por la transmisión humana a través de la vía de unión Sprotein-ACE2.<sup>2</sup> Sin embargo, el riesgo de adquirir el virus, ya sea entre especies o de humano a humano es multifactorial determinado por factores como la respuesta inmunitaria del huésped, la replicación viral o la tasa de mutación del virus.<sup>2</sup> El mecanismo de patogenicidad del SARS CoV-2 se lleva a cabo por medio de su entrada al aparato respiratorio donde se replica en el epitelio respiratorio y en las células epiteliales alveolares, genera daño al epitelio de la mucosa bronquial, las células epiteliales alveolares tipo II se desprenden y también proliferan.<sup>3</sup> La proteína S de los coronavirus proporcionan el medio de entrada del virus en las células blanco, este acceso depende de que la proteína S se una a un receptor de la célula y también del cebado de ésta proteína por una proteasa<sup>4,5</sup>. El SARS-CoV productor de la enfermedad llamada SARS, hace uso de la enzima convertidora de angiotensina 2 como receptor y la proteasa 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2, del inglés *transmembrane serine protease 2*), para el cebado de la proteína S.<sup>4,5</sup> La proteasa TMPRSS2 es fundamental para que el SARS-CoV pueda propagarse, esta proteasa se encuentra expresada en células blanco del pulmón y en otros tipos celulares; en el caso de aquellas células TMPRSS2 negativas la proteína S del SARS-CoV utiliza a las proteasas endosómicas de cisteína para su cebado. Por su parte la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 tampoco se limita al pulmón.<sup>4,5</sup> El descubrimiento de que el virus SARS-CoV 2 utiliza también a la enzima convertidora de angiotensina 2 como receptor lleva a la deducción de que este virus llegue a las mismas células que el SARS-CoV.<sup>4</sup>

- **Hallazgos clínicos y diagnóstico de Covid-19:**

Los pacientes con Covid-19, pueden presentar signos y síntomas de infección de vías respiratorias inespecíficos. Los síntomas más comunes son: fiebre, tos, disnea, mialgias, odinofagia, anosmia y en ocasiones puede haber diarrea y dolor abdominal. Algunos pacientes progresan a neumonía y en el peor escenario a falla multiorgánica, con una mortalidad general del 4.6%.

La infección se confirma a través de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR, del inglés *reverse transcripción polymerase in real time*), en la muestra de un raspado nasofaríngeo que se toma con hisopo<sup>1</sup>. El diagnóstico también puede realizarse por una combinación de datos clínicos y la evaluación de una tomografía computarizada de torax.<sup>1</sup>

Inicialmente no se realizaron estudios histopatológicos, ya que la prioridad era tratar a los pacientes y aún no se conocía nada del nuevo virus. Posteriormente, en algunos centros y con todo el equipo de protección se realizaron estudios histopatológicos, principalmente estudios Postmortem, que han permitido conocer mejor como afecta el virus al organismo.

- **Hallazgos anatomopatológicos en pacientes con Covid-19**

En los primeros meses del desarrollo del Covid-19, no se realizaron estudios anatomopatológicos, ya que se desconocía como la evolución de la enfermedad y los riesgos para el personal. Conforme fue avanzando el tiempo, se empezaron a realizar autopsias limitadas y parciales y en centros con niveles de seguridad elevados. Los primeros reportes histopatológicos se originaron en China y Europa.

En China, en el Hospital de Nanfang de Guangdong realizaron la autopsia de tres pacientes con Covid-19 en las que encontraron grandes áreas de consolidación del parénquima pulmonar con daño alveolar difuso y formación de membrana hialina. Como causa de muerte principal se documentó fallo respiratorio.<sup>6</sup> En Oklahoma, Estados Unidos, se realizó la autopsia de dos pacientes con diagnóstico de Covid-19 confirmada por PCR. En el primer paciente se encontró daño alveolar difuso en etapa aguda. En el segundo paciente se hallaron focos de bronconeumonía aguda donde los espacios aéreos peribronquiolares estaban infiltrados por neutrófilos e histiocitos.<sup>7</sup>

Actualmente, ya hay descripciones extensas de los hallazgos histopatológicos en diferentes órganos, y estos incluyen:

- Pulmones: daño alveolar difuso, inflamación linfocítica, neumocitos gigantes/hiperplásicos, depósitos de fibrina intraalveolares, formación de exudados y membranas hialinas.
- Riñones: necrosis tubular aguda, daño agudo en túbulos proximales, degeneración vacuolar, fibrosis intersticial, infiltración por macrófagos y linfocitos.
- Hígado: degeneración de los hepatocitos, congestión de los sinusoides hepáticos, fibrosis e inflamación linfocítica en los espacios porta, alteración de la estructura vascular, con organización atípica de los vasos intrahepáticos.
- Piel: inflamación perivascular, nidos de acantólisis suprabasal, queratinocitos disqueratósicos y con degeneración balonoide, necrosis de queratinocitos, depósito de mucina en dermis e hipodermis, y nidos de células de Langerhans.
- Bazo: atrofia de la pulpa blanca, infiltración del parénquima por células plasmáticas y neutrófilos, atrofia de los corpúsculos, fibrosis de los senos, y disminución de los linfocitos.
- Encéfalo: sustancia blanca hemorrágica, daño axonal, infiltración leucocítica.
- Vasos sanguíneos: acúmulos de células inflamatorias, endotelitis
- Tracto gastrointestinal: inflamación linfocítica, edema intersticial, partículas virales en las células glandulares.<sup>9</sup>



## **B. COVID-19 Y EMBARAZO:**

- **Antecedentes de la infección por Coronavirus en el embarazo**

Existen descritas seis especies de coronavirus que emergieron antes del SARS-CoV-2: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV y SARS-CoV. De estos, MERS y SARS son muy similares estructuralmente al SARS-CoV-2 y con ellos se estableció la asociación entre la infección de la madre por coronavirus y ciertas complicaciones como lo son: retraso del crecimiento intrauterino, aborto espontáneo, parto pretérmino; así como muerte materna y neonatal.<sup>1</sup> Dichos datos, pudieran ser un predictor del comportamiento del actual coronavirus; sin embargo, dado que su aparición es reciente el conocimiento actual que se tiene respecto a la influencia de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo y por ende en el recién nacido es limitado.<sup>1</sup> Aunque no existen evidencias que sugieran un posible paso del SARS-CoV-2 desde la madre infectada al líquido amniótico, se sabe que en la superficie de las células placentarias está presente la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, lo que resulta relevante ya que recientemente se ha identificado que dicho receptor vuelve sensibles a las células que lo expresan a adquirir el virus de modo que se genera la posibilidad de que el virus pudiera propagarse por vía transplacentaria junto con ello la hipoxemia grave en la pacientes con la enfermedad daña la barrera placentaria lo cual podría facilitar la infección intrauterina por el virus.<sup>8</sup> La infección por SARS-CoV 2 es un peligro para las gestantes y sus fetos, provocando un parto prematuro, sufrimiento fetal (26,7%, 12/45) y ruptura prematura de membranas fetales.<sup>10</sup>

- **Fisiopatogenia del coronavirus en la placenta**

Como se comentó, la proteína ACE2 se encuentra en varios órganos, entre ellos la placenta. Sin embargo, la relación entre la capacidad infecciosa del virus y la expresión la proteína ACE2 en los órganos no se encuentra aclarada.<sup>2</sup> La enzima convertidora de angiotensina 2 se expresa en la placenta, y su expresión es más alta que la detectada en el pulmón.<sup>10</sup> Se localiza principalmente en el sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, endotelio y músculo liso vascular de las vellosidades primarias y secundarias.<sup>10</sup> Además, podemos encontrarlo en el estroma materno, específicamente en el trofoblasto extraveloso y en las células deciduales.<sup>9</sup> También, se localiza en el endotelio y en el músculo liso de los vasos del cordón umbilical.<sup>10</sup>

En el transcurso de la gestación la angiotensina II, angiotensina I y la enzima convertidora de angiotensina tienen la misión de regular la presión arterial y el desarrollo fetal.<sup>10</sup> En el caso de la angiotensina I y la enzima convertidora de angiotensina tienen la capacidad de funcionar como un regulador en el embarazo temprano de la angiogénesis, apoptosis y crecimiento en el embarazo tardío regulan el flujo uteroplacentario.<sup>10</sup>

Una variedad de infecciones virales en el embarazo genera cambios placentarios específicos, como lo es la villitis linfoplasmocítica con agrandamiento asociado de las vellosidades y el depósito de hemosiderina intravellosa la infección por citomegalovirus, así como intervillositis en el caso de Zika. Como el SARS-CoV-2 es un virus, se puede esperar que induzca inflamación, en particular villitis crónica como la causada directamente por algunas infecciones virales.<sup>10</sup>

La posibilidad de adquirir neumonía viral durante el embarazo es potencialmente mayor, debido a que en el tercer trimestre de la gestación se generan cambios fisiológicos como la elevación diafragmática de hasta 4cm, la disminución de la capacidad residual funcional y el aumento del consumo de oxígeno del 20%. Estas modificaciones generan intolerancia a la hipoxia en la mujer gestante.<sup>12</sup> Aunado a ello, el sistema inmunológico se encuentra relativamente suprimido, lo que conduce a un elevado riesgo de tener resultados adversos<sup>14</sup>.

Como ejemplo de ello tenemos: la epidemia de influenza de 1918 con una mortalidad materna del 30% y la epidemia de influenza asiática de 1957 cuya tasa de mortalidad materna fue del 50%. En el caso del SARS la tasa de mortalidad es del 25%.<sup>1</sup>

Las mujeres embarazadas infectadas por Sars-Cov-2 son susceptibles a neumonías y partos pretérmino antes de las 37 semanas de gestación, y el riesgo de aborto espontáneo en el embarazo temprano puede estar incrementado.<sup>3</sup> La tormenta de citocinas (citocinas proinflamatorias) inducida por SARS-Cov-2 puede poner a las mujeres embarazadas en un mayor riesgo causado por un estado proinflamatorio incrementado el potencial de impactar en el desarrollo cerebral del feto; por lo mismo, incrementando el riesgo de autismo, trastornos mentales o esquizofrenia.<sup>3</sup>

- **Hallazgos histopatológicos en placentas de pacientes con infección por SARS-CoV-2**

En el hospital Maimonides Medical Center se analizó la patología placentaria de 65 mujeres que tuvieron prueba positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 en las que además se realizó inmunohistoquímica de la proteína de nucleocápside del virus a la que ninguna tuvo reacción. Los criterios utilizados para la evaluación se basaron en el consenso de Ámsterdam; comparando los resultados con 85 placentas cuya prueba fue negativa. Encontraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de la histopatología entre estos dos grupos.<sup>13</sup>

En el Hospital Brescia Spedali Civili se realizó el análisis patológico de 15 placentas con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 por RT-PCR en ellas se buscó la expresión de la proteína SARS-CoV-2 encontrando sólo un caso con expresión fuerte.<sup>15</sup> Por su parte la hibridación in situ para ARN del virus SARS-CoV-2 mostró una intensa expresión en las células del sincitiotrofoblasto y en el infiltrado inflamatorio del espacio intervelloso; dicho infiltrado inflamatorio se constituye de monocitos-macrófagos y neutrófilos.<sup>15</sup> Se identificó también hiperplasia de las células de Hofbauer, misma que se verificó por inmunohistoquímica con CD163.<sup>15</sup> Así mismo, en el análisis ultraestructural se detectaron organismos virales compatibles con las características del coronavirus dentro de las células del sincitiotrofoblasto, endotelio de los capilares fetales, fibroblastos, y células mononucleares del feto.<sup>15</sup> Además, las partículas virales se identificaron por medio de microscopía electrónica en las células ya mencionadas, su presencia más notable fue en los monocitos intravasculares fetales.<sup>15</sup>

Gao y colaboradores analizaron de manera retrospectiva 8 casos de embarazadas del tercer trimestre con COVID-19 que tuvieron sintomatología leve. En la evaluación histológica del parénquima placentario de estas pacientes se encontraron células inflamatorias y células de Hofbauer; se identificó un aumento de éstas últimas, sin embargo no hubo cambios inflamatorios específicos que sugirieran invasión del parénquima placentario por SARS-CoV-2.<sup>22</sup> En todos los casos se realizó la detección de ARN del SARS-CoV-2 por FISH en tejidos placentarios y RT-PCR en frotis faríngeos neonatales en todos los casos, siendo negativos, lo que conduce a pensar que en el tercer trimestre de la gestación no hay evidencia de transmisión vertical; sugiriendo que la placenta una poderosa función de barrera.<sup>16</sup> En contraparte en la revisión de Sharps y colaboradores, explicada más adelante, encontraron que en seis de los estudios (embarazadas en el primer y segundo trimestre que fueron positivas para Sars-CoV-2) se encontraron abortos o interrupciones del embarazo. Los hallazgos más comunes en estos casos fueron el depósito de fibrina e infiltrado inflamatorio en localizaciones variables desde membranas corioamnióticas hasta cordón umbilical.<sup>17</sup> Estas características llevan a inferir que tal como sucedía con virus como rubeola o zika, los primeros trimestres representan un periodo de mayor susceptibilidad.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos en esta serie de casos todos tuvieron datos que definen a la Malperfusión Vascular Materna (MVM), como aumento de los nodos sincitiales, infarto placentario, hipoplasia vellosa distal y maduración acelerada de las vellosidades.<sup>16</sup>

En un hospital de Chicago los autores examinaron dieciséis placentas de pacientes con síndrome respiratorio agudo severo en las que el hallazgo más significativo fue el aumento de las características histopatológicas propias de la MVM, cuyo dato más destacable es la arteriopatía decidual que incluye aterosclerosis, necrosis fibrinoide e hipertrofia mural de arteriolas de membrana. Dichos cambios se han asociado clínicamente con oligohidramnios, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y muerte fetal. También se encontró incremento significativo de trombos intervellosos y una mayor incidencia de corangiosis, la cual se asocia con disminución materna de la saturación de oxígeno. Además, se identificó infarto vellosa en varias placentas, reforzando la relevancia de la Malperfusión vascular materna.<sup>11</sup>

En el Hospital Princess Margaret de Hong Kong, se analizaron las placentas de 7 embarazadas con diagnóstico de Sars-CoV. El autor encontró que tres de ellas mostraron depósito incrementado de fibrina subcorial y entre las vellosidades, estos hallazgos se relacionan con un flujo sanguíneo placentario anómalo; dos de las placentas mostraron oclusión de los vasos sanguíneos del tronco vellositario junto con fibrosis extensa<sup>18</sup>

Sharps y colaboradores realizaron una revisión que incluyó 20 estudios en los que informaron los hallazgos histopatológicos de 150 placentas del último trimestre de la gestación encontrando datos de MVM, Malperfusión Vascular Fetal (MVF) y datos de infección en porcentajes variables. Aunque estos datos fueron hallados en placentas con diagnóstico confirmado de COVID-19 la severidad no fue comparada con casos controles. Por otro lado, la mayoría de los estudios no encontraron evidencia de infección viral en el tejido placentario.<sup>14</sup>

### **C. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PLACENTAS Y SU ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO:**

- **Embriología de la placenta y las membranas coriomnióticas:**

La placenta, tiene particularidades que la hacen diferente del resto de los tejidos, es un órgano temporal que dado su origen embriológico se considera fetal, pero, extraembrionario y también posee anexos maternos. Tiene la cualidad de proveer datos indirectos de dos pacientes a través de su estudio anatomopatológico, que, de realizarse de manera sistemática, amplia y objetiva puede proporcionar datos para la atención médica de la madre y del neonato.<sup>19,20</sup> Por lo mismo, es importante tener conocimiento de las características anatómicas e histológicas normales que nos darán la pauta para el entendimiento de su patología.

El desarrollo de la placenta comienza al momento de la fecundación, iniciando con la mórula que es una estructura que se forma en el cuarto día y entra a la cavidad uterina. Ahí, se denomina blastocisto, al incrementar el líquido que llega a dicha cavidad los blastómeros se separan en una capa celular externa llamada trofoblasto y una masa celular interna denominada embrioblasto. En el sexto día posterior a la fecundación, el blastocisto se adosa al epitelio endometrial dando la pauta para que el trofoblasto se diferencie aún más formando dos capas: la capa interna se llama citotrofoblasto y la capa externa llamada sincitiotrofoblasto.<sup>19,21</sup> En el séptimo día, el sincitiotrofoblasto prolifera rápidamente produciendo enzimas proteolíticas que erosionan el estroma endometrial y las células del tejido conectivo circundante al sitio de implantación donde acumulan lípidos y glucógeno convirtiéndose así en células deciduales. El día nueve aparecen

lagunas en el sincitiotrofoblasto en las que se acumula sangre; dichas lagunas se fusionan formando redes lacunares para el día once; la erosión de los sinusoides (vasos terminales dilatados con pared delgada y congestión) endometriales por el sincitiotrofoblasto permite el flujo de sangre materna hacia estas redes lacunares estableciéndose así la circulación uteroplacentaria inicial entre el día once, momento en el cual el blastocisto ya se encuentra por completo dentro del estroma endometrial.<sup>19</sup>

Dentro de las semanas iniciales de la gestación el trofoblasto intermedio invade los segmentos deciduales de las arterias espirales formando taponos intraluminales. Posteriormente, alrededor de las semanas 12-20 de la gestación, dicho trofoblasto intermedio alcanza los segmentos miometriales de las arterias espirales. Gradualmente la pared arterial es sustituida por material fibrinoide lo que permite la distensión progresiva de estas que a su vez favorece el aumento de flujo sanguíneo hacia el sitio de implantación.<sup>21</sup>

La porción fetal de la placenta surge del saco coriónico y su porción materna se genera del endometrio, y una vez desarrollada por completo cubre del 15 al 30% de la decidua. Definiéndose esta última como la capa funcional del endometrio durante la gestación que se divide en tres regiones dependiendo de su relación con el sitio de implantación de la siguiente manera <sup>19</sup>:

1. Basal: Constituye la porción materna de la placenta y se localiza en la región más profunda.
2. Capsular: Recubre el saco coriónico en la región superficial, es decir la que da hacia la cavidad endometrial
3. Parietal: Reviste el resto de la cavidad endometrial

El saco coriónico está rodeado por completo de vellosidades coriónicas a partir de la octava semana de gestación, conforme aumenta de tamaño, las vellosidades que se localizan contiguas a la decidua capsular se comprimen con lo que se disminuye el riego vascular provocando su degeneración dando lugar así a la formación del corion liso o *laeve*. A la par, las vellosidades adyacentes a la decidua basal crecen y se ramifican para dar lugar al corion vellosa (parte fetal de la placenta) proyectándose hasta el espacio intervelloso. La placenta aumenta su espesor y volumen hasta la veinteva semana de gestación.<sup>19</sup>

El corion vellosa y la decidua basal se unen por medio del citotrofoblasto, que permite que las vellosidades se fijen de manera sólida a la decidua basal, dicho trofoblasto llamado “escudo trofoblástico”, posee hendiduras que permiten que las arterias y venas endometriales lo atraviesen abriéndose en el espacio intervelloso. Conforme las vellosidades invaden la decidua, se genera erosión del tejido decidual dando lugar a la formación de los tabiques placentarios, que dividen la parte fetal de la placenta en zonas irregulares convexas llamadas cotiledones los cuales sustituyen la membrana basal casi por completo en el cuarto mes de la gestación. Cada cotiledón está constituido por al menos dos vellosidades primarias con sus respectivas ramificaciones. Las vellosidades coriónicas primarias aparecen al final de la segunda semana gracias a que el mesodermo somático subyacente induce el crecimiento de extensiones celulares del citotrofoblasto hacia el sincitiotrofoblasto.<sup>19</sup>

A la par del desarrollo del trofoblasto, el embrioblasto en su interior presenta cambios morfológicos para dar lugar al disco embrionario que se encuentra conformado por el epiblasto que constituye la base de la cavidad amniótica de modo que se continua con el amnios y el hipoblasto que conforma el techo de la cavidad exocelómica continuándose con la membrana exocelómica, dicha membrana, junto con el hipoblasto conforman el saco vitelino primario, cuyas células sintetizan tejido conjuntivo que rodea tanto al amnios como al saco vitelino y se le denomina mesodermo extraembrionario. Este se divide en dos por la aparición del celoma extraembrionario: el mesodermo somático extraembrionario recubre al trofoblasto y al amnios; el mesodermo esplácnico extraembrionario rodea el saco vitelino.<sup>19</sup>

El saco amniótico crece rápidamente de manera que llega un punto en el que se fusiona el amnios con el corion liso constituyendo así una membrana compuesta que a su vez se fusiona con la decidua capsular y al degenerarse esta termina fusionada con la decidua parietal, que es justo la membrana corioamniótica que se rompe para dar inicio al trabajo del parto.<sup>19</sup>

- **Anatomía de la placenta, cordón umbilical y membranas coriomnióticas**

El peso promedio de la placenta al final de la gestación es de 400 a 600g de modo que el peso normal va a variar conforme al peso del recién nacido.

Edad gestacional (sdg postmestruación)	Peso placentario (g)	Peso fetal (g)
27	234	870
28	252	1000
29	270	1130
30	288	1260
31	306	1400
32	324	1550
33	342	1700
34	360	1900
35	378	2100
36	396	2300
37	414	2500
38	432	2750
39	451	3000
40	470	3400

Obtenido de: Bernirschke K., Burton G.J. , Baergen R.N (2012) Pathology of the Human Placenta. New York.Springer pp910

Las dimensiones medias son de 18x16x2.3 cm y en esta área se espera encontrar un promedio de 16 a 17 cotiledones.<sup>20</sup> La superficie materna tiene un aspecto empedrado dado por la presencia de los cotiledones que alternan con surcos que estuvieron ocupados por los tabiques placentarias en la superficie de los cotiledones se pueden apreciar áreas grises que constituyen pequeños fragmentos de decidua basal.<sup>19</sup> El cordón umbilical varía en su longitud conforme avanza la gestación, lo que se considera normal al final de ésta es que alcance una longitud de entre 55 y 65cm.<sup>19</sup> El epitelio superficial del cordón umbilical se continua con el amnios adherido a su superficie que es lisa y brillante, a través del amnios translucido pueden apreciarse los vasos coriónicos que salen y se dirigen hacia el cordón umbilical, así mismo los que penetran en las vellosidades forman el sistema arteriocapilarvenoso.<sup>19</sup>

Las membranas fetales son claras con un tinte azul. En el corion suprayacente se visualiza vasculatura con atrofia, el amnios es una estructura avascular. La placa coriónica es brillante y azul<sup>20</sup>

- **Histología de la placenta, cordón umbilical y membranas coriomnióticas**

El cordón umbilical se compone de afuera hacia dentro de las siguientes capas:

1. Epitelio amniótico simple.
2. Sustancia de la gelatina de Wharton cuya constitución es mayormente de ácido hialurónico y condroitin sulfato, dentro de ella se encuentran los vasos umbilicales.
3. Vasos umbilicales
  - 2 arterias: no tienen lámina elástica interna y su pared muscular presenta doble capa.
  - 1 vena: posee una lámina elástica interna y solo una capa muscular delgada.

La ramificación de los vasos vasculares puede ir de gran calibre a menor calibre, denominándose patrón magistral o puede suceder también que varios vasos de pequeño calibre surgen desde la inserción del cordón y se ramifican lo que genera un patrón disperso. A diferencia de lo que sucede en el cordón umbilical en la vasculatura del corión no hay modo de diferenciar las arterias de las venas.<sup>20</sup>

El amnios es la capa interna de la cavidad amniótica, está constituido por una sola capa de células epiteliales que pueden ser escamosas o cubicas y que descansan sobre una membrana basal de tejido conjuntivo. Por debajo de esta membrana basal se encuentra el mesodermo del amnios cuyo tejido conectivo puede albergar macrófagos.<sup>20,21</sup> Entre el Amnios y el Corion se encuentra una sustancia tixotrópica llamada *magma reticulare* en la que se pueden encontrar células estrelladas mesenquimales, dicha estructura contribuye a la nutrición amniótica ya que es rica en nutrientes que derivan de la vasculatura fetal.<sup>22</sup>

El corion está constituido por tejido conectivo con un componente importante de ácidos mucopolisacáridos, así como predominio de colágeno tipo VI y en él se encuentran los vasos fetales.<sup>21</sup> El corión liso se encuentra conformado por cuatro capas que son:

1. Capa celular interior
2. Capa reticular
3. Membrana pseudobasal
4. Capa trofoblástica

La decidua corresponde a los tejidos maternos, y sus componentes son:

1. Glándulas endometriales revestidas por epitelio cilíndrico hipersecretor con reacción de Arias Stella en la que se observa atipia citológica.
2. Células deciduales: tienen forma poligonal o epitelioides con citoplasma eosinófilo abundante a pálido, vacuolado debido a su rico contenido de glucógeno y glicoproteínas. Tienen núcleo pequeño, redondo, de localización central.
3. Células granulares productoras de relaxina.
4. Fibroblastos.
5. Linfocitos.
6. Matriz intercelular con alto contenido de colágeno tipo IV, V, III, I y laminina.<sup>20</sup>

A lo largo del embarazo las vellosidades coriales se modifican estructuralmente conforme la placenta se desarrolla y madura. Es así como Kaufmann describió cinco tipos de vellosidades<sup>21</sup>:

Tipo de vellosidad	Edad gestacional en la que se encuentran presentes	Morfología
1.Vellosidades mesenquimales	Etapa primitiva	Estroma laxo abundante Células de Hofbauer abundantes. Vasos centrales pequeños Bicapa celular superficial
2.Vellosidades intermedias inmaduras	Aparecen en las semanas 7-8 de la gestación Predominan en el segundo trimestre Persisten en el 5% en el tercer trimestre.	Estroma abundante reticular laxo con canales vacíos que contienen Hofbauer
3.Vellosidades troncales -Transportan sangre -No participan en intercambio de O <sub>2</sub> ni nutrientes	Corresponden al 20-25% de las vellosidades de una placenta a término	Estroma fibroso Sus vasos contienen capa muscular y adventicia
4.Vellosidades intermedias maduras	Constituyen el 25% de las vellosidades en una placenta a término	Largas y delgadas. Contienen numerosos vasos pequeños y capilares
5.Vellosidades terminales	Se observan en el tercer trimestre. Corresponden al 40% de las vellosidades en una placenta a término	50% del estroma ocupado por capilares dilatados

En la placenta siempre encontraremos heterogeneidad de las vellosidades, ya que aquellas vellosidades localizadas por debajo de placa coriónica y las localizadas en la periferia son más pequeñas y con estroma denso a comparación de las vellosidades de localización central que tienden a ser menos maduras. Estas diferencias regionales son secundarias a la disposición del flujo de la sangre materna y debe tenerse en cuenta al reportar la madurez de una placenta.<sup>21</sup>

- **Estudio Anatomopatológico de la placenta**

El estudio anatomopatológico de las placentas no se realiza rutinariamente, ya que, la mayoría no va a presentar alteraciones significativas. Hay hallazgos clínicos relevantes que sirven de orientación para determinar a qué placentas hacerles estudio histológico, y por lo mismo, establecer un diagnóstico anatomopatológico de las mismas. Dentro de estos hallazgos se encuentran:

1. Anomalías asociadas con la gestación como:
  - Bajo peso al nacer, puntuación Apgar baja, muerte fetal
  - Síndrome de transfusión gemelo a gemelo
  - Malformaciones congénitas
  - Enfermedad trofoblástica
2. Características atípicas de la placenta en el examen clínico
3. Complicaciones en el trabajo de parto
4. Infecciones maternas perinatales
5. Trastornos hipertensivos de la madre
6. Neoplasias malignas de la madre
7. Enfermedades inmunológicas de la madre

La descripción macroscópica según los criterios del Consenso de Ámsterdam, incluye el peso del disco placentario después de retirar las membranas y el cordón umbilical, especificando si este se realizó en fresco o con la pieza ya fijada en formol. Se registra la longitud, el ancho y el espesor del disco placentario. Se realizan cortes secuenciales, a fin de observar el parénquima placentario para buscar lesiones en el mismo. Del cordón umbilical, se refiere su sitio de inserción, longitud, grosor, número de enrollamientos por cada 10 cm y la dirección de estos, así como presencia o ausencia de nudos verdaderos y surcos. De las membranas se describen su color, integridad y opacidad, así como la distancia más corta entre el sitio de ruptura y el borde placentario.<sup>3</sup>

La inclusión de los cortes tisulares con base en los criterios de Ámsterdam, se realiza en al menos cuatro casetes en los que se muestrea lo siguiente<sup>23</sup>:

- Primer casete:
  - Un rollo de membranas extra placentarias que abarque desde el borde de la ruptura hasta el margen placentario incluyendo un fragmento de parénquima.
  - Dos secciones transversales del cordón umbilical, la primera del extremo fetal y la segunda a 5cm del borde de su inserción.
- Segundo al cuarto casete: secciones de espesor completo de parénquima placentario, dicho muestro debe tomarse de los dos tercios centrales del disco placentario, incluyendo la sección adyacente al sitio de inserción.
- En caso de identificar lesión macroscópica debe describirse su ubicación y el porcentaje de volumen parenquimatoso que abarcan, se muestrea un casete por lesión.<sup>23</sup>

#### **D. CONSENSO DE ÁMSTERDAM DE LA PATOLOGÍA PLACENTARIA:<sup>23</sup>**

Desde hace algunos años, y para establecer una guía práctica para el estudio de las placentas, se realizó un Consenso Internacional con el objetivo de estandarizar el muestro de las placentas, así como proponer definiciones y criterios diagnósticos de las lesiones placentarias más comunes. Con base en este documento, exponemos las definiciones y características de las alteraciones placentarias que servirán como base para la clasificación histopatológica en el presente estudio:



- **Malperfusión vascular materna (MVM) del lecho placentario:**

Clínicamente puede manifestarse como preeclampsia y retraso del crecimiento fetal. Los datos histopatológicos que la definen se dividen en hallazgos macroscópicos y microscópicos.

1. Lesiones identificadas macroscópicamente y su correlación histológica:

- Hipoplasia placentaria: peso placentario bajo para la edad gestacional.
- Infarto: Debe ser mayor al 5% de localización no periférica.
  - Tienen forma piramidal y generalmente afectan la cara materna del disco placentario.
  - Histológicamente los infartos de inicio reciente presentan confluencia de las vellosidades y congestión de las mismas, puede encontrarse infiltrado de polimorfonucleares en el espacio intervelloso. Cuando el infarto es tardío se visualiza picnosis y cariorexis del trofoblasto, que al final se traduce en vellosidades fantasma.
- Hemorragia retroplacentaria:
  - Depósito de sangre en la superficie materna del disco placentario que genera congestión y compresión del parénquima adyacente. Histológicamente la sangre diseca la decidua y comprime el espacio intervelloso adyacente, se acompaña de hemorragia intervellosa.

2. Lesiones microscópicas:

Se identifican anomalías del desarrollo de las vellosidades, que a su vez se clasifican en dos entidades:

- Hipoplasia de las vellosidades distales:
  - Hay escasas del número de vellosidades en relación con las vellosidades circundantes. Dichas vellosidades son delgadas y hay aumento de los nudos sincitiales. Para realizar el diagnóstico deberán encontrarse estos datos al menos en el 30% del espesor total del disco placentario.
- Maduración acelerada de las vellosidades
  - Clínicamente se asocia a formas leves, moderadas o graves de insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia y parto prematuro. Se define por la presencia de vellosidades pequeñas maduras, fibrina intervellosa y aumento de nudos sincitiales, que alternan con áreas de escasas vellosidades.
- Arteriopatía decidual:
  - Puede encontrarse en el rollo de membranas o en la placa basal, e incluye la aterosclerosis aguda, necrosis fibrinoide con o sin células espumosas, hipertrofia de la pared vascular, perivasculitis crónica, ausencia de la remodelación de las arterias espirales, trombosis arterial y persistencia del trofoblasto endovascular intramural en el tercer trimestre.<sup>23</sup>

- **Malperfusión vascular fetal (MVF):**

Este grupo de lesiones están ocasionadas por la obstrucción del flujo sanguíneo fetal secundario a afecciones cardíacas, hipercoagulabilidad, hipoxia, etc. Histológicamente se caracteriza por:

1. Trombosis: Se debe especificar en lo posible si la trombosis es arterial o venosa, además el nivel de los vasos afectados en el tronco veloso.
2. Vellosidades avasculares: Debe ser valorada en distribución y extensión, con los siguientes criterios: Focos pequeños si hay tres o más focos de 2-4 vellosidades terminales con pérdida completa de los vasos capilares y fibrosis hialina blanda del estroma veloso. Focos intermedios cuando hay de 5-10 vellosidades afectadas y focos grandes cuando son más de 10 vellosidades
3. Depósito intramural de fibrina: La localización puede ser subendotelial o intramuscular (intramural). Por definición son lesiones no oclusivas, en las que se encuentra depósito de fibrina o fibrinoide en la pared de vasos fetales grandes y puede haber calcificaciones, que implican una lesión tardía. Se debe evaluar si son lesiones aisladas, cuando solo hay una única lesión en una laminilla. También debe reportarse si la lesión es reciente o tardía.
4. Cariorréxis estromo-vascular vellosa: Los criterios para su diagnóstico son: 3 o más focos de 2-4 vellosidades terminales con cariorrexis de las células fetales (eritrocitos nucleados, leucocitos, células endoteliales o estromales)
5. Obliteración de los vasos troncales.
6. Ectasia vascular: Los vasos deben tener cuatro veces el tamaño de los vasos circundantes.

Se identifican dos patrones de distribución:

- 1.-Segmentario o bajo grado: Donde hay oclusión trombótica de u obliteración de los vasos vellosos coriónicos troncales, con distribución segmentaria.
- 2.-Global o de alto grado: indica que el flujo sanguíneo del cordón umbilical se encuentra parcialmente obstruido con ectasia venosa, depósito de fibrina intramural en grandes vasos y /o pequeños focos (5 vellosidades por foco) de vellosidades avasculares o con cariorrexis. La obstrucción es parcial o intermitente, pero puede encontrarse en gran parte de la placenta. La MVF de alto grado se diagnostica cuando hay más de un foco de vellosidades avasculares (45 en 3 cortes examinados) con o sin trombo, o bien dos o más trombos oclusivos o no oclusivos en placa coriónica o vellosidades principales troncales o múltiples trombos oclusivos.<sup>23</sup>

- **Maduración vellosa retardada:**

Se observa generalmente después de la semana 36 de la gestación, y rara vez antes de la semana 34. Existen grupos de vellosidades monótonas, con reducción de las membranas sincicio-vasculares, con persistencia del citotrofoblasto perivelloso y presencia de vasos centrales. Debe haber al menos 10 vellosidades contiguas con este cambio y corresponder al menos al 30% del espesor del parénquima.

- **Infección intrauterina ascendente:**

Debe documentarse la ubicación dado que el pronóstico es peor si el proceso inflamatorio va relacionado con las estructuras fetales, así mismo, son importantes las características del infiltrado para documentar la cronicidad.

1. Inflamación subcorial:

- El infiltrado de neutrófilos debajo del corion se reporta como subcorionitis y no es sinónimo de corioamnionitis aguda la cual se define por la presencia de infiltrado inflamatorio en el corion y en el amnios.<sup>23</sup> La reacción temprana de la infección del líquido amniótico se manifiesta por la presencia de polimorfonucleares y aislados linfocitos en la fibrina subcoriónica.<sup>23</sup> En caso de que los vasos umbilicales muestren infiltrado inflamatorio deberá especificarse ya que la arteritis se asocia a resultados neonatales adversos, en relación a la flebitis.<sup>1</sup>

- **Villitis:**

- Es un diagnóstico histológico en el que se encontrará infiltrado inflamatorio en las vellosidades, dependiendo del tipo de infiltrado se clasifica en agudo o crónica; en el que la etiología viral generalmente genera una villitis aguda cuyo infiltrado inflamatorio será de tipo polimorfonuclear.<sup>23</sup> La villitis crónica por su parte se caracteriza porque el infiltrado es tipo linfoplasmocitario.<sup>23</sup>

- **Villitis de etiología desconocida:**

- La causa no se puede determinar, y deberá especificarse si es de bajo grado (afecta <10 vellosidades continuas).<sup>23</sup> El grado alto se define como la presencia de múltiples focos en más de una sección (al menos uno de los focos debe afectar >10 vellosidades contiguas). Las células inflamatorias de las villitis pueden llegar a generar daño en la pared vascular de los vasos de aquellas vellosidades del tallo, generando así deterioro en la circulación feto placentaria. La presencia de áreas extensas de vellosidades avasculares con infiltrado inflamatorio asociado, puede sugiere oclusión vascular, sin embargo, no existe una característica que determine si dicha oclusión es secundaria al proceso inflamatorio o al proceso obstructivo.<sup>23</sup> La distribución de los focos de villitis debe documentarse como de localización basal o parabasal, aislada en el parénquima medio o zona subcoriónica.<sup>23</sup>

## **2.-JUSTIFICACIÓN:**

Es necesario realizar el estudio histopatológico de las placentas de las pacientes con Covid-19, ya que, al ser una enfermedad emergente, no hay descripción de estos, y pueden contribuir a la identificación de anomalías estructurales, que brindarán información valiosa para que el médico clínico lo correlacione con el futuro desarrollo del neonato.

## **3.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuáles son los hallazgos histopatológicos encontrados en las placentas de las mujeres con diagnóstico de Covid-19 recibidas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México desde el 1° de Abril del 2020 hasta el 1° de Mayo del 2021?

## **4.-HIPÓTESIS:**

En las placentas de mujeres embarazadas diagnosticadas con Covid-19 es probable que la enfermedad genere alteraciones estructurales que se vean reflejadas en cambios histopatológicos y puedan repercutir en el desarrollo del embarazo.

## **5.-OBJETIVO GENERAL**

- Realizar la descripción de los hallazgos histopatológicos de las placentas de las mujeres con diagnóstico de Covid-19 recibidas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México, en el periodo descrito.

## **6.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Realizar la búsqueda intencionada de todas las placentas de pacientes con Covid-19 en la libreta de recepción y en las papeletas referidas al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido de abril del 2020 a mayo del 2021
2. Revisar los expedientes clínicos de las pacientes correspondientes a cada placenta referida con diagnóstico de Covid-19 para verificar la confirmación de la infección por SARS-CoV-2, el método empleado para el mismo, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la obtención de la placenta, y los síntomas asociados.
3. Documentar los datos demográficos de las pacientes, enfermedades concomitantes, así como la edad gestacional al término del embarazo, y las características clínicas del neonato.
4. Realizar la descripción macroscópica y la selección de cortes a procesar, de las placentas estudiadas, utilizando los criterios propuestos por el consenso de Ámsterdam, para la estandarización del estudio de las placentas.
5. Revisar los cortes histológicos con HyE, para identificar y documentar los hallazgos histopatológicos definidos por el consenso de Ámsterdam y establecidos en la definición de nuestras variables.
6. Realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos y presentarlos en gráficas y tablas
7. Concluir si hay relación estadística entre los hallazgos obtenidos y la infección por SARS-Cov-2 en las placentas estudiadas.

## **7.-MATERIAL Y MÉTODOS:**

- **Diseño de la investigación:** Observacional, analítico
- **Definición de la población:** Placentas de mujeres con diagnóstico de Covid-19 recibidas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México desde el 1° de Abril del 2020 hasta el 1° de Mayo del 2021.
- **Tamaño de la muestra:** Muestreo no probabilístico de casos consecutivos
- **Tipo de Muestreo:** Muestreo aleatorio simple

## **8.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Placentas de pacientes con infección por SARS-CoV-2, diagnosticadas por PCR o prueba rápida de antígeno y que se recibieron en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México durante el periodo designado.

## **9.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Placentas que se hayan recibido sin fijador, o en otros líquidos no aptos para la conservación adecuada del tejido.
- Placentas de pacientes con otras comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes gestacional o edad materna avanzada.
- Placentas de embarazos múltiples.
- Placentas cuyo material archivado (ya sean bloques de parafina, laminillas o tejido), no sea apto para el estudio anatomopatológico estandarizado.
- Placentas de pacientes en las que no es posible recabar los datos clínicos.
- Casos en los que el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se haya realizado por pruebas de anticuerpos o por asociación clínica.

## 10.-DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Escala de medición	Unidad de medida
Edad biológica	tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta el momento en que se hace el cálculo	Cuantitativa	Años
Edad gestacional	tiempo transcurrido desde la fecha de concepción hasta la fecha de parto	Cuantitativa	Semanas de gestación
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019 confirmada por PCR	Cualitativa	Negativo Positivo
Malperusión vascular materna	Diagnóstico histopatológico definido por la presencia de: infarto del parénquima, hemorragia retroplacentaria, arteriopatía decidual, hipoplasia de vellosidades distales, hipoplasia placentaria y maduración acelerada de las vellosidades	Cualitativa	Si No
Malperusión vascular fetal	Diagnóstico histopatológico definido por el hallazgo de más de un foco de vellosidades avasculares, ectasia vascular, Cariorexis estromal-vascular vellosa, Esclerosis fibromuscular o depósito de fibrina intramural vascular	Cualitativa	Si No

Villitis	Diagnóstico histopatológico caracterizado por la presencia de infiltrado inflamatorio agudo o crónico en las vellosidades coriónicas	Cualitativa	Si No
Infección intrauterina ascendente	Presencia de infiltrado inflamatorio agudo o crónico en parénquima placentario, membranas corioamnióticas o cordón umbilical	Cualitativa	Si No
Otros	Hallazgos histopatológicos distintos a los previamente descritos, como, por ejemplo: depósito de fibrina intervellosa	Cualitativa	Si No

## 11.-METODOLOGÍA

1. Se revisó la libreta de recepción y las solicitudes de estudio histopatológico, del servicio de Anatomía Patológica para identificar las placentas recibidas con diagnóstico de Covid-19
2. Se realizó la búsqueda de cada expediente correspondiente a la paciente de las placentas a estudiar, para verificar el diagnóstico de infección por SARS-Cov-2, el método por el que se realizó tal diagnóstico, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la obtención de la placenta, así como la sintomatología asociada. Además, se obtuvieron otros datos clínicos, incluyendo: edad de la madre, semanas de gestación al momento de la conclusión del embarazo, peso del neonato al nacer y comorbilidades.
3. Las placentas recibidas con diagnóstico de Covid-19 se fijaron en formol al 10% durante al menos 72hrs, para posteriormente realizar su procesamiento.
4. Se realizó descripción macroscópica de las piezas, consignando el peso y el tamaño del disco placentario sin membranas ni cordón umbilical, el tamaño de las placentas y del cordón, valorando su forma, color y consistencia. Se realizaron cortes seriados del disco placentario cada centímetro para evaluar presencia de lesiones macroscópicas.
6. Se realizó la inclusión en casetes para estudio histológico, de acuerdo con los criterios del Consenso de Ámsterdam para el estudio de las placentas y que considera: muestreo de al menos 3 cortes de espesor total del disco placentario, así como 1 corte de cada lesión macroscópica identificada.

Muestreo de 2 cortes transversales del cordón umbilical

Muestreo de membranas corioamnióticas



7. Se entregaron los casetes con los cortes tisulares al laboratorio de histoquímica para su procesamiento, donde, se realizó inclusión en parafina y cortes de 0.3-0.5 micras, y posteriormente tinción de Hematoxilina y Eosina (HyE) de las laminillas obtenidas.

8. Se realizó la revisión de los cortes histológicos teñidos con HyE, de todas las placentas estudiadas. La revisión se llevó a cabo de forma conjunta en un microscopio de dos cabezales, por un Médico Anatomopatólogo y un residente de tercer año de Anatomía patológica.

9. Se realizó la descripción histológica de los hallazgos observados en cada caso, de acuerdo con las definiciones establecidas en el consenso de Ámsterdam, consignando si estaban presentes o no, y la intensidad de los mismos de ser necesario.

## 12.-TÉCNICA E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de datos se realizó mediante la siguiente tabla, consignando los hallazgos observados en cada caso. Se asignó un número consecutivo a cada placenta, para su manejo en el estudio.

	IP		HR		AD		HVD		HP		VPM		ANS		DIF		EF		CR		EV		VA		IIA		DFIV				
	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	s	n	
1		X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X			
2		X	X			X		X		X		X	X		X		X		X	X		X		X		X		X			
3		X	X			X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		
4		X	X			X		X		X		X	X		X		X		X	X		X		X		X	X				
5		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
6		X		X		X		X		X	X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X	
7		X		X	X		X		X		X	X		X		X		X		X		X	X		X		X	X			
8		X		X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
9		X		X	X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
10		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
11	X			X		X		X		X		X		X		X		X	X	X				X		X		X		X	
12		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X				X		X		X		X	
13		X	X			X		X	X				X		X		X		X	X				X		X		X		X	
14		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
15		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
16		X		X		X		X		X		X		X		X		x		x	X				X		X		X		X

IP: infarto del parénquima HR: hemorragia retroplacentaria AD: arteriopatía decidua HVD: hipoplasia de vellosidades distales HP: hipoplasia placentaria VPM: vellosidades pequeñas maduras ANS: aumento de nodos sincitiales DIF: depósito de fibrina intramural vascular EF: esclerosis fibromuscular CR: cariorexis EV: ectasia vascular VA: vellosidades avasculares IIA: infección intrauterina ascendente DFIV: depósito de fibrina intervlosa.

El análisis de los hallazgos encontrados en las placentas estudiadas se hizo de forma manual, mediante tablas, y se utilizó estadística de tipo descriptivo.

### 13.-RESULTADOS

Durante el periodo del estudio que comprendido desde el 1° de abril del 2020 hasta el 1° de mayo del 2021 se examinaron un total de 25 placentas de mujeres que tenían en el momento del alumbramiento diagnóstico presuntivo de Covid-19 referido en la solicitud de patología. Tres de estas placentas fueron producto de embarazo múltiple, donde la madre cursó con diabetes gestacional y edad avanzada, cumpliendo criterios de exclusión del estudio. Cuatro placentas pertenecen a mujeres con prueba para Sars-Cov-2 por PCR negativa por lo que se excluyeron del estudio y dos de las placentas no fueron muestreadas de forma estandarizada, al no encontrar las piezas en el archivo. En total, se incluyeron en el estudio 16 placentas, cuyas características generales se presentan en la tabla 1.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS ESTUDIADOS.					
Numero de Caso	Edad Materna (años)	Edad Gestacional del neonato (semanas)	Prueba Covid	Peso placentario (g)	Sintomatología asociada a Covid-19
1	24	37.4	PCR HJM POSITIVA	400	SI
2	29	37.4	PCR HJM POSITIVA	400	SI
3	30	35.2	PCR HJM POSITIVA	500	SI
4	37	38.4	PRUEBA RAPIDA POSITIVA	350	NO
5	28	40.2	PCR HJM POSITIVA	490	SI
6	35	33.4	PCR HJM POSITIVA	350	SI
7	28	37.5	PCR HJM POSITIVA	490	SI
8	31	38.5	PCR HJM POSITIVA	400	SI
9	25	39	PCR HJM POSITIVA	450	SI
10	23	33.6	PCR HJM POSITIVA	400	SI
11	17	35.2	PCR HJM POSITIVA	400	SI
12	38	38.2	PRUEBA RAPIDA POSITIVA	329	SI
13	39	28	PCR HJM POSITIVA	131	SI
14	23	37.6	PCR HJM POSITIVA	400	NO
15	19	36.4	PRUEBA RAPIDA	415	NO
16	23	41.6	PCR HJM POSITIVA	430	NO

El rango de edad materna de las placentas estudiadas fue de 17 a 39 años, con moda de 23 años, media y mediana de 28 años. El rango de edad gestacional fue de 28 a 41.6 semanas de gestación, con moda de 37, media de 36.7 y mediana de 37. Todas correspondientes al tercer trimestre de la gestación. El rango del peso placentario fue de 131 a 500 gramos, con media de 395 g, moda y mediana de 400 gramos. El peso fue el esperado en relación con la edad gestacional a excepción de la placenta que corresponde al neonato más pequeño (28 semanas de gestación), cuyo peso de 131 g se considera bajo para el valor estimado.

De las 16 placentas estudiadas, 12 corresponden a pacientes que tuvieron sintomatología asociada a Covid-19: tos, cefalea, astenia, adinamia, odinofagia y fiebre. De estas 12, sólo 3 requirieron atención en terapia intensiva. Llama la atención que en las placentas de dichas pacientes los hallazgos fueron pocos encontrando únicamente hemorragia retroplacentaria en una de ellas e infarto del parénquima en otra, sin otros datos histopatológicos asociados.

En los 16 casos estudiados (tabla 2), no encontramos datos de infección intrauterina ascendente, y sólo un caso de villitis crónica (6%). El hallazgo de depósito extenso de fibrina perivillosa fue documentado en dos casos (12.5%), que se incluyen en el apartado de otros. No hubo alteraciones diferentes a los esperados.

Diez casos (62%) tuvieron al menos una característica definida en la MVM, siendo de estos la maduración acelerada de las vellosidades la característica más frecuente, encontrándose en 7/16 casos (43%), la hemorragia retroplacentaria se encontró en 5/16 casos (31%), la ateropatía decidual en 3/16 casos (18%), la hipoplasia de vellosidades distales y el infarto del parénquima placentario en un caso cada una. (6%) (Tablas 3. Gráficos 1-8).

El hallazgo más frecuente fue el aumento de nodos sincitiales que si bien constituye uno de los criterios de la maduración acelerada de las vellosidades, sólo 1 de los 5 casos se acompañó de vellosidades pequeñas maduras. (Tabla 4)

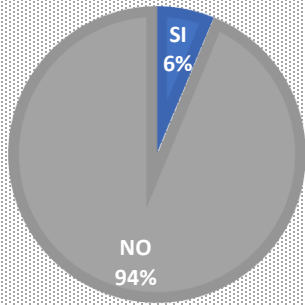
**TABLA 2. HALLAZGOS PATOLÓGICOS DE LAS PLACENTAS ESTUDIADAS.**

	MALPERFUSION VASCULAR MATERNA		MALPERFUSIÓN VASCULAR FETAL		VILLITIS		INFECCION INTRAUTERINA ASCENDENTE		OTROS	
	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										

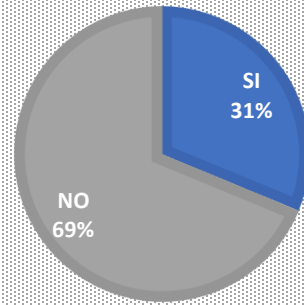
<b>TABLA 3. MALPERFUSION VASCULAR MATERNA</b>												
	Infarto del parénquima 6.25%		Hemorragia retroplacentaria 31.25%		Arteriopatía Decidual 18.75		Hipoplasia de vellosidades distales 6.25%		Hipoplasia placentaria 6.25%		Maduración acelerada de las vellosidades 43.75%	
	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												

<b>TABLA 4. MADURACIÓN ACELERADA DE LAS VELLOSIDADES</b>				
	Vellosidades pequeñas madura 12.5%		Aumento de nodos sincitiales 37.5%	
	si	no	si	no
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				

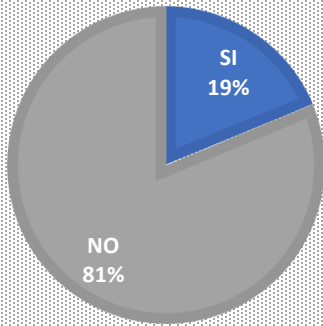
**GRÁFICA 1**  
Infarto del parenquima



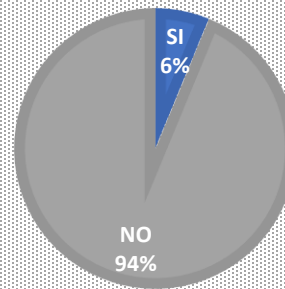
**GRÁFICA 2.**  
Hemorragia retroplacentaria



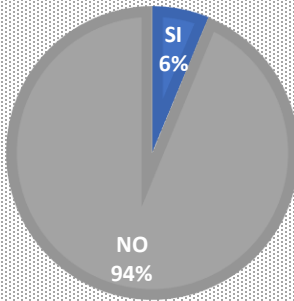
**GRÁFICA 3.**  
Arteropatía decidual



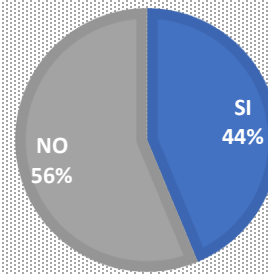
**GRÁFICA 4.**  
Hipoplasia de las vellosidades distales

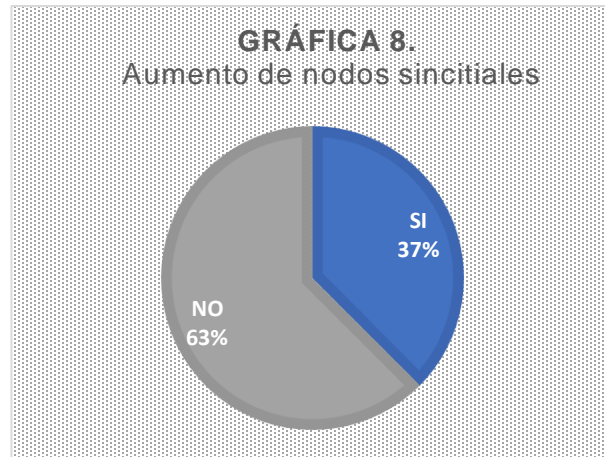
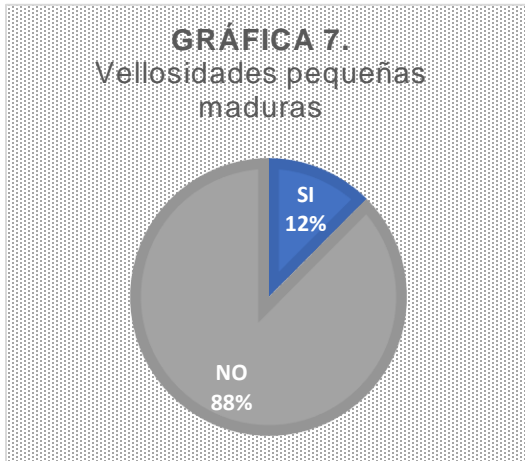


**GRÁFICA 5.**  
Hipoplasia placentaria



**GRÁFICA 6.**  
Maduración acelerada de las vellosidades



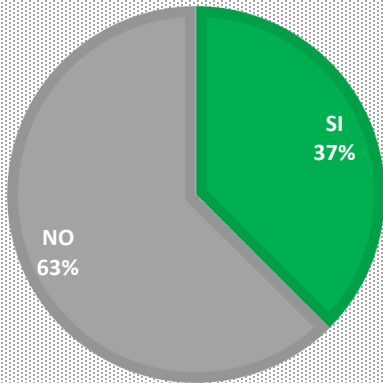


Se encontraron 8 casos (50%) de MVF, que tenían al menos una de las características descritas en la misma. Siendo la ectasia vascular el hallazgo más frecuente, evidenciado en 6/16 casos (37%), las vellosidades avasculares y la cariorexis estromo-vascular se encontraron en dos casos cada una (12.5%). (Tabla 5. Gráficas 9-11)

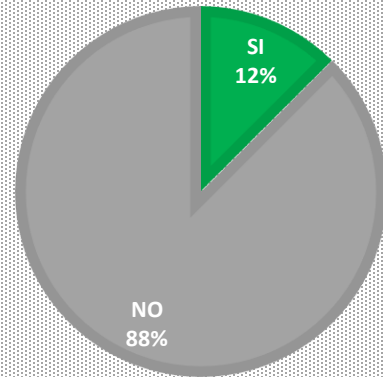
**TABLA 5. MALPERFUSIÓN VASCULAR FETAL**

	Depósito de fibrina intramural vascular 0%		Esclerosis fibromuscular 0%		Cariorexis estromo-vascular vellosa 12.5%		Ectasia Vascular 37.5%		Vellosidades avasculares 12.5%	
	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										

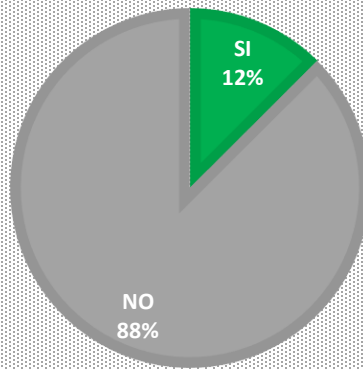
**GRÁFICA 9.**  
Vellosidades avasculares



**GRÁFICA 10.**  
Cariorrexis estromal-vascular fetal



**GRÁFICA 11.**  
Vellosidades avasculares



## 14.-DISCUSIÓN

En el año 2020 y en lo que llevamos del 2021, se han realizado múltiples estudios anatomopatológicos de placentas de mujeres con infección por SARS-Cov-2, en muchos de estos estudios, se ha detectado el virus en el tejido placentario, ya sea por PCR, hibridación *in situ*, o por inmunohistoquímica.<sup>3,21</sup> Nosotros no tenemos la disponibilidad de estas técnicas, por lo que la asociación con el virus fue considerada con las pruebas de PCR y de antígenos.

A finales del 2020, Sharps y colaboradores realizaron un metaanálisis, que incluyó 20 estudios en los que se informaron los hallazgos histopatológicos de 150 placentas del último trimestre de la gestación. En estos se encontraron datos de MVM, MVF y datos de infección en porcentajes variables (46%, 35% y 8.7% respectivamente), estos hallazgos coinciden parcialmente con los nuestros, en donde encontramos MVM en 62% de los casos, MVF en 50% de los casos. En siete casos hallamos características de ambas entidades, situación que no está aclarada si se presentó en estos estudios. La metodología empleada fue parecida a la nuestra, ya que no realizamos comparación con casos controles, y esta es una debilidad de nuestro estudio. Por otro lado la mayoría de los estudios no encontraron evidencia de infección viral en el tejido placentario.<sup>23</sup>

Sin embargo, ha habido diferentes estudios que han demostrado hallazgos distintos. En el Hospital Maimonides Medical Center, Levitan y colaboradores, analizaron las placentas de 65 mujeres que tuvieron prueba positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 en las que además se realizó inmunomarcación de la proteína de nucleocápside del virus a la que ninguna tuvo reacción. Los criterios utilizados para la evaluación se basaron en el consenso de Ámsterdam, al igual que la mayoría de los estudios, incluyendo el nuestro. Y se realizó comparación con un grupo control de 85 placentas cuya prueba para infección por SARS-Cov-2, fue negativa. Ellos no encontraron diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de la histopatología entre estos dos grupos, de ninguna de las patologías placentarias descritas, incluyendo MVM, MVF y patología inflamatoria.<sup>21</sup>

En los estudios realizados a inicios de la pandemia, ha habido hallazgos diferentes a los comentados hasta ahora. Gao y colaboradores analizaron de manera retrospectiva 8 casos de embarazadas del tercer trimestre con COVID-19 que tuvieron sintomatología leve. En la evaluación histológica del parénquima placentario de estas pacientes se encontraron células inflamatorias y células de Hofbauer; se identificó un aumento de éstas últimas, sin embargo no hubo cambios inflamatorios específicos que sugirieran invasión del parénquima placentario por SARS-CoV-2.<sup>22</sup> En todos los casos se realizó la detección de ARN del SARS-CoV-2 por FISH en tejidos placentarios y RT-PCR en frotis faríngeos neonatales en todos los casos, siendo negativos, lo que conduce a pensar que en el tercer trimestre de la gestación no hay evidencia de transmisión vertical; sugiriendo que la placenta una poderosa función de barrera.<sup>22</sup> En contraparte en la revisión de Sharps y colaboradores, explicada más adelante, encontraron que en seis de los estudios (embarazadas en el primer y segundo trimestre que fueron positivas para Sars-CoV-2) se encontraron abortos o interrupciones del embarazo. Los hallazgos más comunes en estos casos fueron el depósito de fibrina e infiltrado inflamatorio en localizaciones variables desde membranas coroamnióticas hasta cordón umbilical.<sup>23</sup> Estas características llevan a inferir que tal como sucedía con virus como rubeola o zika, los primeros trimestres representan un periodo de mayor susceptibilidad. En cuanto a los hallazgos histopatológicos en esta serie de casos todos tuvieron datos que definen a la MVM, como aumento de los nodos sincitiales, infarto placentario, hipoplasia vellosa distal y maduración acelerada de las vellosidades.<sup>22</sup>



En el estudio realizado por Shanes, y colaboradores, en un hospital de Chicago, se examinaron 16 placentas de pacientes con síndrome respiratorio agudo severo en las que el hallazgo más significativo fue el aumento de las características histopatológicas propias de la MVM. Dichos cambios se asociaron clínicamente con oligohidramnios, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y muerte fetal. También se encontró incremento significativo de trombos intervellosos y una mayor incidencia de corangiosis, la cual se asocia con disminución materna de la saturación de oxígeno. Además, se identificó infarto vellosos en varias placentas, reforzando la relevancia de la MVM.<sup>10</sup>

En el Hospital Princess Margaret de Hong Kong, se analizaron las placentas de 7 embarazadas con diagnóstico de Sars-CoV; el autor encontró que tres de ellas mostraron depósito incrementado de fibrina subcorial y entre las vellosidades lo cual se relaciona con un flujo sanguíneo placentario anómalo; dos de las placentas mostraron oclusión de los vasos sanguíneos del tronco vellositario junto con fibrosis extensa<sup>14</sup>

Nuestros hallazgos coinciden con algunos estudios, pero la diversidad de resultados es extensa, probablemente asociado a las diferentes metodologías y la heterogeneidad del estado clínico de la infección por SARS-Cov-2 y otras comorbilidades. Nuestras pacientes fueron casos de mujeres adultos jóvenes sin otras alteraciones, lo que limita la posibilidad de otros factores que pudieran ensombrecer los resultados en el sentido de que los cambios observados puedan ser secundarios a otra etiología.

## **15.-CONCLUSIÓN**

Los hallazgos histopatológicos de las placentas de pacientes con Covid-19, no son concluyentes, ya que hay estudios que no encontraron diferencias significativas en las diferentes patologías placentarias, y otros encontraron asociación con MVF o MVF o con cambios inflamatorios. Nuestra muestra fue pequeña ya que nuestro hospital, no es exclusivo de patología obstétrica, por lo mismo, y a pesar de que el tiempo destinado para recabar las muestras fue amplio, obtuvimos pocos casos que cumplieran los criterios de inclusión, por lo que pudiera no ser estadísticamente significativo.

Por otro lado, los cambios encontrados por sugieren que la infección por el virus genera cambios en la circulación materna, por lo que es preciso que la vigilancia prenatal y perinatal sea más estrecha ante estas circunstancias.

## **16.-RECURSOS**

Los recursos materiales, así como los recursos humanos que se requirieron durante la investigación son los propios del trabajo de rutina utilizados para el procesamiento de especímenes en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México.

La recolección de datos y el análisis macroscópico de las piezas fue realizado por la Dra. Carolina Quezada Núñez, médico residente del tercer año de Anatomía Patológica, con supervisión del Médico Anatomopatólogo adscrito. El análisis histológico y la clasificación de las lesiones, fue realizado por las doctoras Carolina Quezada Núñez y Ana Lirio Ramírez Ávila (médico adscrito a Anatomía Patología del Hospital Juárez de México).

## **17.-CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La investigación no implica riesgos para las pacientes y tampoco tiene implicaciones que impliquen riesgo para el personal que participa en su realización, más allá de los propios de su labor rutinaria.

## **18.-ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

El servicio de Anatomía patológica del Hospital Juárez de México cuenta con las medidas y pautas de seguridad recomendados para un laboratorio de Anatomía Patológica.

## 19.-CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Fecha
Planteamiento del Problema	1 de Abril 2020
Realización del Marco teórico	30 de Septiembre 2020 – 30 de Noviembre 2020
Realización de Pregunta de investigación	1 de Octubre 2020
Elaboración de la Justificación	2 de Octubre 2020
Elaboración del Objetivo General	7 de Octubre 2020
Elaboración de los Objetivos específicos	7 de Octubre 2020
Planteamiento del diseño de investigación	9 de Octubre 2020
Definición de los criterios de selección	14 de Octubre 2020
Registro de Tesis	Fecha de Aceptación y asignación del número de registro por parte del comité de investigación: 01 de Marzo 2021  Fecha de registro UNAM: 22 de Octubre 2021
Revisión la libreta de recepción del servicio de Anatomía patológica para identifican las placentas recibidas con diagnóstico de Covid- 19  Búsqueda de datos clínicos en archivo de expedientes.	Abril 2021-Mayo 2021

r

Inclusión extensa de placentas seleccionadas	Marzo 2021
Revisión de los cortes histológicos	Mayo 2021
Evaluación de los hallazgos por médico patólogo experto	Junio 2021
Documentación de los hallazgos	Julio 2021
Análisis estadístico	Agosto 2021
Reporte de Resultados	Septiembre 2021
Realización de Discusión y Conclusiones	Septiembre 2021

## 20.-REFERENCIAS:

1. Hijona Elósegui JJ, Carballo García AL, Fernández Risquez AC, Bermúdez Quintana M, Expósito Montes JF. Does the maternal-fetal transmission of SARS-Cov-2 occur during pregnancy? *Rev Clin Esp.* 2020 Jun 5;221(2):93-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2020.06.001.Epub ahead of print. PMID: 32546368; PMCID: PMC7274579.
2. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):457-460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32009228; PMCID: PMC7089049
3. Verma S, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV-2 and pregnancy: An invisible enemy? *Am J Reprod Immunol.* 2020 Nov;84(5):e13308. doi: 10.1111/aji.13308. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32678975; PMCID: PMC7404619.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Shroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.

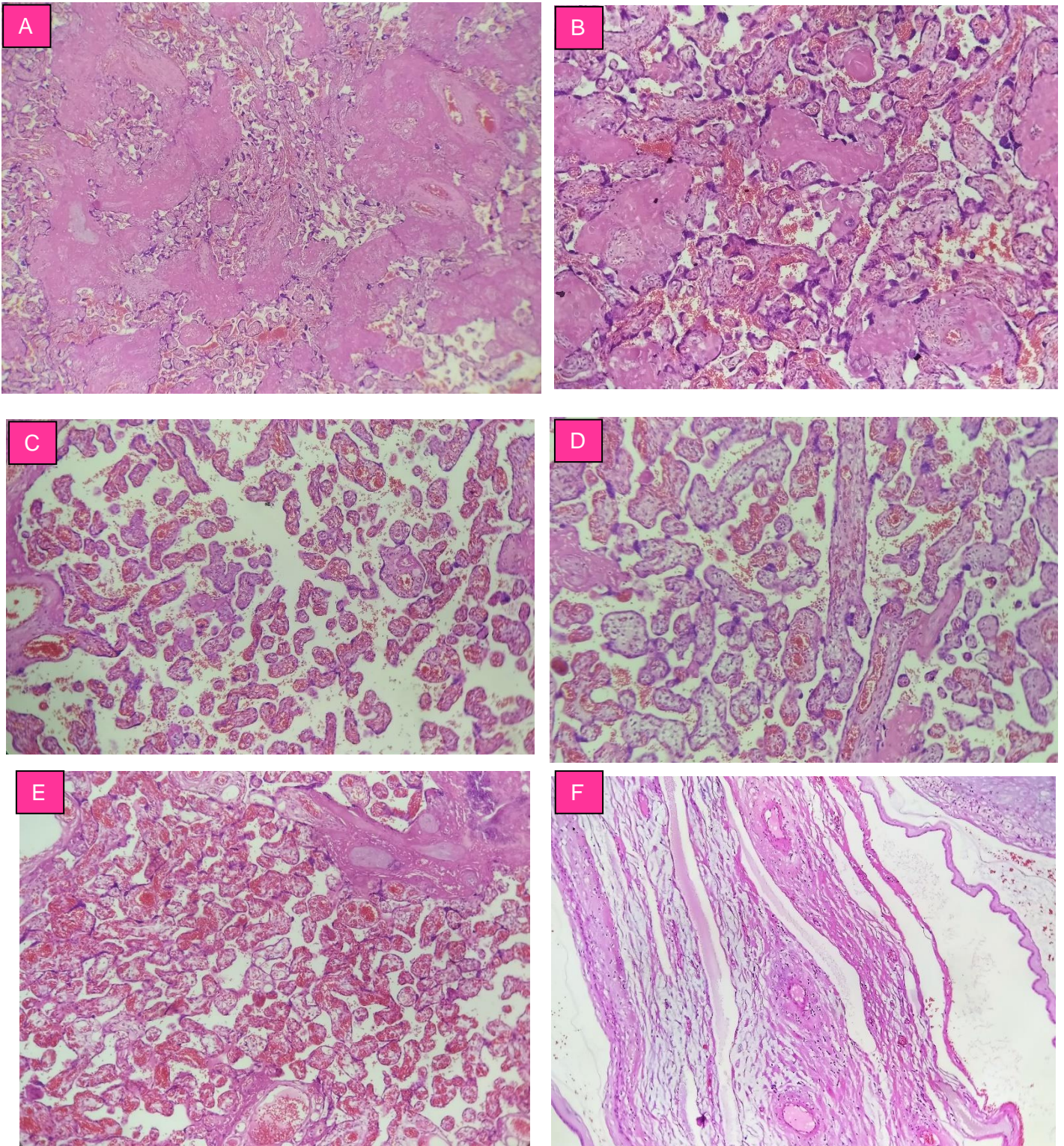
5. Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Renin Angiotensin Axis, Angiotensin Converting Enzyme 2 and Coronavirus. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Jun;91(3):330-338. Spanish. doi: 10.32641/rchped.vi91i3.2548. PMID: 32730512.
6. Zhou B, Zhao W, Feng R, Zhang X, Li X, Zhou Y, Peng L, Li Y, Zhang J, Luo J, Li L, Wu J, Yang C, Wang M, Zhao Y, Wang K, Yu H, Peng Q, Jiang N. The pathological autopsy of coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in China: a review. *Pathog Dis.* 2020 Apr 1;78(3):ftaa026. doi: 10.1093/femspd/ftaa026. PMID: 32533838; PMCID: PMC7314003
7. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020 May 5;153(6):725-733. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062. Erratum in: *Am J Clin Pathol.* 2020 May 5;153(6):852. PMID: 32275742; PMCID: PMC7184436
8. Tabary M, Khanmohammadi S, Araghi F, Dadkhahfar S, Tavangar SM. Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol Res Pract.* 2020 Sep;216(9):153097. doi: 10.1016/j.prp.2020.153097. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32825963; PMCID: PMC7334952.
9. Juan, J., Gil, MM, Rong, Z., Zhang, Y., Yang, H. y Poon, LC (2020). *Efectos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID -19) en los resultados maternos, perinatales y neonatales: una revisión sistemática. Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología.* doi: 10.1002 / uog.22088
10. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020 Jun 1;26(6):367-373. doi: 10.1093/molehr/gaaa030. PMID: 32365180; PMCID: PMC7239105.
11. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental pathology in COVID-19, *Am J Clin Pathol.* 2020 Jun 8;54(1):23–32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089. PMID: 32441303.
12. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1): 292-297. doi: 10.1016 / j.ajog .2003.11.019. PMID:15295381; PMCID: PMC7137614.
13. Levitan MD, Viktoriya MD et.al. Histologic and Immunohistochemical Evaluation of 65 Placentas From Women With Polymerase Chain Reaction-Proven Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Brooklyn, USA. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145:648–656; doi: 10.5858/arpa.2020-0793-SA
14. Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahanian SA, Akerman M, Hernandez A, Rapkiewicz AV, Ragolia L, Sicuranza G, Chavez MR, Vintzileos AM, Khullar P. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Apr;224(4):382.e1-382.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.020. Epub 2020 Oct 19. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jun 10; PMID: 33091406; PMCID: PMC7571377.

15. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine*. 2020 Sep;59:102951. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102951. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818801; PMCID: PMC7430280
16. Gao L, Ren J, Xu L, Ke X, Xiong L, Tian X, Fan C, Yan H, Yuan J. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. *Diagn Pathol*. 2021 Jan 14;16(1):8. doi: 10.1186/s13000-021-01067-6. PMID: 33441152; PMCID: PMC7806280
17. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, Kerby A, Tamber KK, Jones CJ, Adams Waldorf KM, Heazell AEP. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020 Nov;101:13-29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32911234; PMCID: PMC7443324.
18. Ng WF, Wong SF, Lam A, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology*. 2006 Jun;38(3):210-8. doi: 10.1080/00313020600696280. PMID:16753741; PMCID: PMC7131423.
19. Keith L. Moore, T. V. N. Persaud. (2004). *Embriología clínica*. España: S.A. Elsevier España, pp 37-56, 120-127.
20. Mills E. Stacey. (2015). *Histología para patólogos*. Caracas: Amolca,
21. Kurman, Robert J., Hedrick Ellenson, Lora, Ronnett, Brigitte M. (Eds.). (1977). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer. pp 1000-1003, 1067-1069, 1083-1085
22. Lester.S (2010). *Manual of Surgical Pathology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp 458-452
23. Khong TY, Mooney EE, et.al Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jul;140(7):698-713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. Epub 2016 May 25. PMID: 27223167.

## 21.-ANEXOS

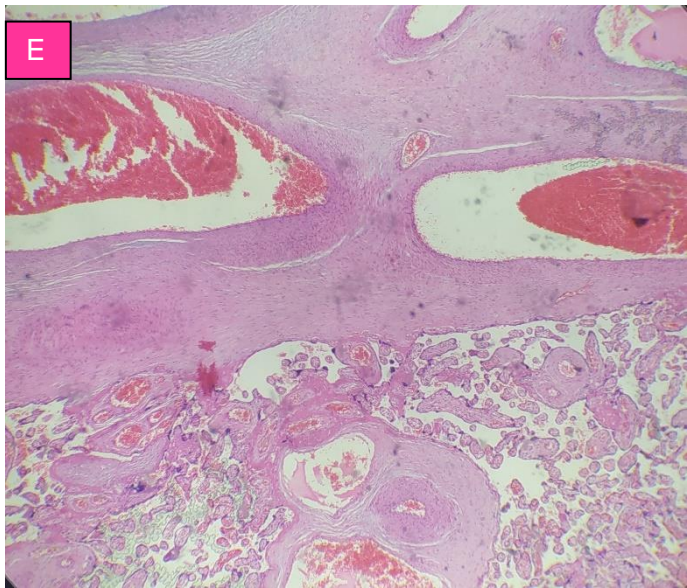
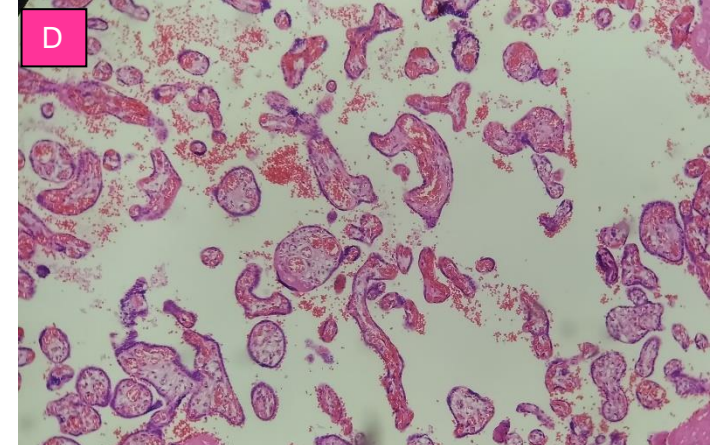
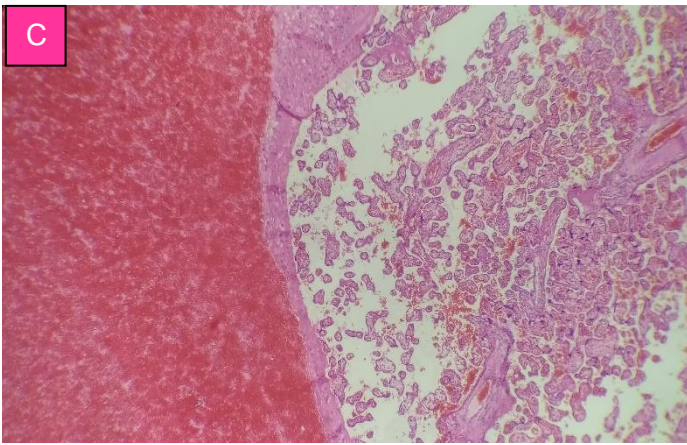
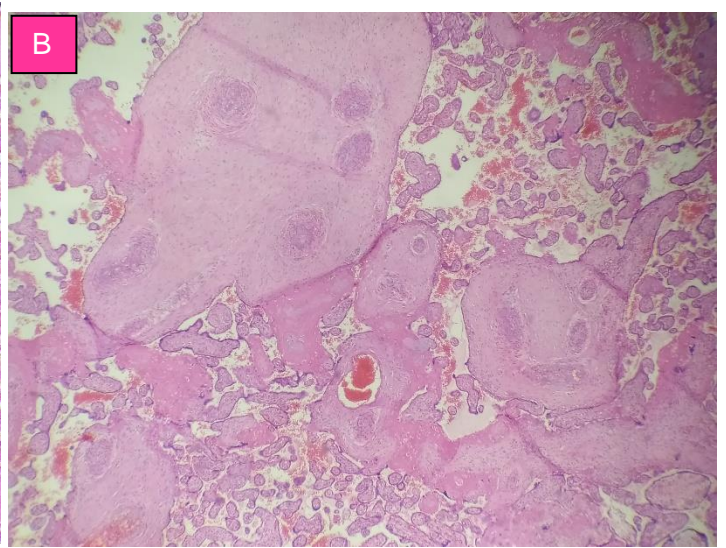
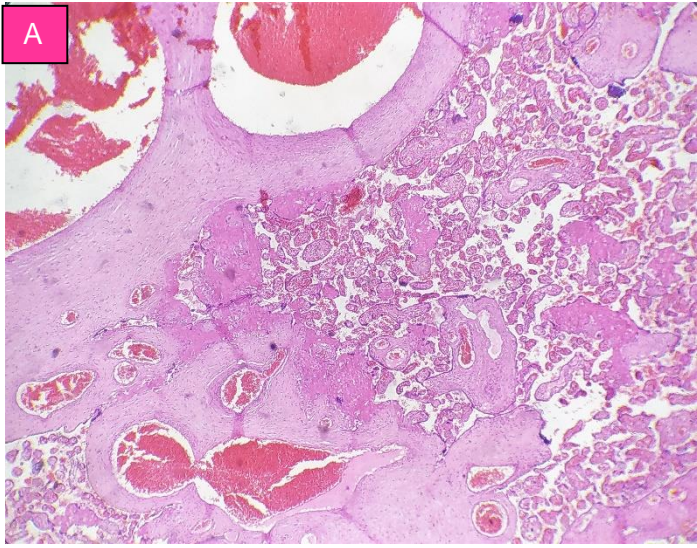


**Figura 1. Fotografías macroscópicas representativas.** (A) Caso 4. Hemorragia retroplacentaria. (B) Caso 7. Deposito de fibrina intervellosa, hemorragia retroplacentaria e infarto periférico. (C) Caso 12. Disco coriónico sin alteraciones macroscópicas aparentes. (D) Caso 13. Placenta pequeña para la edad gestacional.



**Figura 2. Fotomicrografías** (A) Caso 4. Deposito de fibrina intervellosa (B) Caso 4. Aumento de nodos sincitiales (C) Caso 6. Vellosidades pequeñas maduras (D) Caso 6. Aumento de nodos sincitiales (E) Caso 9. Segundo caso de vellosidades pequeñas maduras (F) Caso 9. Arteriopatía decidual





**Figura 3. Fotomicrografías**

(A) Caso 11. Ectasia vascular (B) Caso 11. Vellosidades intermedias ocluidas (C) Caso 12. Aspecto histopatológico de la hemorragia retroplacentaria (D) Caso 12. Hipoplasia de vellosidades distales

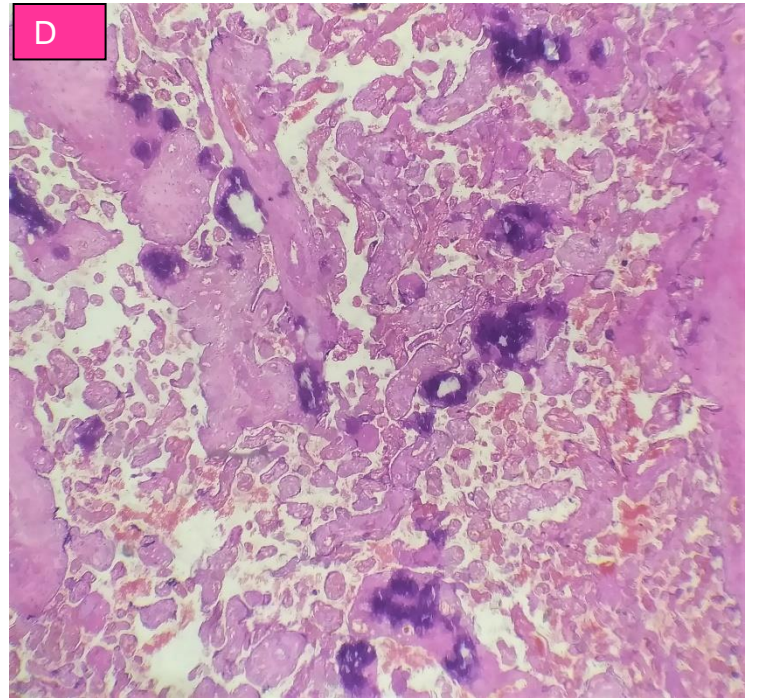
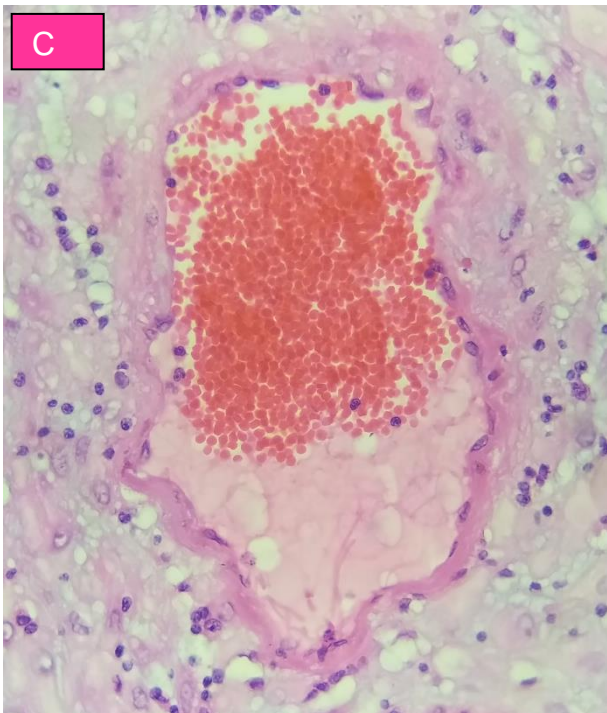
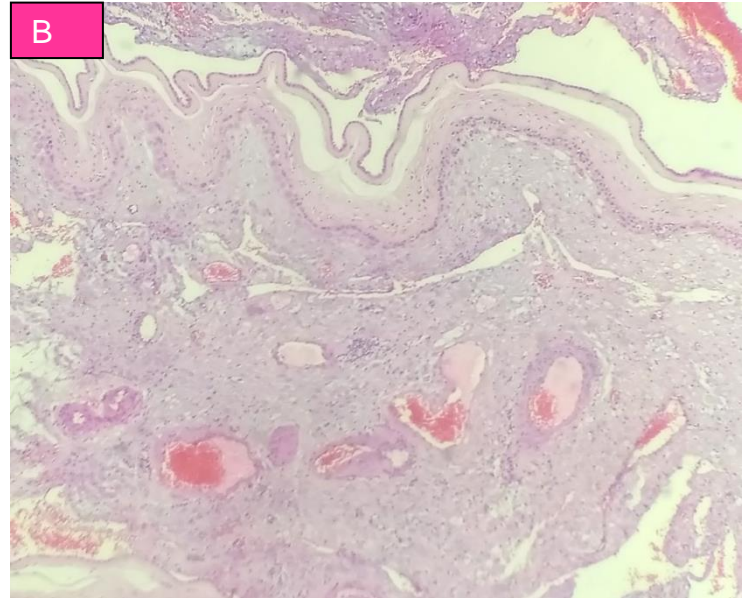


Figura 4. Fotomicrografías (A) Caso 12. Foco de hemorragia localizado en decidua (B) Caso12. Arteriopatía decidual (C) Caso 12. Necrosis fibrinoide de arteria decidual a mayor aumento Caso 14. Calcificaciones distroficas en placenta de una embarazo de 37.4 sdg