



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA PLACENTA EN PACIENTES CON COVID-19, SU
RELACION CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LOS RESULTADOS OBSTETRICOS
EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA ERENDIRA TAPIA GONZALEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. ANTONIO GUTIERREZ RAMIREZ

DRA. ANA LIRIO RAMIREZ AVILA

DR. JOSE BONILLA DELGADO



CIUDAD DE MEXICO, JULIO 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.


AUTORIZACION DE TESIS

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA PLACENTA EN PACIENTES CON COVID-19, SU RELACION CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LOS RESULTADOS OBSTETRICOS EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

202/21-R



DRA. GABRIELA ERENDIRA TAPIA GONZALEZ
TESISTA



DR. ANTONIO GUTIÉRREZ RAMÍREZ
DIRECTOR CLINICO DE TESIS



DRA. ANA LIRIO RAMIREZ AVILA
DIRECTORA CLINICA DE TESIS



DR. JOSE BONILLA DELGADO
DIRECTOR METODOLOGICO DE TESIS



DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO



DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN
JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis representa la culminación de una etapa en mi vida profesional, que sin duda no fue fácil pero sin el apoyo de las personas mas importantes no hubiera sido posible

A mi papá, mi gran motor de vida e inspiración, porque sin sus palabras de aliento y motivación en mis días donde me sentía derrotada no estaría donde estoy, gracias por el gran ejemplo que siempre me has dado.

A mi mamá, por su gran apoyo y motivación desde que inicié este largo camino.

A mis hermanos, que tras largos años de estudio han permanecido a mi lado siempre motivándome, aconsejándome y confiando plenamente en mi.

Al amor de mi vida, que inició este camino a mi lado y continua de la mano apoyándome incondicionalmente.

A mis profesores y tutores, gracias por su tiempo, paciencia y su dedicación.

CONTENIDO

MARCO TEÓRICO	4
Introducción	4
El origen del SARS COV 2	4
Epidemiología	5
Mecanismos de transmisión	6
Patogenia y presentación clínica	6
Infección materna	7
Patología placentaria	9
Diagnóstico	13
Control prenatal, puerperio y lactancia	15
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
METODOLOGÍA	17
Diseño del estudio	17
Lugar de estudio	17
Diseño de la investigación	17
Tamaño de la muestra	17
Población de estudio	18
DEFINICIÓN DE VARIABLES	19
TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
RECURSOS A UTILIZAR	23
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	24
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	33

MARCO TEÓRICO

Introducción

Los coronavirus, nombrados así por las puntas en forma de corona de su superficie (latín: corona = corona), son virus de ARN de polaridad positiva que pertenecen a la subfamilia Coronaviridae, en la familia Coronaviridae del orden Nidovirales . Formados de cuatro subgrupos: alfa, beta, gamma y delta, de acuerdo a su estructura genómica. Los alfa y betacoronavirus infectan solo a mamíferos, y causan síntomas respiratorios en humanos y gastroenteritis en otros animales. Hasta diciembre de 2019, solamente se conocía de la existencia de seis coronavirus diferentes que infectan humanos, de estos, dos (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HKU1) causan síntomas leves del tipo resfriado común en personas inmunodeprimidas y los otros dos han causado pandemias en las últimas dos décadas. En 2002-2003, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) causó la epidemia de SARS, con una mortalidad del 10%. Así mismo, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) provocó una pandemia en 2012 con una mortalidad del 37%.¹

En 2019, se establecieron casos de neumonía atípica en la ciudad de Wuhan, China, con un nuevo betacoronavirus, llamado el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV). Cuando se secuenció el genoma del 2019-nCoV, se identificó que comparte 79,5% de la secuencia genética con el SARS-CoV que causó la pandemia de 2002-2003, por lo que el Comité Internacional de Taxonomía de Virus renombró el 2019-nCoV como SARS-CoV-2. Los nuevos casos se presentaron en noviembre y diciembre con diferentes grados de dificultad respiratoria de etiología desconocida y se trataron como posibles infecciones por influenza, la mayoría de los casos tenían antecedente de exposición al mercado de mariscos de Wuhan ("mercado húmedo"), las autoridades sanitarias de Wuhan emitieron una alerta epidemiológica y el 30 de diciembre de 2019 el mercado húmedo se cerró. En enero de 2020, investigadores chinos dieron a conocer la secuencia genética completa del nuevo coronavirus, llamado SARS-CoV-2, por lo que la enfermedad que causó se denominó enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).²

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró a la COVID-19 como emergencia de salud pública mundial, sexto después de influenza H1N1 en 2009, poliomielitis en 2014, Ébola en África Occidental en 2014, virus Zika en 2016, y el ébola en la República Democrática del Congo en 2019. El 11 de marzo de 2020 la OMS designó a la COVID-19 como pandemia.³

El origen del SARS COV 2

Los diversos tipos de coronavirus que han causado enfermedades a los seres humanos han tenido origen animal, generalmente murciélagos o roedores. En el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, se transmitieron directamente a los humanos a partir de los gatos salvajes y los dromedarios, respectivamente.⁴

¹ Rabi, Firas A., *et al.*, 2020, SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far, *Pathogens*, marzo, 9, no. 3.

² Rabi, SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019.

³ Rabi, SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019.

⁴ Rabi, SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019.

Los diversos tipos de coronavirus relacionados con el SARS se encuentran cubiertos por proteínas de pico que contienen un dominio de unión al receptor variable (RBD), este se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que se encuentra en el corazón, los pulmones, los riñones y el tracto gastrointestinal, lo que facilita la entrada del virus en las células diana. El RBD de SARS-CoV-2 semeja ser una versión mutada de su virus, extraído de murciélagos. Por lo tanto, se cree que el SARS-CoV-2 también se originó en los murciélagos y, después de mutar, pudo infectar a otros animales, por lo que la mutación aumentó su afinidad de RBD por ECA2 en humanos, pero también en otros animales como hurones y pangolines malayos.⁵

Epidemiología

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se tiene un total de 287,441,128 casos en 236 países, distribuyendo el número de casos por regiones: América (36.29%), Europa (35.6%), Asia Sudoriental (15.66%), Mediterráneo Oriental (5.98%), África (2.53%), con una tasa de letalidad global del 2.1%.² El primer caso de la COVID-19 en México se identificó el 27 de febrero de 2020. El 30 de marzo, se decretó una emergencia de salud nacional, debido al número de casos confirmados y las muertes por la enfermedad.⁶

El 25 de enero de 2021, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), a través del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER), reportaron un millón 771 mil 740 casos confirmados de COVID-19. De estos se han recuperado, un millón 335 mil, 876 pacientes. Las defunciones registradas fueron de 150 mil 273 personas, con una letalidad de 8.4%.⁷

Del inicio de la pandemia hasta el 31 de diciembre del 2021, se tiene un total de 120,919 mujeres embarazadas y en puerperio con sospecha de COVID-19 y 32,237 casos positivos. En este grupo se registraron 647 defunciones maternas por COVID-19, lo que significa una letalidad del 2.0%. Las entidades federativas con más casos confirmados en este grupo de población son: Ciudad de México (4,412), Nuevo León (1,262), Guanajuato (1,235), Jalisco (990), Estado de México (983), y Tabasco (792).⁸

Desde la semana epidemiológica número 27 del 2021 (a partir del 4 de julio), se COVID-19 lo que impacta en un incremento de 7.1%, pasando de 15.3 x 100,000 Recien Nacidos Vivos (RNV), en la Semana Epidemiológica (SE) 26 a 16.4 x 100,000 RNV en la SE 30, colocando a las muertes maternas por la COVID-19 como la primera causa de mortalidad materna en México, con un total de 35.1% de muertes maternas ocurridas en el 2021, siendo que ninguna de las defunciones maternas desde la SE 27 a la fecha tienen el antecedente de vacunación contra COVID-19.⁹

En el Hospital Juárez de México se reportaron 35 nacimientos con la COVID-19 en el año 2020. En 2021 45 y para febrero 2022 16 nacimientos. Además de 4 defunciones maternas directas por la COVID-19.

⁵ Rabi, SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019. incremento el número de muertes maternas de 22.4% en relación al número de defunciones por

⁶ Suárez, V., *et al.*, 2020, Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020, *Revista Clínica Española* 220(8).

⁷ Secretaría de Salud, Informe Integral de COVID-19 en México.

⁸ Secretaría de Salud, Informe Integral de COVID-19 en México.

⁹ Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica, 2021, COVID-19 durante el Embarazo, Aviso Epidemiológico, 3 de agosto.

Mecanismos de transmisión

En información actual se ha documentado que la infección fue de origen zoonótico y la transmisión es de persona a persona mediante gotas respiratorias después de un contacto directo menor a 2 metros de una persona infectada o con superficies contaminadas y secreciones infectadas, procedimientos invasivos con transmisión que pueden generar también transmisión mediante aerosoles (ventilación, aspiración de secreciones respiratorias, traqueostomía, broncoscopia, oxigenoterapia). La transmisión vertical se ha estimado con un riesgo bajo de 1-3.5% y en líquido amniótico puede existir, sin embargo es excepcional. En la placenta se ha aislado SARS CoV-2, sin embargo no se ha determinado la transmisión vertical, al momento tampoco se ha evidenciado la presencia del virus en leche materna ni en secreciones vaginales.

Patogenia y presentación clínica

FISIOPATOLOGÍA

El sistema inmunológico de la mujer embarazada sufre de diversos cambios, para lo cual deberá adaptarse al desarrollo de un nuevo embrión. Este estado inmune cuenta con periodos pro inflamatorios y antiinflamatorios durante el desarrollo del feto, y el balance entre las citoquinas pro inflamatorias (IL 1a, 1b, 6 y 12, INF gamma) y las anti-inflamatorias (IL 4, 10, 13) crean un ambiente favorable para la adaptación materna al antígeno fetal, por lo que el efecto antiinflamatorio puede ejercer un mecanismo de protección y la enfermedad por la COVID 19 podría ser menos grave en esta población.¹⁰

La unión del SARS-CoV a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) en los neumocitos de tipo II en los pulmones provoca una cascada inflamatoria en el tracto respiratorio inferior, cuando la proteína de pico del SARS se une al receptor ECA2, el complejo es procesado proteolíticamente por la proteasa transmembrana tipo 2 TMPRSS2 que lleva a la escisión de ECA2 y la activación de la proteína de pico, facilitando de esa manera la entrada del virus a la célula diana. Se ha visto que las células en las que se encuentran ECA2 y TMPRSS2 son las más susceptibles a la entrada del SARS-CoV. Los primeros indicios son que el virus SARS-CoV-2 también necesita de ECA2 y TMPRSS2 para ingresar a las células.¹¹

La respuesta inmune del huésped y la cascada inflamatoria debido a la entrada del virus y la infección celular, es iniciada por células presentadoras de antígeno. Por lo que el proceso inicia con la célula presentadora de antígeno realizando dos funciones: (1) presentar el antígeno extraño a las células T-helper (Th1) CD4, y (2) liberar interleucina 12 para estimular aún más la célula Th1. Las células Th1 estimulan a las células T-killer (Tk) CD8 que se dirigirán a cualquier célula que contenga el antígeno extraño. Por lo que las células Th1 activadas estimulan a las células B para que produzcan anticuerpos específicos de antígeno.¹²

Se ha visto que los coronavirus se propagan con mayor frecuencia a través de gotitas respiratorias, y esta se limita a distancias cortas, generalmente menor de 2 metros. Sin embargo, la ruta aérea implica gotas mucho más pequeñas que pueden flotar y moverse distancias más largas con las corrientes de aire, por lo que las gotitas en el aire en ciertos entornos de humedad

¹⁰ Smithgall, Third-trimester placentas.

¹¹ Smithgall, Third-trimester placentas.

¹² Smithgall, Third-trimester placentas.

y temperatura pueden permanecer en vuelo durante horas y ya una vez que las gotas infectadas han aterrizado en las superficies, su supervivencia en la misma determina si es posible la transmisión por contacto. Se sabe que los coronavirus pueden sobrevivir y seguir siendo infecciosos desde las 2 horas y hasta 9 días en superficies como metal, vidrio o plástico, con mayor supervivencia en ambientes más fríos y secos.¹³

Se ha reportado que el ECA2 se encuentra en células deciduales, sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, el endotelio, y el músculo liso vascular de las vellosidades primaria y secundaria.¹⁴

Para el desarrollo de un embarazo saludable, las citoquinas contribuyen de manera fundamental, por lo que una producción proinflamatoria de estos inmunomoduladores debido a infecciones (bacterianas/virales) puede conducir a un embarazo patológico, que incluye trabajo de parto prematuro, aborto, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Es posible que la tormenta de citocinas proinflamatorias sistémicas que se observa a menudo con la infección grave por SARS CoV-2 comprometa el delicado equilibrio de las citocinas en la interfaz materno fetal que induce nacimientos prematuros.¹⁵

Infección materna

El periodo de incubación habitual es de 4 a 6 días, pudiendo llegar a ser hasta de 14 días. La infección por la COVID-19 puede ser asintomática hasta en el 75% de las gestantes. Cuando aparecen síntomas, la infección se puede clasificar de acuerdo a la gravedad de los síntomas respiratorios en leve, moderada y severa. La mayoría de casos sintomáticos durante el periodo de gestación presentan una infección leve (85%). Los síntomas más frecuentes en la gestación son fiebre y tos. Síntomas menos frecuentes son cefalea, disnea, mialgias, anosmia, diarrea y expectoración. Las alteraciones bioquímicas más frecuentes incluyen: elevación de proteína C reactiva (presente en 50%), leucopenia (expensas de linfopenia, presente en 35%), hipertransaminasemia y proteinuria.¹⁶

Aproximadamente un 15% evolucionan a formas graves y el 4% podría requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos y un 3% manejo avanzado de la vía aérea. Por lo que el embarazo se asocia a un mayor riesgo de infección severa respecto a la población no gestante, sobre todo en el tercer trimestre y cuando se asocian factores de riesgo: hipertensión crónica, diabetes pregestacional, edad materna avanzada, IMC elevado, sobre todo si se presentan otras como enfermedades cardiopulmonares, insuficiencia renal, estados de inmunosupresión (trasplantadas, infección por VIH, etc.)

La tasa de mortalidad en embarazadas se encuentra en alrededor del 0,1%. Las formas graves se presentan como síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía grave, sobreinfección respiratoria bacteriana, enfermedad tromboembólica, alteraciones cardíacas y sepsis. Se consideran marcadores bioquímicos de severidad y con valor pronóstico el dímero D, ferritina, DHL. Las formas graves de la COVID-19 pueden presentarse como un cuadro muy similar

¹³ Rabi, SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019.

¹⁴ Smithgall, Third-trimester placentas.

¹⁵ Hanna, Nazeeh, Mónica Hanna y Surendra Sharma, 2020, Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease? *American Journal of Reproductive Immunology* 84(5).

¹⁶ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, 2020, Protocolo: Coronavirus (COVID-19) y gestación (V6 – 23/4/2020).

a una preeclampsia grave. Sin embargo para un diagnóstico diferencial se tendrían que determinar los factores angiogénicos (sFlt-1/PIGF).¹⁷

Como parte de los cambios durante el embarazo, se tiene en cuenta que se lleva a cabo una etapa proinflamatoria y antiviral, seguido por otra antiinflamatoria o auxiliar (Th2) que permite el crecimiento fetal, y un cambio de regreso a la etapa proinflamatoria en el tercer trimestre. Debido a la dinámica Th1/Th2 y las adaptaciones fisiológicas relacionadas con el embarazo, como un tracto respiratorio superior edematoso y elevación del diafragma, generalmente se considera que las mujeres embarazadas son más susceptibles a los patógenos respiratorios virales en comparación con las no embarazadas. Para proteger al feto en desarrollo, la placenta funciona tanto como una barrera física como inmunológica entre el compartimento materno y el fetal, lo que conlleva que a nivel de la placenta haya cierta susceptibilidad a la replicación viral y la transmisión transplacentaria, como se ha demostrado con las infecciones TORCH (toxoplasmosis, rubéola, Citomegalovirus y herpes simple) y el virus Zika.¹⁸

La presencia del receptor ECA2 permite una posible entrada directa de partículas de SARS CoV-2 desde la circulación materna al tejido placentario, lo que, en combinación con la inmunotolerancia placentaria, podría resultar en un alto riesgo de infección placentaria.¹⁹

Es importante destacar los cambios histológicos en la placenta asociados con el SARS-CoV-2 los cuales son: intervillositis crónica, villitis crónica, depósitos masivos de fibrina perivillosa y daño del sincitiotrofoblasto que resulta en necrosis que puede limitar el intercambio esencial de gases y nutrientes en la interfaz materno fetal necesaria para la supervivencia fetal. La interfaz placentaria funcional restante en relación con la cantidad de interfaz dañada u ocluida por fibrina determinará el nivel de efecto sobre el crecimiento y desarrollo fetal.²⁰

Complicaciones fetales y neonatales:

Actualmente, no hay datos que sugieran un mayor riesgo de aborto o pérdida gestacional precoz en gestantes con la COVID-19. Los resultados previos en infectadas por SARS CoV no demostraron tampoco una relación con estas complicaciones, ni defectos congénitos. La principal complicación perinatal asociada a la COVID-19 es la prematuridad (17%), principalmente a expensas de prematuridad iatrogénica. Puede existir afectación placentaria por SARS CoV-2 y alteraciones anatomopatológicas de depósitos de fibrina o intervillosarios, malperfusión vascular, cuyas consecuencias a nivel fetal aun no están determinadas. De los neonatos de madres con la COVID-19, el 25% ingresa en una unidad neonatal, y el 50% de los casos presentarán clínica y hallazgos analíticos, por imagen, similar a la clínica de los adultos y generalmente con resultado favorable.²¹

Las neumonías que surgen de cualquier etiología infecciosa son causas importantes de morbilidad y mortalidad entre las mujeres embarazadas. Los resultados adversos incluyen ruptura prematura de membranas, trabajo de parto pretérmino, muerte fetal intrauterina, restricción del crecimiento intrauterino y muerte neonatal.

¹⁷ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

¹⁸ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

¹⁹ Husen, Marjolein F., *et al.*, 2021, Unique Severe COVID-19 Placental Signature Independent of Severity of Clinical Maternal Symptoms, *Viruses* 13(8).

²⁰ Husen, Unique Severe COVID-19.

²¹ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

Clasificación clínica de la COVID-19 según la gravedad.

INFECCIÓN LEVE

Sintomas de vías respiratorias altas (rinorrea, tos, odinofagia), síntomas inespecíficos (mialgias, fiebre) alteraciones bioquímicas: DHL y ferritina sin alteraciones, PCR \leq 7 mg/dL, linfocitos \geq 1000 cells/mm³, CURB 65=0

INFECCIÓN MODERADA

Neumonía leve: Saturación de oxígeno aire ambiente \geq 92%. Sin necesidad de asistencia ventilatoria ni vasopresores. Radiografía de tórax (infiltrado intersticial uni o bilateral) sin signos de gravedad. Alteraciones Bioquímicas: Ferritina $>$ 400ng/mL, DHL $>$ 300 U/L, PCR $>$ 7mg/dl, linfocitos $<$ 1000 cels/mm³, CURB-65 \leq 1.

INFECCIÓN GRAVE

Neumonía grave: Escala de Glasgow \leq 13 puntos, Presión sistólica \leq 100 mmHg y frecuencia respiratoria de \geq 22/min. Fallo de \geq 1 órgano o Saturación aire ambiente menor 92%. Choque séptico: uso de vasopresores, lactato \geq 2mmol/L, enfermedad tromboembólica, Otras complicaciones: alteraciones cardíacas, encefalitis, sobreinfección respiratoria bacteriana.²²

En el estado de Washington se realizó un estudio donde se encontró mayor riesgo de hospitalización, así como una tasa elevada de letalidad entre las personas embarazadas en comparación con las personas no embarazadas de edad similar, por lo que la diferencia radica en los cambios mecánicos, como la disminución del volumen pulmonar a medida que el feto crece, cambios inmunológicos y un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica.²³

Patología placentaria

La placenta y la decidua constituyen la interfaz materno fetal durante el embarazo, por lo que en conjunto cumplen un rol fundamental en la prevención de transmisión de patógenos. Li *et al* describieron evidencia de presencia del receptor del virus ECA2 en células de la decidua y de tejido placentario, por lo que su expresión a ese nivel, podría ser un factor clave en la transmisión vertical del SARS-CoV-2 y sus complicaciones en embarazadas, sin embargo, esto debe ser confirmado con estudios con muestras más grandes.²⁴

El sincitiotrofoblasto forma una capa celular entre la circulación materna y fetal, contribuyen a la transferencia transplacentaria de anticuerpos protectores y, en algunos casos, son permisivos para la infección viral y la transmisión subsiguiente a las células fetales.²⁵

El examen histopatológico del tejido placentario puede aportar información significativa sobre la salud tanto de la madre como del feto.²⁶

²² Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

²³ Jamieson, Denise J. y Sonja A. Rasmussen, 2022, An update on COVID-19 and pregnancy, *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 226(2).

²⁴ Farfán-Plaza, Alejandro, *et al.*, 2020, Transmisión vertical del SARS-CoV-2 ¿Qué evidencia hay? Una revisión de la literatura, *Salutem Scientia Spiritus* 6(1).

²⁵ Hosier, Hillary, *et al.*, 2020, SARS-CoV-2 infection of the placenta, *The Journal of Clinical Investigation* 130(9).

²⁶ Shanes, Elisheva D., *et al.*, 2020, Placental Pathology in COVID-19, *American Journal of Clinical Pathology* 154(1).

Diversos informes en placentas de madres con SARS-CoV-2 describen diferentes hallazgos patológicos como mala perfusión vascular materna y fetal, depósito de fibrina perivilloso y lesiones inflamatorias como intervillitis y corioamnionitis, así mismo se encontraron algunas muertes fetales asociadas con hallazgos placentarios inflamatorios e isquémicos.²⁷

Se ha encontrado como lesión principal el infiltrado inflamatorio, aunque éste se encuentra presente en todos los casos, representa sólo una fracción del tejido lesionado, siendo superado en gran cantidad por la necrosis en sí, incluso en los casos menos graves.²⁸

La infección de células trofoblásticas por SARS CoV-2 podría ser el mecanismo lesional en estos casos. El sincitiotrofoblasto expresa niveles altos (incluso más altos que los neumocitos) de ECA 2, el receptor para la entrada de células del SARS CoV-2 en células humanas. El daño trofoblástico difuso, con necrosis trofoblástica y colapso del espacio intervilloso con infiltrados inflamatorios intervillosos variables y depósito de fibrinoide perivilloso podría ser la contraparte placentaria del daño alveolar difuso del pulmón, que es el principal hallazgo histopatológico en la neumonía por COVID-19. Se encontró un patrón transcripcional similar al de los pulmones infectados con SARS CoV-2 en muestras de placenta infectada con SARS-CoV-2 con una carga viral alta.²⁹

El daño en el tejido trofoblástico, caracterizado por necrosis difusa o focal del trofoblasto y necrosis intervillosa, el colapso del espacio con cantidades variables de infiltrado inflamatorio intervilloso mixto y depósito fibrinoide, es la característica distintiva de la infección de placenta por SARS CoV-2. Cuando es difuso, involucra la mayor parte del tejido coriónico y da como resultado la muerte fetal.³⁰

Veinte estudios informaron hallazgos de histopatología placentaria en placentas del tercer trimestre después de la infección materna por SARS CoV-2. Utilizando los criterios del Consenso de Amsterdam para categorizar los resultados de histopatología, evidencia de mala perfusión vascular fetal (35,3% de los casos; intervalo de confianza (IC) del 95%) y mala perfusión vascular materna (46% de los casos; IC del 95% junto con evidencia de inflamación en las placentas (villitis 8,7% casos, intervillositis 5,3% de los casos, corioamnionitis 6% de los casos). Las patologías placentarias observadas en SARS CoV-2 fueron consistentes con los hallazgos posteriores a la infección materna por SARS-CoV-1. De los examinados, una minoría de recién nacidos (2%) y las muestras de placenta dieron positivo a la infección por SARS CoV-2 (21%).

Se sabe que la infección grave por la COVID-19 da como resultado una hipoxia sostenida, una agresión implicada en la RCIU, la preeclampsia y la muerte fetal. Además, la transmisión vertical de agentes infecciosos puede ocurrir durante el embarazo o el parto. En cualquier caso, se necesitan pruebas de transmisión o daño placentario para establecer un vínculo mecánico entre la infección materna y el resultado fetal.³¹

La intervillositis, como se ve en este caso, describe una patología placentaria que consiste en depósitos de fibrina e infiltración de células mononucleares de los espacios intervillosos. Se asocia con altas tasas de aborto espontáneo, restricción del crecimiento fetal y preeclampsia. El depósito masivo de fibrina también se observó en la patología placentaria en mujeres embarazadas con SARS así como en aquellos con malaria y recientemente en una mujer

²⁷ Hosier, SARS-CoV-2 infection of the placenta.

²⁸ Garrido-Pontnou, Marta, *et al.*, 2021, Diffuse trophoblast damage is the hallmark of SARS-CoV-2-associated fetal demise, *Modern Pathology* 34.

²⁹ Hosier, SARS-CoV-2 infection of the placenta.

³⁰ Sharps, Megan C., *et al.*, 2020, A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection, *Placenta* 101.

³¹ Herrera, M., *et al.*, 2020, Embarazo e Infección por Coronavirus COVID 19, Información para Profesionales de la Salud, Bogotá: Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal.

embarazada con infección por SARS CoV-2 sin preeclampsia con depósito de fibrina intervellosa, que experimentó un aborto espontáneo en el segundo trimestre. En el último caso, se desconoce si la COVID-19 precipitó la intervillositis. Sin embargo, recientemente se ha observado una infiltración masiva de macrófagos junto con la deposición de fibrina en el tejido pulmonar examinado en la autopsia de pacientes con COVID-19 grave, lo que aumenta la posibilidad de que una inmunopatología común conduzca al reclutamiento y activación de macrófagos y cause daño tisular. Los estudios de placenta de mujeres con la COVID-19 pudieran ayudar a determinar si esta es una característica histológica asociada con la infección placentaria SARS CoV-2.³²

Un estudio describió hallazgos histopatológicos en las placentas de mujeres con infección por COVID-19 en el cual los tejidos placentarios de embarazos con COVID-19 mostraron una mayor prevalencia de arteriopatía decidual y otras características de mala perfusión vascular materna. Esta patología a menudo se observa con lesión placentaria que refleja anomalías en la oxigenación y se asocia con resultados perinatales adversos. Sin embargo estos cambios pueden indicar complicaciones relacionadas con infección viral placentaria, inflamación sistémica (tormenta de citocinas), hipoxia materna o estado de hipercoagulabilidad.³³

El SARS CoV-2 puede causar disfunción placentaria al provocar inflamación sistémica (tormenta de citoquinas), anomalías en la oxigenación dentro del espacio intervelloso (coagulopatía asociada a COVID-19 y neumonía materna), o al infectar directamente la placenta causando daño celular.³⁴

Una serie de casos publicada en la Ciudad de Chicago donde analizaron 16 placentas de pacientes con infección por Sars COV 2 y síndrome respiratorio agudo severo se encontró que el hallazgo más significativo es un aumento en la tasa de características de MVM, arteriopatía decidual, necrosis fibrinoide e hipertrofia mural de arteriolas de membrana, y se ha asociado con oligohidramnios, restricción del crecimiento fetal, parto pretérmino y muerte fetal, por lo que las placentas de mujeres infectadas con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS CoV - 2) tienen tasas más altas de arteriopatía decidual y otras características de mala perfusión vascular materna asociadas con resultados adversos en comparación con los controles.³⁵

En la Ciudad de Hong Kong en el Hospital Princess Margate, se estudiaron siete placentas, de las cuales las placentas de dos mujeres convalecientes de SARS en el primer trimestre fueron normales, tres que nacieron en la etapa aguda del SARS, mostraron aumentos en la fibrina subcorial que podrían haber estado relacionados con alteraciones en el flujo sanguíneo placentario materno debido a la enfermedad respiratoria hipóxica. Vasculopatía trombotica fetal extensa se observó en las placentas de dos pacientes convalecientes de SARS en el tercer trimestre. Ambos embarazos tuvieron retraso del crecimiento intrauterino, oligohidramnios y recién nacidos pequeños para la gestación.³⁶

En otro estudio donde se analizaron los hallazgos histopatológicos de 150 placentas del tercer trimestre del embarazo se encontraron datos de Mala perfusión Vascular Materna, Malperfusión Vascular Fetal (MVF) y datos de infección. Aunque estos datos fueron hallados en placentas con diagnóstico confirmado de COVID-19 la severidad no fue comparada con casos controles. Sin embargo la mayoría de los estudios no encontraron evidencia de infección viral en el tejido. A pesar de que casi todos los recién nacidos de madres infectadas con COVID-19 son

³² Shanes, Placental Pathology in COVID-19.

³³ Hanna, Hanna y Sharma. 2020. Is pregnancy an immunological contributor.

³⁴ Hanna, Hanna y Sharma. 2020. Is pregnancy an immunological contributor.

³⁵ Shanes, Placental Pathology in COVID-19.

³⁶ Ng, W. F., *et al.*, 2006, The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation, *Pathology* 38(3).

SARS-CoV-2 PCR negativos, el virus podría afectar los resultados perinatales a través de la lesión placentaria.³⁷

Las lesiones de mala perfusión vascular materna en la placenta se asocian con resultados adversos del embarazo como muerte fetal parto pretérmino y desprendimiento de placenta, y se han observado con mayor frecuencia en comparación con los controles.³⁸

CONSENSO DE AMSTERDAM DE PATOLOGIA PLACENTARIA

El Consenso Internacional se establece con el objetivo de estandarizar el muestreo de las placentas, y así proponer definiciones y criterios diagnósticos de las lesiones placentarias más comunes. A continuación se presentan las definiciones y características de las alteraciones de la placenta para su clasificación histopatológica:

MALA PERFUSIÓN MATERNA

Gran parte de los efectos de la remodelación inadecuada de la arteria espiral manifiesta como un espectro que incluye restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia, la mala perfusión de alta velocidad puede ser perjudicial a la placentación en el embarazo temprano y en el embarazo posterior.

MALA PERFUSIÓN VASCULAR FETAL

Se debe a una obstrucción en el flujo sanguíneo fetal que podría resultar de una serie de condiciones (p. ej., lesiones del cordón umbilical, hipercoagulabilidad, complicaciones del feto, disfunción cardíaca, como hipoxia, etc.), los hallazgos consistentes con MVF son trombosis, vellosidades avasculares segmentarias y estromal vellosa. Otros posibles marcadores, como depósito de fibrina intramural vascular, obliteración de vasos sanguíneos, esclerosis fibromuscular y ectasia vascular, deben también ser buscados.

VITILITIS

Se caracteriza por presentar un 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. La villitis crónica por su parte se caracteriza porque el infiltrado es tipo linfoplasmático.

OTRAS LESIONES INFLAMATORIAS

Deben tenerse en cuenta las entidades que se ha informado que están asociadas con la villitis, como la vasculitis eosinofílica de células T, la intervillositis crónica y la deciduitis crónica.

La vasculitis eosinofílica de células T puede ocurrir en cualquiera de los lados de un vaso de la placa coriónica y consiste en linfocitos T acompañados de eosinófilos, con trombosis ocasional asociada. La intervillositis crónica puede estar asociada con resultados adversos del embarazo y puede ser recurrente. Se han excluido específicamente los casos con villitis, pero otros han descrito su coexistencia. La deciduitis crónica puede definirse por la extensión de la inflamación crónica y la presencia de células plasmáticas dentro de la placa basal.³⁹

³⁷ Patberg, Elizabeth T., *et al.*, 2021, Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term, *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 224(4).

³⁸ Patberg, Coronavirus disease.

³⁹ Khong, T. Yee *et al.*, 2016, Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 140(7): ###.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección aguda se puede realizar por medio de test microbiológicos (test rápido de antígeno o PCR de muestra respiratoria) En los casos de clínica compatible el test rápido de antígeno se utilizará únicamente para casos con sintomatología menor a 5 días ya que después pierde sensibilidad.⁴⁰

De acuerdo a la OMS, el diagnóstico se realiza con la recolección de la muestra dentro de los primeros 5 días de inicio de los síntomas hasta máximo el décimo día, llevando a cabo todas las medidas de protección establecidas (uso de mascarilla, protección ocular y bata), y dado la facilidad de la toma se recomiendan el hisopado faríngeo y el aspirado nasofaríngeo.⁴¹

En aquellos casos con test de antígeno y cuadro clínico compatible, no será necesario realizar una PCR de confirmación si no hay criterios de ingreso, si la paciente requiere de ingreso hospitalario y cuenta o no con test de antígenos, se deberá realizar PCR. En casos test negativo y clínica compatible se debe confirmar con PCR. En casos con PCR nasofaríngea negativa y síntomas graves del tracto respiratorio inferior se debe considerar realizar PCR de lavado bronquealveolar, aspirado endotraqueal o esputo.^{42, 43}

De acuerdo a las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio, se clasifican los casos de la siguiente manera:

1. Caso sospechoso: Infección respiratoria aguda que cursa con síntomas compatibles con la COVID-19, aun sin resultado de PCR.
2. Caso confirmado: Cuadro clínico y test de antígenos o PCR positivo o Caso asintomático con test antigénico o PCR positivo e IgG negativa, o criterios clínicos con test de antígeno o PCR negativo, IgM positivo.
3. Caso probable: Infección respiratoria aguda grave diagnosticada por cuadro clínico y por imagen compatible de COVID-19 con test antígeno o PCR negativo ni antecedente de exposición con caso confirmado.
4. Caso descartado: caso sospechoso con test PCR negativo, sin sospecha clínica ni antecedente de exposición con caso confirmado.
5. Caso con infección resuelta: Caso que curso con síntomas compatibles con la COVID-19 más de 14 días antes de la fecha de la toma de la muestra, asintomático, test PCR actual negativa, IgG positiva (infección previa).⁴⁴

CRITERIOS DE INGRESO

- Fiebre persistente > 38°C a pesar de administración de antipiréticos
- Criterios de infección moderada: Alteraciones bioquímicas: DHL > 300 U/L, ferritina > 400ng/mL,

⁴⁰ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁴¹ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁴² Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁴³ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁴⁴ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

- PCR >7mg/dl, linfocitos < 1000 cels/mm³, Radiografía de tórax con signos de neumonía
- Escala de gravedad CURB-65 mayor de 1.
- Criterios de ingreso por motivos obstétricos

Las pacientes embarazadas con síntomas requerirán permanecer en aislamiento de acuerdo a las manifestaciones clínicas y su estado hemodinámico, se determinara la necesidad de aislamiento y si se confirma la infección se deberá realizar una vigilancia fetal mas estrecha.⁴⁵

En casos severos, las alteraciones bioquímicas que se encuentran: elevación significativa de DHL y dímero D , que por lo cambios propios del embarazo se observa un aumento, dado por los cambios fisiológicos del embarazo, sin embargo en este caso se encuentra un aumento significativo.⁴⁶

Se deberá considerar la toma de radiografía de torax, tomografía axial computarizada y ecografía pulmonar. La tomografía de tórax tiene una alta sensibilidad para la detección de patología pulmonar por la COVID 19, y en las mujeres embarazadas deberá ser considerado como herramienta fundamental para estratificar el compromiso pulmonar, donde las lesiones se vuelven mas extensas, difusas y bilaterales con afectación de numerosos segmentos. El hallazgo más sobresaliente son las áreas en vidrio esmerilado de distribución predominantemente periférica, aunque también puede encontrarse central. Hallazgos menos frecuentes: adenopatias o derrame pleural.⁴⁷

Finalización del Embarazo

El manejo obstétrico de cada caso debe ser individualizado asociado a variables como la edad gestacional y la vía del parto.

La finalización del embarazo sera de acuerdo al estado de cada paciente, por lo general las infecciones son leves a moderadas y no requieren finalización del embarazo, en los casos severos de compromiso respiratorio y organico, asi como sepsis, se deberá finalizar la gestación. La vía del parto se llevara a cabo de acuerdo a la condición obstétrica, preferiblemente parto vaginal, este siendo atendido en un area aislada y el personal deberá llevar equipo de protección personal especializado.⁴⁸

El riesgo de transmisión vertical no se ha determinado sin embargo, se recomienda el pinzamiento tardío del cordón entre 30 a 60 segundos y evitar el contacto directo piel con piel, ya que estas medidas disminuyen la transmisión al recién nacido y también protegen al personal de salud. Los recién nacidos de madres con casos sospechosos o confirmados de infección por COVID- 19 se les deben realizar las pruebas para el diagnóstico en el periodo neonatal inmediato.

Se deberá mantener en aislamiento por separado a la madre infectada y su recién nacido por un periodo de 14 a 21 días. Se sugiere que las mujeres y los bebés sanos, que no requieran atención neonatal, se mantengan juntos en el período posparto inmediato dados los posibles efectos perjudiciales sobre la alimentación y el vínculo materno, en cada caso de evaluar el riesgo-beneficio.⁴⁹

⁴⁵ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁴⁶ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁴⁷ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁴⁸ Herrera, Embarazo e Infección por Coronavirus COVID 19.

⁴⁹ Herrera, Embarazo e Infección por Coronavirus COVID 19.

Control prenatal, puerperio y lactancia

Control Prenatal

El control prenatal durante la pandemia por COVID 19 debe estar acorde con las fases epidemiológicas de cada país. Se considera que las pacientes deben ser divididas en tres grupos embarazos de bajo riesgo, embarazos de alto riesgo y pacientes embarazadas COVID 19 positivas con el fin de adecuar las medidas de protección personal y los Equipos de protección personal con el objetivo de disminuir la infectabilidad, seguir las recomendaciones epidemiológicas y asegurar el bienestar de la madre y el feto.⁵⁰

Lactancia

Hasta el momento no se ha evidenciado transmisión a través de la leche materna, el problema de la lactancia radica en el contacto estrecho madre-hijo, ya que este virus se transmite por gotas y fluidos, que es donde existe el riesgo de transmisión.⁵¹

Hay algunos países, como China, quienes contraindican la lactancia materna, pero hay que evaluar riesgo-beneficio, sugerimos que los beneficios de la lactancia materna superan cualquier riesgo potencial de transmisión del virus a través de la leche materna. Las mujeres que desean lactar deben tomar precauciones para limitar la propagación viral al lactante, las cuales son:

- Lavarse las manos antes de tocar al bebé, el extractor de leche o los biberones
- Usar una mascarilla para amamantar, mascarilla N 95 o mascarilla quirúrgica convencional.
- Considere extraerse la leche y que otra persona sin infección lo alimente.⁵²

⁵⁰ Herrera, Embarazo e Infección por Coronavirus COVID 19.

⁵¹ Herrera, Embarazo e Infección por Coronavirus COVID 19.

⁵² Herrera, Embarazo e Infección por Coronavirus COVID 19.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La infección por Sars Cov 2 ha constituido la primera causa de muerte materna en México, con múltiples consecuencias para la madre y el feto como ruptura prematura de membranas, trabajo de parto pretérmino, muerte fetal intrauterina, restricción del crecimiento intrauterino y muerte neonatal y materna

Se conoce que la placenta y la decidua constituyen la barrera protectora fetal durante el embarazo ante patógenos, y que el receptor del virus de la enzima convertidora de angiotensina 2 encontrado en las placentas estudiadas hasta el momento pueden corresponder a un factor de transmisión. Además que el virus SARS-CoV 2 como parte del proceso fisiopatológico determina presencia de hipoxia, así como de una respuesta inflamatoria sistémica al inducir liberación de citocinas lo que conduciría a su vez a una menor oxigenación, tanto placentaria como a nivel pulmonar y de esta manera generar complicaciones a la madre y al feto ya que a mayor presencia de hipoxia las alteraciones podrían llegar a ser mayores.

El objetivo de este protocolo de investigación es saber si hay alguna diferencia en los hallazgos histopatológicos que se encuentran en pacientes con diagnóstico positivo para Sars Cov 2 con infección leve, moderada y grave y los efectos obstétricos que se presentaron, y de esta manera poder determinar una vigilancia prenatal más estrecha a las mujeres con diagnóstico por SARS CoV 2 y así disminuir la incidencia de complicaciones materno fetales.

Dado que las placentas de mujeres con SARS CoV2 muestran anomalías histopatológicas reproducibles, estos hallazgos sugieren que se puede justificar una mayor vigilancia prenatal para mujeres con COVID-19.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre el COVID-19 y los hallazgos histopatológicos de placentas de pacientes atendidas en el HJM en el periodo 2020-2022?

HIPÓTESIS

La presencia de COVID-19 aumentará el riesgo de sufrir complicaciones obstetricas, así como la presencia de alteraciones histológicas en las placentas de pacientes atendidas en el HJM en el periodo 2020-2022.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la relación entre las complicaciones obstétricas, las anomalías placentarias, y el COVID-19, en pacientes atendidas durante el periodo 2020-2022.

Objetivos específicos

- Describir los hallazgos histopatológicos encontrados en las placentas de pacientes que atravesaban por un cuadro agudo de COVID19, en comparación con aquellas que presentaron alguna complicación obstétrica y no presentaron COVID19 durante el periodo 2020-2022.
- En aquellas pacientes que presentaron COVID19, correlacionar los hallazgos histopatológicos de las placentas con el grado de severidad de la enfermedad.
- Identificar las principales complicaciones obstétricas asociadas a pacientes con COVID-19

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio

Retrospectivo, Transversal (Casos vs Controles).

Lugar de estudio

Hospital Juárez de México. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Anatomía Patológica.

Diseño de la investigación

Se analizarán los hallazgos histopatológicos de las placentas de pacientes con diagnóstico positivo a COVID-19; así como la información clínica, bioquímica, y complicación obstétrica asociada (ejem. preeclampsia, hemorragia obstétrica, parto pretérmino, muerte fetal, muerte materna, etc.) durante el periodo comprendido entre abril del 2020 y enero del 2022.

Tamaño de la muestra

Se realizará una revisión censal de los casos con o sin COVID-19 en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido entre abril de 2020 y enero de 2022 y que cuenten con estudio histopatológico de placenta. En caso de no observarse diferencias entre los casos y controles, se procederá a calcular la potencia estadística que se cuenta con dicho tamaño de muestra obtenido.

Población de estudio
Definición de población
Mujeres embarazadas con o sin diagnóstico de COVID-19 que ingresaron al Hospital Juárez de México para atención respiratoria y que requirieron resolución del embarazo.
Definición de casos
Criterios de inclusión:
<ul style="list-style-type: none"> • Mujeres embarazadas con diagnóstico por infección por COVID-19 que ingresaron al Hospital Juárez de México para atención respiratoria y que requirieron resolución del embarazo. • Mujeres embarazadas con análisis histopatológico de la placenta.
Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que ingresaron en periodo puerperal para atención respiratoria por COVID-19. • Pacientes embarazadas con diagnóstico de COVID-19 que requirieron resolución del embarazo pero no cuentan con análisis histopatológico de la placenta. • Pacientes embarazadas que ingresaron para atención respiratoria por COVID-19 y que no requirieron resolución del embarazo.
Criterios de eliminación
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo • Pacientes son de información incompleta que imposibilite clasificar la severidad por COVID-19. • Pacientes carentes de diagnóstico histopatológicos en placenta.
Definición de controles
Criterios de inclusión:
<ul style="list-style-type: none"> • Mujeres embarazadas con diagnóstico negativo para COVID-19 que ingresaron al Hospital Juárez de México para atención respiratoria y que requirieron resolución del embarazo. • Mujeres embarazadas negativo para COVID-19 que cuentan con análisis histopatológico de la placenta.
Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que ingresaron en periodo puerperal para atención respiratoria sin diagnóstico de COVID-19.

- Pacientes embarazadas con diagnóstico negativo de COVID-19 que requirieron resolución del embarazo, pero no cuentan con análisis histopatológico de la placenta.
- Pacientes embarazadas que ingresaron para atención respiratoria distinta a COVID-19, y que no requirieron resolución del embarazo.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con un expediente clínico completo
- Pacientes de con un diagnóstico histopatológico incompleto que imposibilite clasificar los hallazgos de las placentas.

Mencionar formas de selección:

Para la selección de estos datos se tiene censado el número de pacientes obstétricas que han sido valoradas en el periodo de Abril 2020, hasta Enero 2022 en la base de datos de la jefatura del servicio de Gineco-obstetricia, así como directamente de los expedientes solicitados al archivo clínico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

- Severidad de la infección por SARS-CoV 2
- Edad materna
- Hallazgos histopatológicos de la placenta
- IMC materno
- Saturación de Oxígeno al ingreso
- PCR
- Ferritina
- Dímero D
- Semana de gestación
- Primigesta
- Diabetes tipo 2
- Hipertensión arterial sistémica
- Comorbilidades maternas

Variables dependientes

- Complicaciones obstétricas (preeclampsia, hemorragia obstétrica, parto pretérmino, muerte fetal, muerte materna, etc.), hallazgos histológicos en las placentas.

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
Infeccion por SARS-CoV 2	<p>Leve: Cuadro de vías respiratorias altas (tos, odinofagia, rinorrea), asociados o no a síntomas inespecíficos (fiebre, mialgas), con PCR \leq 7 mg/dL, linfocitos \geq 1000 cells/mm³, LDH y ferritina normal</p> <p>Moderada: Confirmada con radiografía de tórax (infiltrado intersticial uni o bilateral) y sin signos de gravedad. SaO₂ aire ambiente \geq92%. No necesidad de vasopresores ni asistencia ventilatoria.</p> <p>Severa: Fallo de \geq1 órgano o SaO₂ aire ambiente 2 puntos. Un quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow \leq13, Presión sistólica \leq100 mmHg y frecuencia respiratoria de \geq22/min.</p>	Ordinal	<p>1=Leve</p> <p>2=Moderada</p> <p>3=Severa</p>
Edad materna	Años cumplidos a la fecha de ingreso al hospital	Cuantitativa discreta	años
IMC	Peso sobre estatura al cuadrado	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Saturación de oxígeno al ingreso	Nivel de oxigenación en la sangre medido mediante un oxímetro de pulso	Cuantitativa discreta	%
PCR	Proteína C reactiva: reactante de fase aguda producida por el hígado.	Cuantitativa continua	mg/L
Ferritina	Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro. Además, de ser un reactante de fase aguda	Cuantitativa continua	microgramos/L
Dímero D	Producto de degradación de fibrina, útil en sospecha de trastornos trombóticos, como tromboembolismo venoso. Además de ser un reactante de fase aguda.	Cuantitativa continua	mg/L
Semana de gestación	Semanas de gestación cumplidas al ingreso.	Cuantitativa discreta	Semanas

Primigesta	Mujeres que presentan su primera gestación	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Número de embarazos	Número de embarazos de la paciente	Cuantitativa discreta	Eventos
Antecedente de cesárea en algún embarazo previo.	Cesárea realizada a la paciente en algún embarazo previo.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Antecedente de aborto.	Antecedente de algún evento de aborto durante algún embarazo previo.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Diabetes tipo 2	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Diabetes gestacional	Diagnóstico de diabetes durante el embarazo en curso	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico previo de Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Hipertensión gestacional	Diagnóstico de hipertensión durante el embarazo en curso	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Hallazgos histopatológicos en la placenta	Análisis histopatológico de la placenta que evidencie; mala perfusión vascular fetal, mala perfusión vascular materna y evidencia de inflamación en las placentas (vilitis, intervilitis y/o, corioamnionitis)	Cualitativa nominal	0= No hallazgos histopatológicos 1=mala perfusión vascular fetal 2=mala perfusión vascular materna 3= evidencia de inflamación en las placentas (vilitis, intervilitis y/o, corioamnionitis)

Antecedente de complicaciones obstétricas durante embarazos previos	Antecedente de complicaciones obstétricas durante embarazos previos; parto pretérmino, preeclampsia, hemorragia obstétrica, muerte fetal, etc.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Parto pretérmino	Parto pretermino es aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Preeclampsia	preeclampsia es una complicación del embarazo caracterizada por elevación de cifras tensionales y signos de daños a órgano blanco que ocurre después de la semana 20 del embarazo.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Hemorragia obstétrica	Pérdida sanguínea de origen obstétrico, con presencia de alguno de los siguientes criterios: pérdida del 25% de la volemia, caída del hematocrito mayor de 10 puntos, presencia de cambios hemodinámicos o pérdida mayor de 150 ml/min.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Muerte fetal	Muerte previa a la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, independientemente de la edad de la duración del embarazo. Según la edad gestacional debe ser a partir 22 de gestación o un peso al momento del nacimiento mayor de 500 gramos	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Muerte materna	Muerte de una mujer durante el embarazo, el parto o el posparto	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitará al departamento de estadística el número de pacientes embarazadas hospitalizadas que se atendieron en el periodo de Abril 2020 a Enero de 2022 para obtener el número en total y número de expediente. Con ello se solicitará de manera directa archivo clínico del HJM los expedientes clínicos y obtención de la información, así como el reporte de patología de las placentas analizadas durante el mismo periodo. Los datos serán vaciados en una base de datos en un formato de Excel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se reportaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartilar) dependiendo de la distribución de las variables. Se utilizó la prueba de chi-cuadrada para comparar la frecuencia de hallazgos histopatológicos de placentas con el grado de severidad de la infección por SARS-CoV2 con los desenlaces obstétricos y con la presencia y ausencia de COVID-19, en caso de que la frecuencia esperada fuera mejor a 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Para comparar las características clínicas y/o bioquímicas expresadas como variables cuantitativas entre los casos (COVID19+) y controles (COVID19 -) se utilizó la prueba t-student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney dependiendo la distribución de las variables.

Para evaluar la relación entre los hallazgos histopatológicos en placentas y los desenlaces obstétricos se ajustaron modelos de regresión logística binaria. Además, se evaluaron posibles factores de riesgo (variables clínicas y/o bioquímicas) asociados a la presencia de hallazgos histopatológicos en placentas, desenlaces obstétricos y grado de severidad de la infección por SARS CoV-2. Se calcularon intervalos de confianza para el OR obtenido y se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar el ajuste del modelo. Dichos modelos se ajustaron por las posibles variables confusoras. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron en R versión 4.1.0.

RECURSOS A UTILIZAR

El presente estudio no requiere de algún financiamiento ni materiales, ya que la información se recopiló de los expedientes clínicos y de los reportes realizados por el servicio de Patología. El software estadístico a utilizar (R versión 4.1.0) es de libre acceso.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se anexa el calendario de actividades para el protocolo de investigación

	NO V 202 1	DIC 202 1	EN ER 202 2	FE B 202 2	MA RZ 202 2	AB RIL 202 2	MA YO 202 2	JU NIO 202 2	JUL IO 202 2	AG OS TO 202 2
Planteamiento del proyecto	XX									
Presentación del protocolo				XX						
Recolección de datos					XX	XX				

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio utiliza datos retrospectivos, sin necesidad de involucrar al paciente, ya que se requiere únicamente de la revisión de expedientes, no existe contraposición hacia las normas del comité de ética y no se requiere de consentimiento informado para tal fin. Los datos serán anonimizados con un número consecutivo para identificar a las pacientes. Sólo el investigador principal tendrá acceso a los datos que permitan identificar a las pacientes.

Análisis estadístico							XX			
Discusión, conclusiones								XX	XX	
Entrega y presentación										XX

RESULTADOS

En total se incluyeron 30 pacientes; 15 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR o prueba de antígeno positiva para infección por SARS-CoV-2, y 15 pacientes sin COVID-19. Al comparar ambos grupos, no se observaron diferencias en la edad, IMC, número de gestas, partos, cesáreas, abortos ni comorbilidades, $p > 0.05$, **Tabla 1**. Debido al periodo en el que se incluyeron a las pacientes, ninguna de ellas había recibido alguna vacuna para COVID-19 al momento del ingreso al hospital.

Variable	COVID-19 (+) n=15	COVID-19 (-) n=15	p
Edad (años)	27.8 ± 3.4	25.9 ± 3.8	0.588
IMC (Kg/m ²)	27.1 (24.9-29.4)	26.5 (25.3-27.5)	0.678
Gestas	2 (1-4)	2 (1-2)	0.217
Partos	1 (0-1)	1 (0-1)	0.713
Cesáreas	1 (1-2)	1 (0-1)	0.138
Abortos	0 (0-1)	0 (0-1)	0.77
Comorbilidades (%)	3 (20.0)	1 (6.7)	0.598
Vacuna COVID-19 (%)	0 (0)	0 (0)	-

Tabla 1. Características generales de las pacientes obstétricas incluidas en el análisis. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes. En cambio, las variables cuantitativas como media ± DE o mediana (rango intercuartilar).

Al analizar el número de cesáreas, así como la indicación. Se observó un mayor número de cesáreas en el grupo de pacientes obstétricas con COVID-19, $p=0.003$, **Tabla 2**. Del grupo de pacientes con COVID-19, 2(13.3%) tuvieron un parto eutócico en comparación con 10 (66.7) del grupo sin COVID-19, $p=0.003$. Además, los motivos de indicación de cesárea en las pacientes obstétricas con COVID-19 fueron: neumonía atípica (26.7%), neumonía atípica y parto pretérmino (20.0), neumonía y otra causa agregada (33.3%) y otra indicación (6.7%). En cambio, de las 5 cesáreas realizadas en el grupo de pacientes sin COVID-19, los motivos de indicación fueron: probable corioamnionitis, falta de progresión de trabajo de parto, expulsivo prolongado, colestasis intrahepática y electiva.

Variable	COVID-19 (+) n=15	COVID-19 (-) n=15	p
Cesárea	13 (86.7)	5 (33.3)	0.003
Indicación			
Parto eutócico	2 (13.3)	10 (66.7)	
Neumia atípica	4 (26.7)	-	
Neumonía atípica/parto pretérmino	3 (20.0)	-	-
Neumonía/otras causas	5 (33.3)	-	
Otro	1 (6.7)	5 (33.3)	
SDG	37.2 (32.5-38.5)	39.0 (37.3-39.5)	0.009
Sexo (mujer)	6 (40.0)	9 (60.0)	0.466
Peso (gr)	2670.0 (2430.0-2970.0)	3010.0 (2660.0-3240.0)	0.019
Talla (cm)	49.0 (44.0-50.0)	50.5 (49.0-51.0)	0.074
APGAR			
$\leq 7/9$	1 (6.7)	3 (20.0)	0.598
$\geq 8/9$	14 (93.3)	12 (80.0)	
Silverman	5 (33.3)	3 (20.0)	0.682
Capurro (semanas)	38.2 (35.2-40.2)	39.1 (38.7-40.0)	0.098

Tabla 2. Indicación de cesárea, semanas de gestación (SDG) y características generales de los neonatos. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes. En cambio, las variables cuantitativas como media \pm DE o mediana (rango intercuartilar).

Al momento del ingreso y resolución del parto, las pacientes obstétricas con COVID-19 tenían un menor número de semanas de gestación; 37.2 (32.5-38.5) contra 39.0 (37.3-39.5) SDG, $p=0.009$. No se observaron diferencias con respecto al sexo de los neonatos, pero sí al comparar la antropometría de los mismos. En el grupo de pacientes obstétricas sin COVID-19, los neonatos tuvieron un mayor peso ($p<0.05$) y se observó una tendencia estadística para una mayor talla ($p<0.10$). Sin embargo, debido a que las pacientes obstétricas con COVID-19 tenían menos semanas de gestación y esto pudiese influir en el peso y talla al nacer de los neonatos, se ajustaron modelos de regresión lineal para evaluar si la infección por SARS-CoV-2 estaba asociada a un peso y talla menor al nacer o si ésta diferencia estaba asociada a las semanas de gestación. Tanto el peso al nacer como la talla, estuvieron asociados a las semanas de gestación, es decir, a menor semanas de gestación menor peso y talla; ($\beta=0.525$, $p=0.005$) y ($\beta=0.525$, $p=0.007$), respectivamente. En cambio la infección por COVID-19 en las pacientes obstétricas no mostró relación alguna con el peso y talla al nacer; ($\beta=-0.136$, $p=0.440$) y ($\beta=-0.114$, $p=0.531$), respectivamente.

Además, se evaluó a través de un modelo de regresión lineal si la presencia de COVID-19 se asociaba con un menor número de semanas de gestación al momento del parto. Después de ajustar por la edad, IMC y presencia de comorbilidades de las pacientes obstétricas, se observó que la infección por SARS-CoV-2 se asoció a un menor número de semanas de gestación al momento de la resolución del parto; $\beta=-0.548$, $p=0.005$. Al comparar la escala de APGAR y Silverman no se encontraron diferencias entre los grupos, en cambio se observó una tendencia estadística al calcular las semanas de gestación con la escala de Capurro; 38.2 (35.2-40.2) contra 39.1 (38.7-40.0), respectivamente, $p=0.098$.

Del total de pacientes con COVID-19 ($n=15$), más del 50% presentaron rinorrea, fiebre y tos al momento del ingreso, **Tabla 3**. Alrededor del 40% presentaron cefalea y odinofagia. Además, el 20% o menos presentaron otros síntomas como; anosmia, astenia, adinamia, mialgias, artralgias, etc. Sólomente 3 (20%) pacientes presentaron disnea al ingreso hospitalario y 1 (6.7%) paciente presentó diarrea. En cambio, sólo una paciente no refirió síntomas respiratorios, digestivos o generales durante su ingreso al hospital, es decir, tuvo una infección por SARS-CoV-2 asintomática.

Síntomas respiratorios	COVID-19 (+) n=15
Rinorrea	9 (60.0)
Fiebre	6 (53.3)
Anosmia	3 (20.0)
Agueusia	2 (13.3)
Cefalea	7 (46.7)
Astenia	3 (20.0)
Adinamia	2 (13.3)
Diarrea	1 (6.7)
Mialgias	2 (13.3)
Artralgias	2 (13.3)
Tos	10 (66.7)

Tabla 3. Síntomas relacionados a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes obstétricas atendidas en el Hospital Juárez de México durante 2020-2022. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes.

Posteriormente, se evaluaron ciertas características clínicas y bioquímicas de las pacientes con infección por SARS-CoV-2, **Tabla 4**. La mediana de saturación de oxígeno al ingreso fue de 93%, 8 (53.3%) requirió de oxígeno suplementario y 2 (13.3%) requirieron de ventilación mecánica invasiva. En cuanto a los reactantes de fase aguda, la mediana de dímero D fue de 1.89 ng/L, 300 mg/dL para deshidrogenasa láctica y 209 mg/dL de ferritina. Debido a la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, 3 (20.0%) pacientes obstétricas fueron ingresadas a la unidad de cuidados intensivos y 5 (33.3%) pacientes fueron presentadas al servicio de medicina interna.

Variable	COVID-19 (+) n=15
Saturación de O ₂	93.0 (90.0-94.0)
Dímero D (ng/L)	1.89 (1.40-2.30)
DHL (mg/dL)	300.0 (194.0-469.0)
Ferritina (microg/dL)	209.0 (103.0-259.0)
Ingreso a UCI	3 (20.0)
VMI	2 (13.3)
Oxígeno suplementario	8 (53.3)
Interconsulta medicina interna	5 (33.3)

Tabla 4. Características clínicas y bioquímicas de pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital Juárez de México durante 2020-2022. DHL: Deshidrogenasa láctica; UCI: Unidad de cuidados intensivos; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

Al evaluar los eventos obstétricos entre pacientes con y sin COVID-19, **Tabla 5**. Las pacientes con COVID-19 tuvieron una mediana de sangrado de 500 ml y las pacientes sin COVID-19 de 400 ml; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, $p=0.182$. El 73.3% de las pacientes con infección por SARS-CoV-2 tuvieron alguna complicación obstétrica en comparación con el 53.3% de las pacientes sin COVID-19, $p=0.256$. Las complicaciones obstétricas más frecuentes en pacientes con y sin COVID-19 fueron: hemorragia obstétrica (33.3% vs 20.0%) y estados hipertensivos que incluyó preeclampsia, hipertensión gestacional y síndrome de HELLP (33.3% vs 33.3%). En este ámbito, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Evento obstétrico	COVID-19 (+) n=15	COVID-19 (-) n=15	p
Sangrado (ml)	500 (450 - 850)	400 (300 - 600)	0.182
RTG	13 (86.7)	13 (86.7)	1.000
1	2 (13.3)	2 (13.3)	
2			
Complicación	11 (73.3)	8 (53.3)	0.256
Tipo de complicación			0.899
Ninguna	4 (26.7)	6 (40.0)	
Hemorragia obstétrica	5 (33.3)	3 (20.0)	
Estado hipertensivo	5 (33.3)	5 (33.3)	
Otros	1 (6.7)	1 (6.7)	

Tabla 5. Eventos obstétricos observados en pacientes atendidas en el Hospital Juárez de México durante 2020 a 2022. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes.

De los principales hallazgos histológicos observados en las placentas de las pacientes con y sin infección por SARS-CoV-2, **Tabla 6.** Una mayor proporción de pacientes sin COVID-19 presentaron calcificaciones distróficas y depósitos de fibrina; (60% vs 20%, $p=0.025$) y (80% vs 53.3%, $p=0.121$), respectivamente. De las pacientes con corioamnionitis aguda ($n=3$), 2 (13.3%) de ellas no presentaban infección por SARS-CoV-2. En cambio, en 3 (20.0) pacientes con COVID-19 se observaron datos de mala perfusión placentaria contra 2 (13.3%) pacientes sin COVID-19, $p=0.500$. Además, en 4 (26.7%) de pacientes con COVID-19 se observaron infartos placentarios contra 2 (13.3%) en pacientes sin COVID-19, $p=0.326$. Para evaluar si la infección por COVID-19 se asociaba a presencia de calcificaciones distróficas en las placentas, se ajustaron modelos de regresión logística y se observó que pacientes con COVID-19 tenían un 83.4% menos posibilidades de que en las placentas se identificaran calcificaciones distróficas. En cambio, a mayor número de semanas de gestación, las pacientes tenían un 43.3% de posibilidad de presentar calcificaciones distróficas en el análisis histológico de las placentas. Sin embargo, al considerar en el modelo de regresión logística ambas variables, no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa; COVID-19 ($p=0.165$) y SDG ($p=0.219$).

Hallazgo histológico	COVID-19 (+) n=15	COVID-19 (-) n=15	p
Corioamnioitis aguda	1 (6.7)	2 (13.3)	0.500
Calcificaciones distróficas	3 (20.0)	9 (60.0)	0.025
Depósitos de fibrina	8 (53.3)	12 (80.0)	0.121
Mala perfusión	3 (20.0)	2 (13.3)	0.500
Infartos	4 (26.7)	2 (13.3)	0.326

Tabla 6. Hallazgos histológicos en placentas de pacientes atendidas en el Hospital Juárez de México durante 2020 a 2022. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes.

Sin embargo, los depósitos de fibrina en las placentas no estuvieron asociados a la infección por SARS-CoV-2. En pacientes con COVID-19 se observó una tendencia estadística en cuanto a la relación de dímero D con los depósitos de fibrina. Por cada aumento en 1 ng/L de dímero D, se tenían 53.5 veces más posibilidades de observar depósitos de fibrina en las placenta. Las concentraciones de ferritina y DHL no se asociaron con la presencia de depósitos de fibrina en las placentas.

DISCUSIÓN

En este trabajo, se evaluó si la infección por SARS-CoV-2 se asociaba con eventos obstétricos y a cambios histológicos en el tejido placentario. Se encontró una mayor frecuencia de cesárea, los motivos de indicación de cesárea estuvieron en relación a neumonía atípica, parto pretérmino y otras. En cambio, la indicación de cesárea en pacientes sin COVID-19 estuvo en relación a causas no relacionadas a síntomas, falta de progresión del trabajo de parto y/o procedimiento electivo.

La placenta y la decidua constituyen la interfaz materno fetal durante el embarazo, por lo que en conjunto cumplen un rol fundamental en la prevención de transmisión de patógenos. En este sentido, Li *et al* describieron evidencia de presencia del receptor del virus ECA2 en células de la decidua y de tejido placentario, por lo que su expresión a ese nivel, podría ser un factor clave en la transmisión vertical del SARS-CoV-2 y sus complicaciones en embarazadas.⁵³

⁵³ Farfán-Plaza, Alejandro, *et al.*, 2020, Transmisión vertical del SARS-CoV-2 ¿Qué evidencia hay? Una revisión de la literatura, *Salutem Scientia Spiritus* 6(1)

Interesantemente, se observó que la presencia de COVID-19 se asoció con un menor número de semanas de gestación al momento del parto o cesárea. Además, se observó un menor peso y talla en los neonatos de madres con COVID-19; sin embargo, esto se asoció con el número de semanas de gestación y no con la infección por SARS CoV-2.

Por otro lado, al analizar la sintomatología asociada a la infección por SARS CoV-2, únicamente una paciente se refirió asintomática al momento de su ingreso al hospital. En contraste, se ha reportado que la infección por SARS CoV-2 puede ser asintomática hasta en el 75% de las gestantes. Por otro lado, la infección se puede clasificar de acuerdo a la gravedad de los síntomas respiratorios, en la mayoría de casos sintomáticos en pacientes obstétricas se ha reportado una infección leve (85%), donde los síntomas más frecuentes son fiebre y tos. En el grupo de pacientes obstétricas con COVID-19 se reportó con mayor frecuencia fiebre, tos y rinorrea; en cambio, un menor número de pacientes reportó diarrea, aguesia, mialgias y artralgiás como síntomas asociados a la infección. Todo esto acorde con lo ya reportado en la literatura, donde se describe que los síntomas menos frecuentes en pacientes obstétricas son cefalea, disnea, mialgias, anosmia, diarrea y expectoración.⁵⁴

Además, se evaluaron las concentraciones de dímero D, ferritina y DHL al momento del ingreso únicamente en pacientes con COVID-19 ya que se consideran marcadores bioquímicos de severidad y con valor pronóstico.⁵⁵ Característicamente, la mediana de dímero D estuvo por arriba del punto de corte; en cambio, los niveles de ferritina y DHL estuvieron relativamente elevados y sólo en algunos casos indicaban infección moderada.

En la literatura se ha reportado que aproximadamente un 15% de los casos en pacientes obstétricas evolucionan a formas graves, el 4% podría requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos y un 3% manejo avanzado de la vía aérea⁵⁶. De las pacientes incluidas en el análisis, el 20% presentó una infección grave, 13.3% requirió manejo avanzado de la vía aérea y 20% requirió de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Por lo tanto, el embarazo se asocia a un mayor riesgo de infección severa respecto la población no gestante, sobre todo en el tercer trimestre y cuando se asocian factores de riesgo: hipertensión crónica, diabetes pregestacional, edad materna avanzada, IMC elevado, sobre todo si se presentan otras como enfermedades cardiopulmonares, insuficiencia renal, estados de inmunosupresión.

La tasa de mortalidad en embarazadas se encuentra en alrededor del 0,1%. Las formas graves se presentan como síndrome de distres respiratorio agudo, neumonía grave, sobreinfección respiratoria bacteriana, enfermedad tromboembólica, alteraciones cardíacas y sepsis. A pesar de observar a pacientes con infección grave (20%) y que en 33.3% se requirió del manejo interdisciplinario al solicitar valoración por el servicio de medicina interna, no se reportaron casos de defunción en el grupo de pacientes con y sin COVID-19. En contraste, desde la semana epidemiológica número 27 del 2021 (a partir del 4 de julio), se incrementó el número de muertes maternas de 22.4% en relación al número de defunciones por COVID-19 lo que impactó en un incremento de 7.1%, pasando de 15.3 x 100,000 Recien Nacidos Vivos (RNV), en la Semana Epidemiológica (SE) 26 a 16.4 x 100,000 RNV en la SE 30, colocando a las muertes maternas por la COVID-19 como la primera causa de mortalidad materna en México, con un total de 35.1% de muertes maternas ocurridas en el 2021, además ninguna de las defunciones maternas desde la

⁵⁵ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, 2020, Protocolo: Coronavirus (COVID-19) y gestación (V6 – 23/4/2020).

⁵⁶ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁵⁷ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, 2020, Protocolo: Coronavirus (COVID-19) y gestación (V6 – 23/4/2020).

SE 27 a la fecha tenían el antecedente de vacunación contra COVID-19.⁵⁷ Por otro lado, en el Hospital Juárez de México se reportaron 35 nacimientos en el año 2020. En 2021 45 y para febrero 2022 16 nacimientos. Además de 4 defunciones maternas directas por la COVID-19. Sin embargo, de las pacientes incluidas en el análisis ninguna falleció a causa de la infección por SARS CoV-2 o por cualquier otra causa.

Debido a que la placenta funciona tanto como una barrera física como inmunológica entre el compartimento materno y el fetal, existe un riesgo de que a nivel de la placenta haya cierta susceptibilidad a la replicación viral y la transmisión transplacentaria, como se ha demostrado con ciertas infecciones.⁵⁸ Además, la presencia del receptor ECA2 que permite una posible entrada directa del virus SARS CoV-2 desde la circulación materna al tejido placentario, lo que, en combinación con la inmunotolerancia placentaria, podría resultar en un alto riesgo de infección placentaria.⁵⁹ Se analizaron los eventos obstétricos para determinar si la infección se asociaba con un mayor riesgo. Si bien, el 73.3% de las pacientes con COVID-19 tuvieron alguna complicación durante el parto o cesárea contra un 53.3% del grupo de pacientes sin COVID-19, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, incluso después de ajustar por edad e IMC materno. De los eventos obstétricos registrados, la hemorragia obstétrica junto con estados hipertensivos del embarazo que incluían hipertensión gestacional, preclampsia y síndrome de HELLP fueron los más frecuentes tanto en pacientes con y sin COVID-19. Por lo tanto, en esta muestra de pacientes la infección por SARS CoV-2 no se asoció con un mayor riesgo de eventos obstétricos adversos, incluso después de ajustar por edad e IMC materno.

Por último, se analizaron los principales hallazgos histológicos observados en las placentas de las pacientes con y sin infección por SARS-CoV-2. Los hallazgos se agruparon en; corioamnioitis aguda, calcificaciones distróficas, depósitos de fibrina, mala perfusión e infartos placentarios. Sin embargo, sólo se observaron diferencias en cuanto a la presencia de calcificaciones distróficas, pacientes sin COVID-19 tenían mayor presencia de calcificaciones distróficas en el tejido placentario, por lo tanto, las pacientes con COVID-19 tenían menos posibilidades de presentar calcificaciones distróficas. Aunque, a mayor número de semanas de gestación mayor posibilidades de observar este hallazgo al momento del análisis histopatológico. Interesantemente, los depósitos de fibrina en el tejido placentario de pacientes con COVID-19 estuvo relacionado con los niveles de dímero D, por cada aumento en 1 ng/L de dímero D, se tenían 53.5 veces más posibilidades de observar depósitos de fibrina. En cambio, las concentraciones de ferritina y DHL no se asociaron con la presencia de depósitos de fibrina. Para el resto de los hallazgos histológicos no se observó relación alguna con la infección, con las semanas de gestación o con las demás variables clínicas y/o bioquímicas.

Al considerar que la infección de células trofoblásticas por SARS-CoV-2 podría ser el mecanismo de lesión y que el sincitiotrofoblasto expresan niveles altos de ECA2. El daño trofoblástico difuso, con necrosis trofoblástica y colapso del espacio intervilloso con infiltrados inflamatorios intervillosos variables y depósito de fibrinoide perivilloso podría ser la contraparte placentaria del daño alveolar difuso del pulmón, que es el principal hallazgo histopatológico en la neumonía por COVID-19.⁶⁰ Que incluso al condicionar daño a la mayor parte del tejido coriónico podría ser la

⁵⁷ Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica, 2021, COVID-19 durante el Embarazo, Aviso Epidemiológico, 3 de agosto.

⁵⁸ Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, Protocolo.

⁵⁹ Husen, Marjolein F., *et al.*, 2021, Unique Severe COVID-19 Placental Signature Independent of Severity of Clinical Maternal Symptoms, *Viruses* 13(8).

⁶⁰ Hosier, SARS-CoV-2 infection of the placenta.

causa de la muerte fetal observado en algunos estudios.⁶¹ En este sentido, algunos estudios han reportado ciertos hallazgos de histopatológicos en placentas del tercer trimestre después de la infección materna por SARS-CoV-2 y utilizando los criterios del Consenso de Amsterdam para categorizar los resultados de histopatología, se ha reportado con mayor frecuencia evidencia de mala perfusión vascular fetal y mala perfusión vascular materna junto con evidencia de inflamación en las placentas (vilitis 8.7%, intervilositis 5.3% y corioamnionitis 6%. En la muestra analizada, el hallazgo más frecuente fueron los depósitos de fibrina (53.3%), pero este también fue el hallazgo más prevalente en pacientes sin COVID-19 (80%), incluso esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La prevalencia de coriamnioitis aguda fue similar a la reportada en la literatura para el caso de infección por SARS-CoV-2 (6.7%); sin embargo, la frecuencia fue del doble en pacientes sin COVID-19; 13.3%. En cambio, la mala perfusión y la presencia de infartos placentarios fue el doble que en pacientes sin COVID-19; 20 y 26 % respectivamente para el caso de pacientes con COVID-19 y 13% para pacientes sin COVID-19.

Finalmente, es importante considerar las fortalezas y limitantes de este estudio. En primer lugar, es el primer estudio que reporta los hallazgos histopatológicos en placentas de mujeres en el tercer trimestre del embarazo. Además, de considerar la relación con otras variables clínicas y bioquímicas. Sin embargo, la principal limitante es el número reducido de pacientes incluidas en el análisis que pudo limitar observar diferencias estadísticamente significativas. Por lo tanto, la interpretación de los resultados debe ser cuidadosa. A pesar de considerarse un diseño de casos y controles, diseño metodológico útil para el estudio de eventos y/o enfermedades raras o poco prevalentes como sucedió en este caso que se tenía un número reducido de pacientes obstétricas con análisis histológico del tejido placentario y que los grupos fueron homogéneos (sin diferencias en edad, IMC materno y/o antecedentes gineco-obstétricos), el tamaño de muestra (n=15 por grupo) continuó como la limitante principal a considerar al momento de interpretar los resultados.

⁶¹ Sharps, Megan C., *et al.*, 2020, A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection, *Placenta* 101.

CONCLUSIONES

En conclusión, la infección por SARS-CoV-2 se asoció con una mayor indicación de cesárea debido al cuadro clínico de neumonía atípica observada en las pacientes; sin embargo, no se asoció con una mayor riesgo de complicaciones obstétricas durante el parto y/o cesárea. Además, los principales hallazgos histológicos en placentas de mujeres con COVID-19 reportados en estudios previos fueron similares a los observados en pacientes sin COVID-19. No obstante, se requieren de estudios que consideren un mayor número de casos para confirmar los hallazgos de estudios previos y los reportados anteriormente. A pesar de ello, es de suma importancia la atención estrecha de pacientes embarazadas con infección por SARS-CoV-2 para prevenir complicaciones materno-fetales.

BIBLIOGRAFÍA

- Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. 2020. Protocolo: Coronavirus (COVID-19) y gestación (V6 – 23/4/2020).
- Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. 2021. COVID-19 durante el Embarazo. Aviso Epidemiológico, 3 de agosto.
- Farfán-Plaza, Alejandro, *et al.* 2020. Transmisión vertical del SARS-CoV-2 ¿Qué evidencia hay? Una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 6(1): 167-173.
- Garrido-Pontnou, Marta, *et al.* 2021. Diffuse trophoblast damage is the hallmark of SARS-CoV-2-associated fetal demise. *Modern Pathology* 34: 1704-1709.
- Hanna, Nazeeh, Mónica Hanna y Surendra Sharma. 2020. Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease? *American Journal of Reproductive Immunology* 84(5): e13317.
- Herrera, M., *et al.* 2020. Embarazo e Infección por Coronavirus COVID 19. Información para Profesionales de la Salud. Bogotá: Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal.
- Hosier, Hillary, *et al.* 2020. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *The Journal of Clinical Investigation* 130(9): 4947-4953.
- Husen, Marjolein F., *et al.* 2021. Unique Severe COVID-19 Placental Signature Independent of Severity of Clinical Maternal Symptoms. *Viruses* 13(8): 1670.
- Jamieson, Denise J. y Sonja A. Rasmussen. 2022. An update on COVID-19 and pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 226(2): 177-186.
- Khong, T. Yee *et al.* 2016. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 140(7): 698-713.
- Ng, W. F., *et al.* 2006. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology* 38(3): 210-218.
- Patberg, Elizabeth T., *et al.* 2021. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 224(4): 382.e1–382.e18

- Rabi, Firas A., *et al.* 2020. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*, marzo, 9, no. 3: 231.
- Secretaría de Salud. 2022. Informe Integral de COVID-19 en México. Ciudad de México: Secretaría de Salud.
- Shanes, Elisheva D., *et al.* 2020. Placental Pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology* 154(1): 23-32.
- Sharps, Megan C., *et al.* 2020. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta* 101: 13-29.
- Smithgall, Marie C., *et al.* 2020. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology* 77: 994-999.
- Suárez, V., *et al.* 2020. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Revista Clínica Española* 220(8): 463-471.

