



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

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

**“HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PLACENTAS DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR SARS COV-2 ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DÍAZ DE LA VEGA VILLEGAS TANIA AMAYRANI

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:
DR. JESÚS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.
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.



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

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

**“HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PLACENTAS DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR SARS COV-2 ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DÍAZ DE LA VEGA VILLEGAS TANIA AMAYRANI

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:
DR. JESÚS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.
2022



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



“Hallazgos histopatológicos en placentas de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-COV 2 atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera”

Autor: Dra. Tania Amayrani Díaz de la Vega Villegas

Vo. Bo.

Dr. Jesús Raymundo González Delmotte

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Vo. Bo.
Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arolano



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Director de Tesis: Dr. Jesús Raymundo González Delmotte
Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosío

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, que sin duda son el pilar de mi vida y mi carrera, por el apoyo que me han brindado durante toda mi formación personal y académica, por su cariño y comprensión, por haberme enseñado que con esfuerzo, trabajo y dedicación se pueden lograr muchas cosas; y por siempre alentarme a seguir adelante.

A mis maestros y colegas, por enseñarme la belleza de ser especialista, por mostrarme la definición de pasión, por su paciencia, por compartir siempre sus conocimientos, por su exigencia y enseñanza, pues sin su enseñanza no lo habría logrado.

A la doctora Anyel García, jefe de servicio de patología del Hospital General Dr. Enrique Cabrera; por brindarme las facilidades para la recolección de datos, para el desarrollo y elaboración del trabajo de investigación, por compartir su experiencia.

Gracias, pues sin ustedes no lo habría logrado.

ÍNDICE:

Resumen	1
I. Introducción	2
II. Marco teórico	4
2.1 Placenta.....	4
2.2 Funciones de la placenta.....	8
2.3 Alteraciones histopatológicas de la placenta.....	9
2.4 Covid 19.....	10
III. Antecedentes	14
IV. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	20
V. Justificación	21
VI. Hipótesis	22
VII. Objetivos	23
7.1 Objetivo general.....	23
7.2 Objetivos específicos.....	23
VIII. Metodología de la investigación	24
8.1 Tipo de estudio	24
8.2 Población de estudio	24
8.3 Muestra	24
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.....	24
8.5 Variables	25
8.6 Mediciones e instrumentos de medición.....	25
8.7 Análisis estadístico de los datos.....	26
IX. Implicaciones éticas	27
X. Resultados	28
XI. Análisis de resultados	34
XII. Discusión	36
XIII. Conclusiones	38
XIV. Referencias bibliográficas	39
Anexos	
Glosario y Abreviaturas	42

RESUMEN

Introducción: Existen cambios fisiológicos en el embarazo que hacen más susceptibles a infecciones del tracto respiratorio; por tanto las gestantes y sus fetos representan una población de alto riesgo para la enfermedad de COVID 19; los informes de casos han demostrado que una pequeña fracción de los recién nacidos de mujeres con COVID 19 dieron positivo para el virus entre 1 y 4 días de vida; así mismo, informes más recientes indicaron que se ha detectado ARN del Sars-Cov-2 en el líquido amniótico y los tejidos placentarios.

Objetivo General: Identificar y describir los hallazgos histopatológicos de las placentas de casos confirmados de infección por SARS COV-2

Hipótesis: Al ser un estudio analítico, retrospectivo, transversal, descriptivo, no aplica la realización de hipótesis.

Metodología: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo, en el cual se incluyeron aquellas placentas de pacientes con infección de SARS COV- 2 confirmadas, atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera en un periodo de 18 meses, donde se revisó la base de datos de pacientes embarazadas y puérperas con prueba confirmatoria de infección por SARS- COV 2, de las cuales se envió a estudiar su placenta, para conocer sus hallazgos histopatológicos.

Resultados: El 100% de las placentas estudiadas presentaba al menos una alteración histopatológica. Se encontró en el 100% de las placentas estudiadas edema de vellosidades coriales y depósito de fibrina intervlositario, seguido del infiltrado linfocitocitario en membrana amniocoriónica en un 66%, depósito de fibrina perivillosa en un 52%, hipertrofia de pared arteria de decidua basal en un 45%, necrosis perivillosa en un 30%, infarto vellositario en un 21%, y en menor frecuencia se encontró necrosis fibrinoide, Deciduitis y necrosis de placa coriónica.

Conclusiones: Se demostró que existen alteraciones histopatológicas a nivel placentario ocasionadas por la infección por el SARS COV-2 y que pueden estar relacionadas con alteraciones fetales y neonatales, tales como depósitos de fibrina intervilloso y perivilloso, infiltrado linfocitocitario en membrana amniocoriónica, infartos, deciduitis, hipertrofia arterial entre otros, mismos que representan mala perfusión vascular placentaria, posterior fetal y materna.

Palabras clave: SARS-COV 2, Embarazo, Hallazgos histopatológicos.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección de las vías respiratorias causada por un nuevo coronavirus, que se reconoció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, constituyendo una emergencia de salud pública a nivel mundial, debido a su rápido aumento en casos y muertes, siendo declarada como pandemia en Mayo del año 2020 por la Organización Mundial de la Salud. El Sars Cov-2 es el séptimo coronavirus que ha surgido por selección natural a partir de otros del género Betacoronavirus, dentro de la familia Coronaviridae y se sabe que infecta a los seres humanos causando la enfermedad COVID-19; el origen del virus está ampliamente vinculada a la cadena alimenticia y casi no queda duda que su origen es animal, es decir la nueva pandemia que nos afecta es un nuevo caso de zoonosis.

Las mujeres embarazadas no son necesariamente población blanco en esta enfermedad, sin embargo, existen cambios fisiológicos en el embarazo que hacen más susceptibles a infecciones del tracto respiratorio; por tanto las gestantes y sus fetos representan una población de alto riesgo para la enfermedad de COVID 19; los informes de casos han demostrado que una pequeña fracción de los recién nacidos de mujeres con COVID 19 dieron positivo para el virus entre 1 y 4 días de vida; así mismo, informes más recientes indicaron que se ha detectado ARN del Sars-Cov-2 en el líquido amniótico y los tejidos placentarios; en el primer reporte de caso, se detectó ARN viral en líquido amniótico de una mujer que resultó gravemente afectada y murió de COVID 19; el recién nacido prematuro resulto negativo para el Sars Cov-2 después del parto, pero 24 horas después dio positivo, en el segundo informe, se detectó el ARN viral en la placenta y el cordón umbilical de una mujer con preeclampsia grave, desprendimiento de placenta y otras complicaciones.

La placenta es un órgano fundamental en el crecimiento y desarrollo fetal el cuál tiene importantes acciones biológicas que modulan la fisiología materna y lo que es más importante, sirve como protección del feto contra microbios de la diseminación hematogena; de hecho la mayoría de los patógenos que causan infecciones hematógenas en la madre no puede pasar al feto; lo que se debe en gran parte a los potentes mecanismos protectores proporcionados por las células placentarias (células trofoblásticas: sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos); sin embargo algunos de estos patógenos como; toxoplasma gondii, virus de la rubeola, virus del herpes, citomegalovirus, y virus del Zika, entre otros son capaces de atravesar la barrera placentaria e infectar al feto causando enfermedades congénitas. Existen escasas evidencias sobre la infección por Sars Cov-2 en el útero y las pruebas neonatales positivas tempranas sugestivas de disrupción de la barrera placentaria; sin embargo, existe evidencia científica que afirma que recién nacidos salieron positivos al Sars Cov-2 de madres con COVID 19 donde la unidad feto placentaria está comprometida.

Considerando a la gestante como población vulnerable y afectada, la embarazada toma un lugar de importancia ante la posibilidad de una afección mayor y posible compromiso

del feto; tal es así, que surge la motivación de realizar un estudio descriptivo, con el objetivo de describir las alteraciones o hallazgos encontrados en nuestra población, lo que significa ampliar el conocimiento acerca de la fisiopatología y las probables repercusiones fetales y neonatales, con la finalidad de emitir propuestas que mejoren la atención obstétrica y ayuden a prevenir en compromiso de la vitalidad fetal.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 PLACENTA

El desarrollo de la placenta por parte del embrión depende de su implantación, lo que a su vez requiere que éste se encuentre metabólicamente activo y en presencia de un endometrio adecuadamente estimulado. Las células del trofoectodermo del polo embrionario se adhieren directamente al endometrio, las proteasas elaboradas facilitan su implantación. Posteriormente, se producirán fenotipos celulares altamente proliferativos e invasores que entran en contacto directo con la circulación sanguínea materna. Así empezará el intercambio primario, influido por factores de naturaleza fisicoquímica que dependen tanto de las características estructurales de la membrana placentaria y de su composición bioquímica, como del comportamiento molecular de las sustancias transferidas. Otro factor es la velocidad de perfusión en ambos sectores placentarios. La tolerancia inmunológica al embrión, que actúa como un injerto alogénico, requiere de la presencia de mecanismos complejos que aún no han sido dilucidados, por lo que aún no existe un modelo que explique el equilibrio requerido entre el rechazo al tejido placentario y la excesiva invasión. (1)

La placenta humana presenta una organización progresiva y funcional, que de manera sincrónica se adapta a las necesidades del desarrollo de los compartimientos embrionario-fetal y maternos. Los patrones de adaptación están controlados por diversos factores como la capacidad invasora de las células del trofoblasto y la proliferación y diferenciación celular en la adquisición de capacidades de transferencia placentaria, así como la capacidad de adaptación a procesos patológicos que puedan interferir con su fisiología. (1,2)

El lecho vascular útero placentario es el único espacio que está compuesto de componentes fetales y maternos separados por varias capas, dependiendo de la especie en cuestión. La circulación feto-materna humana es de tipo hemocorial (la sangre materna baña una capa celular de tejido fetal que transporta los nutrientes y excreta los desechos procedentes de la sangre del feto) y es la base de la nutrición al feto y la excreción de componentes de desecho de la sangre fetal. El sistema que resulta está cubierto por dos capas: una capa basal de cara al endometrio llamada placa trofoblástica y una superficial de cara a la cavidad del blastocisto, llamada placa coriónica. La placa coriónica empieza en el día 12 de gestación, cuando el citotrofoblasto invade las trabéculas sinciciales y, finalmente, se extiende a la placa trofoblástica. (2) El flujo sanguíneo fetal es menor al documentado en otras especies con placentación similar, lo cual no es sorprendente, ya que la capacidad de transporte de oxígeno es mucho mayor en la sangre fetal humana y el consumo de oxígeno por el feto humano es menor. Al principio de la gestación, las vellosidades troncales se derivan del lado fetal de la placenta, lo cual contiene una rama de la arteria y vena umbilical. La angiogénesis requiere de una adecuada interacción de los factores de crecimiento y sus receptores, principalmente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) que actúan a través de receptores de tirosina cinasa. El

PlGF actúa también como un factor antiapoptótico para el trofoblasto in vitro. (3) La hipoxia promueve la angiogénesis y la expresión de VEGF y la disminución de PlGF. Estudios morfológicos que muestran un pobre desarrollo de la vasculatura en la placenta y un incremento en el índice mitótico del citotrofoblasto en asociación a restricción del crecimiento intrauterino, han mostrado niveles de PlGF significativamente altos. Su RNAm se expresa en el tejido coriodecidual, por lo que se postula como causante de la proliferación del trofoblasto y de la inhibición del crecimiento de las células endoteliales

(4) A medida que el embarazo progresa, se desarrolla la arborización de las vellosidades y el lecho vascular se aumenta. Esto resulta en un flujo fetal umbilical de aproximadamente de 115 mL/min/kg. Este flujo es dependiente de las presiones ejercidas a ambos lados de la placenta: del lado fetal, de forma fisiológica, depende del gasto cardiaco, el cual es muy estable; el corazón no tiene gran capacidad para aumentar su poscarga, probablemente por el hecho de encontrarse rodeado de unos pulmones llenos de líquido al límite de su capacidad telediastólica, motivo por el cual el feto reacciona en primera instancia redistribuyendo su circulación, en vez de aumentar el gasto cardiaco, con lo que se logra un aumento del flujo umbilical a través de este mecanismo en condiciones de hipoxemia. La placenta se encuentra conectada al feto a través de 50 a 60 cm de cordón umbilical, el cual guarda una resistencia vascular excepcionalmente baja para no disminuir importantemente la fuerza ejercida por el corazón sobre la sangre que tiene que llegar a la zona de intercambio. (5)

En el ser humano el lecho vascular materno útero-placentario está compuesto por cotiledones, lóbulos o placentomas, lo que es similar en muchas especies. Estos cotiledones reciben la sangre de las arterias espirales maternas que, en aproximadamente un número de 80 a 100, atraviesan la lámina decidual y entran en los espacios intervillosos con intervalos más o menos regulares. Los patrones del incremento del flujo uterino al parecer suceden en tres fases:

1. La primera fase está asociada con un flujo sanguíneo relativamente bajo, lo cual sobre la base del peso del embarazo es en ese momento un nivel muy alto, que abarca valores de 0.8 mL/min/g, en comparación con 0.3 mL/min/g del útero no gestante. El incremento del flujo uterino es inicialmente reflejo de una vasodilatación inicial, producto de la presencia de hormonas ováricas maternas y probablemente fetales.
2. La segunda fase está relacionada con el desarrollo de los cotiledones y el desarrollo de espacios intravellosos en el lecho vascular placentario materno en donde el flujo sobre la base del peso decrece alrededor de 50%: de 0.8 a 0.4 mL/min/g, lo que se refleja en el incremento de peso de la placenta y más importante del feto.
3. La fase final de crecimiento del flujo uterino está relacionada con el incremento tres veces mayor del peso fetal que ocurre en el ser humano después de la semana 30, y aunque ocurre por vasodilatación no se conoce cuál es el mecanismo directamente responsable.

Este aumento en el flujo sanguíneo al lecho placentario, es parte del proceso de maduración funcional de la placenta y es una condición para incrementar la perfusión necesaria para el aporte de nutrientes y oxígeno al feto en constante crecimiento. Este incremento en el flujo sanguíneo es más del necesario para la subsistencia del feto (en 50%) y, aparentemente, le da un margen de seguridad ante descensos transitorios en el flujo sanguíneo. (5)

En cuanto a la función endocrina de la placenta; el papel de los estrógenos y la progesterona guarda importancia central en la regulación del flujo sanguíneo de la placenta, modulando efectos de vasodilatación y vasoconstricción. Estos esteroides tienen muchos otros papeles primordiales de importancia a lo largo de la gestación, que empiezan con la preparación del endometrio para la implantación y culminan con efectos tróficos indirectos en la lactopoyesis. La progesterona interviene directamente en el mantenimiento del embarazo, los glucocorticoides son importantes en la preparación del feto al final del embarazo para enfrentarse a la vida extrauterina. La función endocrina de la placenta ha sido motivo de gran cantidad de estudios que han arrojado a la luz nuevos conceptos y un mejor entendimiento de este aspecto de la placenta. Ésta es esteroidogénica, el colesterol materno derivado de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es transportado a la placenta y captado por endocitosis, hidrolizado a colesterol libre en los lisosomas. Éste es convertido a pregnenolona por enzimas mitocondriales, de la que una parte es enviada al feto, pero la mayor parte es convertida a progesterona. El 90% pasa a la circulación materna y 10% lo hace a la fetal, donde es precursor de cetosteroides. En el feto, el colesterol y la pregnenolona son sulfatados y convertido este último a dehidroepiandrosterona sulfatada (DHA-SO₄), que puede o no ser hidroxilado en el hígado fetal, para después ser captados nuevamente por la placenta y ser aromatizados a estrona y convertidos a estradiol o estriol. La DHA-SO₄ sirve como precursora para 40% del estradiol generado por la placenta. (6)

La placenta es un órgano indispensable para el embarazo y el desarrollo del feto actuando como barrera protectora, en la nutrición fetal, regularización de su metabolismo y en el control del crecimiento, haciendo las funciones de pulmón, intestino y riñón fetal. Por lo que cualquier alteración en su funcionamiento de la placenta por algún agente extraño, podría exponer al feto a riesgos de morbimortalidad con compromiso de su vitalidad. A finales del 2019 china reportó la aparición de un nuevo tipo de coronavirus. El Sars Cov-2, el cuál es capaz de infectar las células humanas a través de su interacción con el receptor de membrana ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y también a través de la proteasa de serina TMPRSS2; estudios recientes revelan que las placentas con COVID-19 muestran alteraciones histopatológicas siendo de mayor prevalencia la arteriopatía decidual y mala perfusión vascular materna, lo que traduce anomalías en la oxigenación dentro el espacio intervilloso, causando una mala perfusión materno-fetal, e insuficiencia fetoplacentaria, así mismo se describe en estos estudios un mínimo porcentaje la transmisión vertical del Sars Cov-2; así presencia de anticuerpos contra el Sars Cov-2 en la madre y en el recién nacido. (7)

Los reportes de casos han demostrado que una pequeña fracción de los recién nacidos de mujeres con Covid-19 dieron positivo para el virus a los 1-4 días de vida, aunque no se dispone de datos suficientes para establecer la incidencia; estudios serológicos revelaron que unos pocos recién nacidos de madres diagnosticados con Covid-19 tenían mayores concentraciones de IgM de Sars- Cov-2, así como de IgG; se cree que es probable que las elevadas concentraciones de IgG se deban a la transferencia pasiva de esta inmunoglobulina de la madre al feto a través de la placenta (8).

La placenta humana es hemocorial, pero si se compara el corte histológico de una vellosidad de una placenta inmadura y la de una placenta madura, se ve que en ambas hay notables diferencias, como se enlistan a continuación: (9).

- El calibre de la vellosidad disminuye de un promedio de 140 micras en el primer mes, a un promedio de 50 micras al término.
- La vascularización es mayor a medida que el embarazo va avanzando.
- Los capilares vellositarios, al principio centrales, pasan a la periferia de la vellosidad y aumentan en calibre y en número.
- El tejido conectivo, al principio muy laxo y muy mucoso, se va haciendo cada vez más escaso y más denso.
- El citotrofoblasto se hace cada vez más escaso. Y aparentemente llega a faltar en la placenta a término (las imágenes de microscopia electrónica nos muestran que hasta el final de la gestación el citotrofoblasto está presente, aunque en menor cantidad y discontinuo).

Macroscópicamente hablando; en el 90% de los casos la placenta tiene forma discoidea y aplanada, con un diámetro de 15 - 20 cm, y un grosor de 2 - 3 cm, su peso es de 500 - 600 gr aproximadamente, es de consistencia blanda, pero las anomalías o alteraciones macroscópicas ocurren en aproximadamente el 10% de los casos e incluyen placenta bilobulada, lóbulos succenturiate y placenta membranácea; los bordes de la placenta se continúan con los sacos amnióticos y coriónico roto. (10)

La placenta se compone de dos caras; la cara fetal que se caracteriza por su color gris brillante, en la cual se observa la inserción del cordón umbilical, que puede ser una inserción céntrica en su mayoría o excéntrica. El cordón umbilical tiene una longitud de 50 - 60 cm aproximadamente y cuenta con dos arterias y una vena, estos vasos están cubiertos por un tejido conectivo mucoide llamada gelatina de Wharton. La cara materna es de color rojo vinoso, presenta hendiduras que subdividen la cara materna en cotiledones o lóbulos placentarios de diferentes tamaños el número de cotiledones es entre 10 y 38. (10)

2.2 FUNCIONES DE LA PLACENTA

Se han descrito diversas funciones de la placenta, a través de su estudio, a continuación, se listan las mismas.

1. **Metabolismo placentario:** La placenta, al inicio del embarazo sintetiza glucógeno, colesterol y ácidos grasos las cuales actúan como fuente de nutrición y energía para el embrión y el feto.
2. **Transferencia placentaria:** La transferencia de sustancias entre la sangre materna y la sangre fetal esta favorecida gracias a la gran superficie ocupada por la placenta; estas sustancias son transportadas a través de la membrana placentaria por uno de los cuatro mecanismos de transporte: difusión simple, difusión facilitada, transporte activo y pinocitosis.
3. **Transferencia de gases:** El intercambio de oxígeno, dióxido de carbono y monóxido de carbono a través de la placenta se realiza mediante la difusión facilitada; la membrana placentaria cumple una función similar a la de los pulmones en el intercambio de gases, es por eso que, si se daría la interrupción en el transporte del oxígeno por unos minutos sería perjudicial en la vitalidad fetal.
4. **Transferencia de sustancias nutritivas y electrolitos:** La transferencia de sustancias nutritivas como es la glucosa, aminoácidos, vitaminas y electrolitos a través de la placenta se da con rapidez, mediante difusión simple y en cantidades mayores a medida que avanza el embarazo, estas son esenciales para el desarrollo y crecimiento normal del feto.
5. **Transferencia de anticuerpos:** Debido a la inmadurez del sistema inmune del feto, esta solo producirá anticuerpos en pequeñas cantidades, es por eso que parte de la inmunidad adquirida será mediante la transferencia placentaria de anticuerpos maternos, mismas que ofrecerán al feto inmunidad contra algunas enfermedades.
6. **Secreción endocrina:** Como se mencionó anteriormente las hormonas placentarias son muy importantes para establecer y mantener el embarazo, así como también para la adaptación del organismo materno a la gestación, el crecimiento y la salud fetal, la tolerancia inmunológica y el desarrollo de los mecanismos involucrados en el trabajo de parto.
7. **Productos de desecho:** Los productos de desecho como es la urea, el ácido úrico y la bilirrubina conjugada atraviesan la placenta mediante difusión simple para su rápida eliminación.

Por su parte la unidad útero placentaria abarca la circulación útero feto placentaria, donde las vellosidades coriónicas ramificadas de la placenta ofrecen una gran superficie para el intercambio de los distintos materiales a través de la barrera placentaria, el intercambio principal de sustancias entre la madre y el feto tiene lugar precisamente a través de las vellosidades ramificadas. La circulación fetal y la circulación materna se ven separadas por la membrana placentaria (11). En la circulación fetal la sangre escasamente oxigenada abandona al feto y alcanza la placenta a través de las arterial

umbilicales, justo en la unión del cordón umbilical y la placenta, las arterias umbilicales se dividen en varias arterias coriónicas. Los vasos sanguíneos forman un sistema arteriocapilar venoso, lo que permite que la sangre fetal y la materna queden a muy poca distancia la una de la otra. Este sistema proporciona una superficie amplia para el intercambio de los productos metabólicos y gaseosos (12).

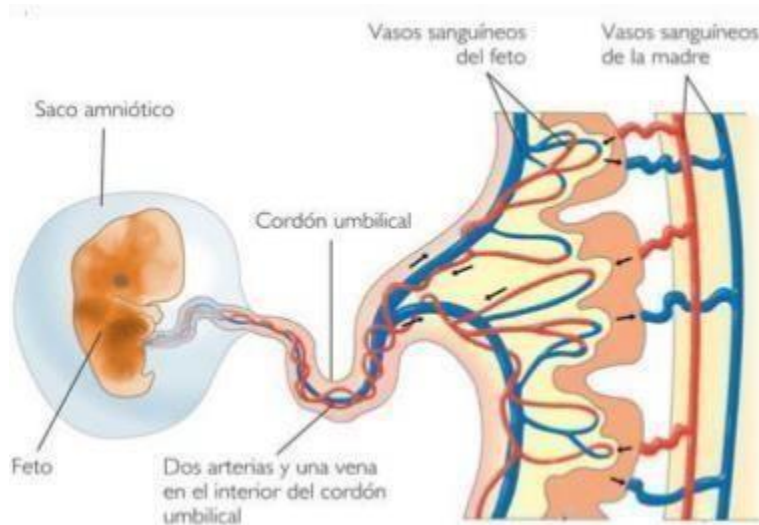


Figura1: Circulación feto- placentaria. La figura representa la circulación materno placentaria y fetal a través de las arterias espirales. Imagen tomada de standfordchildrens.

Mientras que en la circulación materno placentaria, la sangre materna alcanza el espacio intervilloso a través de las 80 -100 arterias endometriales espirales. El flujo sanguíneo procedente estas arterias es pulsátil y es propulsado en forma de pequeños chorros por efecto de la presión arterial materna, es por eso que la sangre que entra en el espacio intervilloso lo hace con una presión considerablemente mayor a la de este espacio, lo que

hace que la sangre se desplace hacia la placa coriónica. (Figura 1) A medida que la presión reduce la sangre fluye lentamente sobre las vellosidades ramificadas, lo que permite el intercambio de los productos metabólicos y gaseosos con la sangre fetal. Finalmente, la sangre retorna a la circulación materna a través de las venas endometriales (1).

2.3 ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS DE LA PLACENTA

Las alteraciones histopatológicas de la placenta se pueden dar por distintas patologías, dentro de las más frecuentes y con la finalidad de encaminar el trabajo de investigación hacia dichas patologías encontramos la enfermedad hipertensiva del embarazo , la cual es la complicaciones más frecuentes en el embarazo y se asocia a un alta tasa de mortalidad materna a nivel mundial, ocupando el tercer lugar en países en vías de desarrollo, la hipertensión en el embarazo es un desorden inducido por alteraciones vasculares, causadas por excesiva formación de tejido trofoblástico que invade la pared de las arterias espirales, transformando así sus características anatomofuncionales y por la implantación superficial de la placenta originada por daño inmune, cambios que originan la insuficiencia del órgano y un inadecuado aporte sanguíneo a la madre y al feto. Identificando como principales hallazgos histopatológicos en esta entidad la hiperplasia sincitial, depósito de fibrina, hipervascularidad de las vellosidades,

microcalcificaciones, hemorragia del estroma, fibrosis, trombosis con infartos periféricos (13).

Un estudio retrospectivo de 3 casos de tejido placentario de mujeres con infección confirmada por covid 19, en el Departamento de Patología, Unión Hospital, Tongji Medical College, Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong el 4 de febrero de 2020, muestra que hubo varios grados de depósito de fibrina dentro y alrededor de las vellosidades con aumentos de nódulos sincitiales locales en las tres placentas, una de las placentas mostró la morfología concomitante de hemangioma coriónico y otro con infarto placentario masivo. Lo que sugiere que la infección por COVID-19 podría causar disminución del flujo sanguíneo a nivel placentario y por ende generar hipoxia que llevaría a microinfartos de este tejido (14)

2.4 COVID 19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección de las vías respiratorias causada por un nuevo coronavirus, que se reconoció por primera vez en Wuhan, China, a finales del año 2019. A principios del 2020 se confirmó la existencia este tipo de virus patógeno respiratorio, que pasó a designarse SARS-CoV-2 (abreviación de Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave) y la enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado, por consenso internacional, COVID-19. Este virus se diseminó mundialmente y el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia. (15)

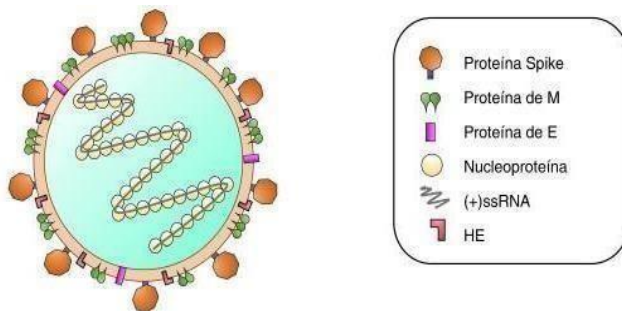


Figura 2: Partícula de coronavirus. Imagen tomada de Scielo bases genéticas y moleculares del COVID-19. Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune.

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario; se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del mismo en las partículas virales. Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona, y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana

celular. Las funciones de las proteínas M y E aún no están bien establecidas, pero se considera que podrían participar en el ensamblaje y liberación del virión. (Figura 2) (16)

El mecanismo de replicación viral consta en la entrada del SARS-CoV-2 a los neumocitos tipo II, y otras células mediante la unión de la proteína S con el receptor a la Enzima Convertidora de Angiotensina tipo 2 (ECA2), una vez que se unen, estas se internalizan, causando una disminución de la expresión de ECA2. La proteína S es escindida por una proteasa (TMPRSS2 o CatB/L) que separa las dos subunidades y produce un cambio de conformación para activar su estado de fusión. Una vez dentro de la célula, el genoma viral se libera al citoplasma y los ribosomas del huésped inician la traducción del gen de la replicasa, que codifican para dos poliproteínas. Las poliproteínas (pp1a y pp1ab) son escindidas por dos proteasas virales (PLpro y 3CLpro) en 16 proteínas no estructurales (nsp1-nsp16) que conforman el complejo viral de replicación-transcripción. Las proteínas no estructurales forman vesículas de doble membrana a partir del retículo endoplásmico rugoso (RER), en donde tiene lugar la replicación viral. Dentro de estas vesículas, una RNA polimerasa dependiente de RNA genera moldes de RNA de cadena negativa que utiliza para replicar nuevos genomas y transcribe siete a nueve RNA subgenómicos, a partir de los cuales se sintetizan las proteínas estructurales. Una vez sintetizadas, las proteínas E, M y S se asocian al retículo endoplásmico mientras que la proteína N forma la nucleocápside, al unirse al RNA viral. Los viriones se ensamblan en el compartimiento intermedio del aparato de Golgi de donde salen en vesículas que migran hacia la membrana y son liberados de la célula infectada mediante exocitosis (17)

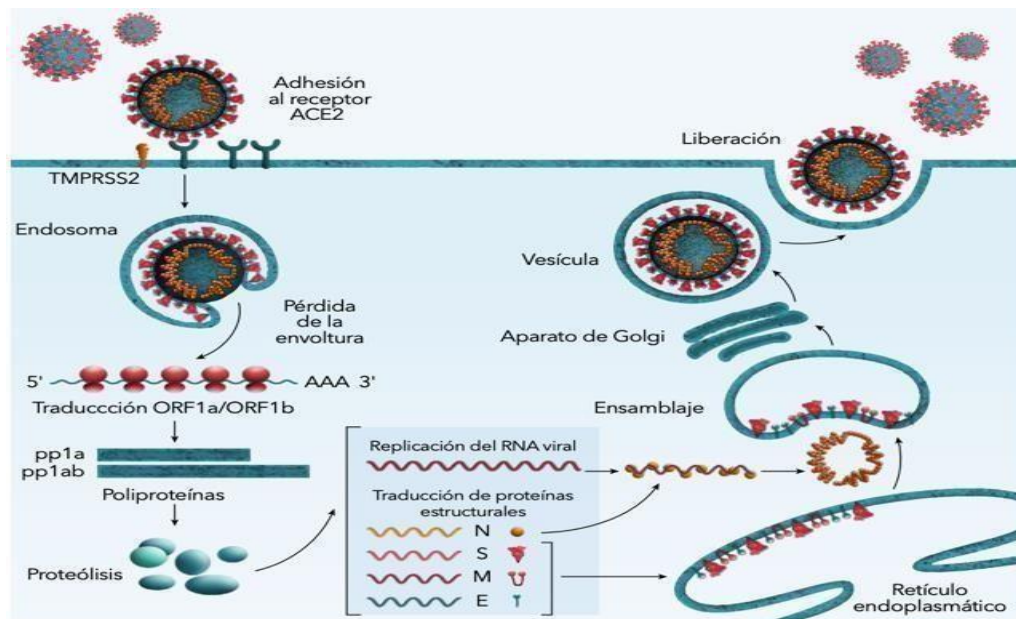


Figura 3: Mecanismo de replicación del SARS COV-2. Imagen tomada de Scielo bases genéticas y moleculares del COVID-19. Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune.

El mecanismo de transmisión del virus es mediante contacto directo, el modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido, todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. (Figura 3) Generalmente los coronavirus se replican primordialmente en las células epiteliales del tracto respiratorio inferior. Se ha demostrado que la mayoría de los casos la vía de transmisión de la infección es persona - persona por diferentes vías, siendo las tres principales rutas de transmisión por gotas, por contacto o por aerosoles. En los casos de transmisión vertical, de la madre al hijo, se considera que se producen por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento. Se ha observado en 15 casos en los que el recién nacido presentaba síntomas de COVID-19 con detección de ARN de SARS-CoV-2, una expresión importante de las proteínas S y N del virus en la placenta, así como en las células fetales mononucleares, lo que demuestra la transmisión vertical del virus. Estas observaciones junto a las epidemiológicas sugieren que, si bien la vía de transmisión vertical es posible, la transmisión se produciría fundamentalmente tras el nacimiento por el contacto del bebé con las secreciones respiratorias de la madre. Respecto a la transmisión a través de la leche materna, sólo se ha podido detectar RNA en la leche, no virus viables y en los casos detectados no se ha podido descartar la transmisión por contacto. (18)

El período de incubación de COVID-19 es generalmente dentro de los 14 días siguientes a la exposición, la mayoría de los casos se producen aproximadamente cuatro a cinco días después de esta. En un estudio de 1099 pacientes con COVID-19 sintomático confirmado, la mediana del período de incubación fue de cuatro días (rango de dos a siete días), con un período medio de incubación, en este estudio, de 5.1 días (19).

Durante la infección, se inicia una respuesta inmune exacerbada contra el virus, que es responsable de las diferentes manifestaciones clínicas y del daño del epitelio respiratorio. Los factores clave para generar esta respuesta inmune son la rápida replicación viral, su capacidad para reclutar células del sistema inmune, especialmente macrófagos y neutrófilos, la liberación de mediadores de inflamación, así como la disminución del número y la respuesta de los linfocitos T. Al ingresar a las vías respiratorias, el virus causa disminución del movimiento ciliar y daño celular como consecuencia de su replicación. Aunado a este daño, la disminución en la expresión de ECA2 causa una pérdida de la regulación del RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterona), lo que provoca un incremento en la concentración y actividad de Angiotensina II a través de AT1R, que produce vasoconstricción, aumento en la permeabilidad vascular, infiltración por neutrófilos y daño pulmonar (20)

Después de la entrada del virus a las células, el sistema inmune innato monta una respuesta inmediata e inespecífica en contra del virión, al reconocer el RNA viral. Esto desencadena cascadas de señalización que llevan a la producción de interferones (IFN) de tipo I (IFN- α e IFN- β) y a la activación del factor de transcripción NF κ B (por sus siglas en inglés de: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Los IFN de tipo I a través de la vía de señalización de STAT inician la transcripción de proteínas

antivirales codificadas en genes estimulados por IFN; mientras que NFκB induce la transcripción de citosinas proinflamatorias. Éstas, junto con otros mediadores de inflamación liberados como consecuencia del daño citopático, reclutan macrófagos y neutrófilos, lo que resulta en una sobreproducción de citosinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, similar a la “tormenta de citosinas” que favorecen la vasodilatación, fuga vascular y el edema alveolar, además de la acumulación de detritos celulares dentro de los alvéolos y la aparición de membranas hialinas, que en conjunto causan hipoxia. (21)

Durante el embarazo el sistema inmune se ve comprometido, y puede asociarse con síntomas más severos. Lo que hace a las pacientes más susceptibles, esto es particularmente cierto hacia el final del embarazo ya que el embarazo modifica el sistema inmune y en este proceso, en donde intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmunológica innata y adaptativa de la madre. (22)

- Inmunidad innata y embarazo: el feto es protegido de forma intrauterina por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último debido a su gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. Se ha descrito que las células amnióticas producen defensinas con actividad antimicrobiana, además de que el líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática. Alrededor del 40% de las células deciduales son células de la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células NK y células dendríticas). Las células inmunológicas más abundantes en la interfase materno- fetal son las NK uterinas, con función fundamentalmente inmunomoduladora más que citotóxica. Actualmente, se ha establecido que existe un balance de las citoquinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales; la pérdida de este equilibrio se asocia con pérdida fetal y desarrollo de preeclampsia, entre otros problemas.

- Inmunidad específica o adaptativa y embarazo: los Linfocitos T reguladores actúan como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre existe una disminución en los niveles de Linfocitos B (CD19+) y un aumento de los linfocitos T (CD4+) y para finales del tercer trimestre ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica.

Con respecto a los casos en los que la enfermedad se diagnosticó durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, se ha informado de complicaciones perinatales, como parto pretérmino, preeclampsia, rotura prematura de membrana pretérmino, crecimiento intrauterino retardado, distrés respiratorio y muerte intrauterina, no obstante, aún no se dispone de datos suficientes para establecer una asociación con la infección por SARS-CoV-2. (23)

Existe una preocupación importante acerca de las formas de prevención y control de la infección por COVID-19 en mujeres embarazadas y el riesgo potencial de transmisión

vertical; la OMS y otras organizaciones han emitido guías provisionales; sin embargo, por el corto tiempo de estudio es complicado aventurarse a emitir posturas fijas en relación con las recomendaciones en pacientes en edad fértil; con deseo de embarazo o embarazadas; las mujeres gestantes experimentan cambios inmunológicos y fisiológicos que pueden hacerlas más susceptibles a las infecciones respiratorias virales; en 2003 y 2015, en los brotes de coronavirus SARS (SARS-CoV1) y MERS (MERS-CoV), respectivamente, se observó que las mujeres embarazadas tenían alto riesgo de experimentar complicaciones obstétricas y neonatales: aborto espontáneo, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, ingreso a unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal o coagulopatía intravascular diseminada, así como mayor riesgo de enfermedad por el virus, catalogada más grave que el resto de la población y se demostró que hay mayor riesgo de infección en mujeres gestantes por los cambios fisiológicos en el embarazo; entre las principales preocupaciones del ginecoobstetra está la posible transmisión vertical (prenatal o intraparto) del virus; al recordar su similitud con sars-cov1 este tenía un bajo riesgo de transmisión vertical; así en conjunto con los informes que se tienen hasta ahora en la bibliografía, no hay evidencia de transmisión vertical; la opinión de los expertos es que es poco probable que el feto este expuesto durante el embarazo; en nueve casos publicados por Chen y su equipo se evaluó la carga viral en líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, hisopos de garganta neonatal y muestras de leche materna infectadas con COVID-19; se reportó que todas las muestras fueron negativas a la carga viral, en otros casos del mismo equipo se analizaron las cargas virales en tejido de placenta y en los recién nacidos de madres sintomáticas y positivas para COVID-19 ninguno tuvo prueba positiva; por eso concluyeron que es poco probable que exista transmisión vertical; ese mismo grupo analizo los síntomas de gestantes con COVID-19 y encontraron que los más comunes fueron: fiebre, tos, mialgia, dolor de garganta y malestar general (24).

III. ANTECEDENTES:

Estudios diversos encontraron alteraciones placentarias tales como (25):

Infarto placentario: Patología ocasionada por muerte celular a causa de la reducción del calibre de los vasos.

Vellitis crónica: Lesión inflamatoria de células T maternas que destruyen las vellosidades coriónicas.

Deciduitis crónica: Inflamación de la decidua, endometrio.

Trombosis intervellous: Son hemorragias feto maternas provocadas por vasos fetales pequeños en casos de infecciones bacterianas y virales.

Penfield et al (26), en su investigación: "Detection of severe acute respiratory síndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples" cuyo objetivo fue determinar la transmisión de virus de la madre al feto ya sea durante el proceso del parto, utilizando

los materiales y métodos Cepheid Xpert Xpress Sars Cov-2 (Roche, Basilea, Suiza), donde participaron, todas las pacientes gestantes que recibieron un diagnóstico de Covid 19 y el cual su parto fue entre el 1 de marzo de 2020 y el 20 de abril de 2020 en el hospital NYU Langone Health de Nueva York; el estado de COVID-19 se clasificó como leve, grave o crítico y se realizó hisopados de placentas y membranas para el sars cov-2 dentro de los 30 minutos posteriores al parto, el intervalo de tiempo desde el diagnóstico materno de COVID-19 hasta la entrega se calculó en días; los neonatos fueron evaluados para sars cov-2 usando PCR de hisopos nasofaríngeos entre el día 1 de vida y día 5 de vida durante la hospitalización; además de vigilar los signos y síntomas clínicos de COVID-19, como fiebre, tos y congestión nasal y los resultados fueron que de 32 pacientes gestantes con COVID-19 que tuvieron un parto en este estudio, 11 tuvieron hisopados de placenta y membranas siendo tres positivos para sars-cov-2 de grave a crítico; ninguno de los neonatos dieron positivo al sars-cov-2 el día 1 de vida para día 5 de vida ninguno mostró síntomas de COVID-19, en conclusión este es el primer estudio en encontrar la presencia de ARN del sars-cov-2 en muestras de placenta o membrana y a pesar de que no hubo signos clínicos de transmisión vertical, los hallazgos indican la posibilidad de exposición viral intraparto.

Shanes et al (27), en su investigación “Placental Pathology in COVID- 19”; cuyo objetivo fue describir los hallazgos histopatológicos en las placentas de las mujeres con coronavirus 2019 (COVID-19) durante la gestación; utilizando los materiales y métodos que consistió en contar con gestantes con COVID-19 en trabajo de parto entre el 18 de marzo de 2020 al 5 de mayo de 2020 en Chicago; las placentas fueron examinadas y comparadas con controles; dando como resultado que de 16 placentas de pacientes con enfermedad Sars - Cov - 2 fueron examinadas (15 con nacidos vivos en el tercer trimestre, 1 entregado en el segundo trimestre después de fallecimiento fetal intrauterino); Solo 1 paciente con COVID-19 era hipertensa a pesar de la asociación de mala perfusión vascular con trastornos hipertensivos y preeclampsia; estos cambios pueden reflejar un estado sistémico inflamatorio o hipercoagulable influyendo en la fisiología placentaria; comparando con los controles de las placentas del tercer trimestre eran significativamente más propensos a mostrar al menos una característica de mal perfusión vascular materna, particularmente vasos maternos anormales o lesionados y trombos intervellosos; la placenta del paciente con muerte fetal intrauterina mostró edema veloso y hematoma retro placentario; en conclusión las placentas con COVID-19 muestran mayor prevalencia de arteriopatía decidual y mal perfusión vascular materna (MVM), un patrón de placenta con lesión que refleja anomalías en la oxigenación dentro el espacio Inter veloso asociado con resultados perinatales adversos.

Yang et al (28), en su estudio “Transmisión vertical del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo: una revisión sistemática” cuyo objetivo fue resumir la evidencia actualmente disponible sobre la transmisión vertical del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2); utilizando los materiales y métodos de revisión sistemática siguiendo las pautas de los elementos de informe preferidos para

revisiones sistemáticas y declaración de metaanálisis y los resultados fueron que en la revisión sistemática se incluyeron un total de 22 estudios que comprenden 83 recién nacidos de madres diagnosticadas con la enfermedad por coronavirus 2019; entre estos recién nacidos, tres fueron confirmados con infección por sars-cov-2 a las 16, 36 y 72 horas después del nacimiento, respectivamente, mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) con hisopado nasofaríngeo; otros seis tenían niveles elevados de anticuerpos específicos del virus en muestras de suero recolectadas después del nacimiento, pero resultados negativos de la prueba de RT-PCR; sin embargo, sin pruebas positivas de RT-PCR de líquido amniótico, placenta o sangre del cordón, hay una falta de evidencia virológica de transmisión vertical intrauterina; en conclusión; no hay evidencia directa que apoye la transmisión vertical intrauterina del Sars-Cov-2; se necesitan pruebas adicionales de RT-PCR en líquido amniótico, placenta y sangre del cordón umbilical para determinar la posibilidad de transmisión vertical intrauterina; para las mujeres embarazadas infectadas durante su primer y segundo trimestre, se necesitan más estudios que se centren en los resultados a largo plazo.

Chillipio et al (29), en su investigación “Manifestaciones clínicas y resultados materno-perinatales del COVID-19 asociado al embarazo: Una revisión sistemática” con el objetivo de resumir la literatura sobre las manifestaciones clínicas y resultados materno-perinatales de la infección por COVID-19 asociada al embarazo utilizando los material y métodos: se revisaron ocho bases de datos electrónicas (Science Direct, Pubmed, Lilacs, Scielo, Redalyc, Lit Covid, EBSCO y Scopus), se consideraron estudios primarios a texto completo en idioma español e inglés; publicados entre el 01 de enero y 15 de mayo de 2020; y realizados en gestantes con diagnóstico confirmado de COVID-19 (reacción en cadena polimerasa con transcripción inversa [RT-PCR] y en los resultados; se incluyeron 15 estudios que informaron 224 casos de infección por COVID-19 asociada al embarazo, principalmente en gestantes del tercer trimestre (13/15); la tos y fiebre fueron las principales manifestaciones clínicas reportadas en todas las investigaciones; menos de la tercera parte de estudios muestran al dolor abdominal como manifestación obstétrica que motiva la búsqueda de atención; el antecedente epidemiológico de exposición y las alteraciones en exámenes auxiliares de laboratorio (linfopenia y PCR elevado, principalmente) son reportadas con regular frecuencia; la enfermedad por COVID-19 asociado al embarazo se presenta principalmente de forma leve; asimismo, la mortalidad e ingreso a UCI son resultados maternos exclusivamente asociados a las pocas presentaciones severas; la cesárea es la vía de culminación mayormente empleada, siendo en pocos casos la neumonía por COVID-19 la indicación citada; el bajo peso al nacer y el ingreso a UCIN son resultados perinatales descritos en 9 de 15 estudios, existiendo poca mortalidad perinatal; solo en tres estudios se reporta que existe transmisión vertical en conclusión; la enfermedad por COVID-19 asociado al embarazo se reporta principalmente en gestantes de tercer trimestre, con fiebre y tos presentes a la admisión, siendo mayormente casos leves; asimismo, genera pocas complicaciones materno-perinatales; sin embargo, en casos severos la morbimortalidad se hace más frecuente.

Chen et al (30), en su estudio “Pregnancy with a new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases”, cuyo objetivo fue investigar las características clínicas y la patología placentaria de la infección por 2019-nCoV en el embarazo y evaluar el potencial de transmisión vertical intrauterina de la infección por 2019-nCoV, con los materiales y métodos, se estudiaron retrospectivamente las placentas nacidas de mujeres embarazadas con infección confirmada por 2019-nCoV que se recibieron en el Departamento de Patología, Union Hospital, Tongji Medical College, Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong el 4 de febrero de 2020. Se recopiló su material clínico que incluía tejido placentario y tomografía computarizada de pulmón, y los resultados de laboratorio, mientras que la detección de ácido nucleico de 2019-nCoV de las placentas se realizó mediante RT-PCR, y los resultados, fueron las tres placentas nacidas de mujeres embarazadas con infección confirmada por 2019-nCoV, que estaban todas en su tercer trimestre con cesárea de emergencia, las tres pacientes presentaron fiebre (una antes de la cesárea y dos en el posparto) y no presentaron leucopenia ni linfopenia significativas, hubo varios grados de depósito de fibrina dentro y alrededor de las vellosidades con aumentos de nódulos sincitiales locales en las tres placentas. Un caso de placenta mostró la morfología concomitante de hemangioma coriónico y otro con infarto placentario masivo, no se observó ningún cambio patológico de la vilitis y la corioamnionitis en nuestra observación de tres casos, todas las muestras de tres placentas fueron negativas para el ácido nucleico de 2019-nCoV, y concluyeron Las características clínicas de las mujeres embarazadas con infección por 2019-nCoV al final del embarazo son similares a las de las pacientes no embarazadas, y no se encuentran resultados adversos graves del embarazo en los 3 casos de nuestra observación. El estudio patológico sugiere que no existen cambios morfológicos relacionados con la infección en las tres placentas.

Levitan et al(31) en su estudio “Histologic and Immunohistochemical Evaluation of 65 Placentas From Women With Polymerase Chain Reaction-Proven Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection” cuyo objetivo fue Determinar si la infección por Sars Cov-2 materno está asociada con cualquier histopatía placentaria específica, y evaluar la propensión del virus a la afectación placentaria, con los materiales y métodos, se identificaron un total de 65 placentas de mujeres que dieron positivo al Sars Cov-2 utilizando PCR rápida en tiempo real, constituyendo la cohorte positiva. Y 85 placentas accesadas en el mismo período de tiempo de mujeres que dieron negativo para el Sars Cov-2 formaron la cohorte negativa, estas placentas fueron enviadas por reevaluación patológica y de acceso entre el 25 de marzo y el 4 de mayo del 2020, este estudio fue aprobado por el Centro Médico Maimónides (Brooklyn, NY) Junta de Revisión Institucional. Se realizaron análisis descriptivos en ambos grupos, la edad y la edad gestacional se clasificaron en maternas avanzadas, edad y gestación a término. Los bloques de tejido placentario consistían en tejido estándar fijado en formalina e incluido en parafina, hematoxilina, se generaron secciones teñidas con eosina y se colocaron en portaobjetos de vidrio, para la revisión de diagnóstico. Los resultados fueron, que los hallazgos patológicos han sido divididos en mala perfusión vascular materna, mala perfusión vascular fetal, lesiones inflamatorias crónicas, secuencia de infección del líquido amniótico, aumento de fibrina perivillosa, trombos

intervallos, aumento de la fibrina subcoriónica, macrófagos cargados de meconio dentro de las membranas fetales y coriariosis. Y sin diferencia estadística significativa en la prevalencia de cualquier histopatología placentaria específica entre el Sars Cov-2 entre el grupo positivos y Sars Cov-2 negativos. No hubo evidencia inmunohistoquímica del virus Sars Cov- 2 en cualquiera de las 64 placentas que se sometieron a tinción de virus proteína de la nucleocápside, concluyendo, Los resultados de nuestro estudio y una revisión de la literatura sugieren que no hay histopatología característica en la mayoría de las placentas de mujeres con infección por Sars Cov-2. Asimismo, la afectación placentaria directa por Sars Cov-2 es un evento raro.

Bertero et al (32), en su estudio cuyo objetivo fue evaluar una serie consecutiva de placentas nacidas de mujeres con infección por COVID-19 y comparar los datos con una serie de control, con los materiales y métodos, el estudio se basa en el análisis patológico de 11 placentas, entregadas por 10 mujeres con COVID-19 ingresado en la clínica de Obstetricia y Ginecología de S.Hospital Anna - "Città della Salute e delle Scienza di Torino", Universidad de Turín del 22 de marzo de 2020 al 17 de julio de 2020, con una cohorte de control de 58 placentas pre-COVID-19 y 28 placentas nacidas por mujeres que tenían una cesárea, el examen se realizó de acuerdo con los procedimientos de rutina y la inmunohistoquímica, los análisis estadísticos incluyeron el uso de la prueba T para variables apareadas y la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables continuas y categóricas. Los resultados fueron cuatro de once placentas mostraron cambios compatibles con vilitis / villitis crónica de etiología desconocida, mientras que en un caso se diagnosticó intervilitis histiocítica crónica. Se observaron alteraciones trombohemorrágicas en un subconjunto de casos. En comparación con la cohorte de control, vilitis crónica, deciduitis crónica, presencia de áreas de infarto y de maduración acelerada de las vellosidades mostraron frecuencias más altas en placentas entregadas por mujeres con COVID-19. La villitis crónica y la maduración de vellosidad acelerada siguió siendo estadísticamente significativa de las placentas nacidas después de una cesárea anterior. Concluyendo que las diferencias observadas en términos de hallazgos patológicos podrían ser consistentes con la patogénesis del Sars Cov-2, pero solo un subconjunto de alteraciones siguió siendo estadísticamente significativo después de ajustar por una cesárea previa. Una cuidadosa consideración de los posibles factores de confusión está justificada en estudios futuros que exploren la relación entre COVID-19 y el embarazo.

Patberg et al (33) en su estudio "Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term" cuyo objetivo fue determinar si la diseminación del coronavirus 2019 en pacientes a término admitidos para trabajo de parto y parto, incluyendo mujeres sin sintomatología de la enfermedad por coronavirus 2019, se asocia con aumento de la lesión placentaria en comparación con una cohorte de controles negativos. Realizando un estudio de cohorte retrospectivo realizado en NYU Winthrop Hospital entre el 31 de marzo de 2020 y el 17 de junio 2020. Durante el período de estudio, todas las mujeres admitidas en trabajo de parto y parto fueron evaluados de forma rutinaria para el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus

independientemente de la sintomatología. Los hallazgos histopatológicos de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 que dieron a luz a una gestación única a término se compararon con un grupo control de pacientes a término sin enfermedad por coronavirus 2019. Se excluyeron los controles si tenían complicaciones obstétricas o médicas, que incluyen restricción del crecimiento fetal, oligohidramnios, hipertensión, diabetes, coagulopatía o trombofilia. Se realizaron modelos multivariados de regresión logística para las variables que fueron significativas en análisis univariados. También se realizó un análisis de subgrupos comparando la enfermedad por coronavirus asintomática 2019 con casos controles negativos. Los resultados fueron, En análisis univariable los casos de enfermedad por coronavirus 2019 tenían más probabilidades de tener evidencia de mala perfusión vascular fetal, es decir, presencia de vellosidades avasculares y depósito de fibrina mural y vilitis de etiología desconocida. Estos hallazgos persistieron en un análisis de subgrupos de casos de enfermedad por coronavirus asintomática 2019 en comparación con los casos de controles negativos. En un modelo multivariable ajustando para la edad materna, raza y etnia, modo de parto, y comorbilidades asociadas, las anomalías de mala perfusión permanecieron significativamente más altas en el grupo de enfermedad viral por coronavirus 2019. Aunque la frecuencia de vilitis de etiología desconocida fue más del doble en casos de enfermedad por coronavirus en 2019 en comparación con los casos negativos de control. Todo neonato de madres con coronavirus 2019 dieron negativo para síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2019, por reacción en cadena de la polimerasa. Concluyendo a pesar de que todos los recién nacidos de madres con enfermedad por coronavirus 2019 fueron negativos para enfermedades respiratorias agudas por coronavirus 2019 por reacción en cadena de la polimerasa, encontraron que la enfermedad por COVID 19 en pacientes a término admitidos para trabajo de parto y parto está asociado con un aumento de las tasas de anomalías histopatológicas placentarias, particularmente con mal perfusión vascular fetal y vilitis de etiología desconocida. Estos hallazgos parecen ocurrir incluso entre pacientes a término asintomáticos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las alteraciones histopatológicas en placentas de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-COV-2?

4.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La placenta es un órgano indispensable para el embarazo y el desarrollo del feto actuando como barrera protectora, en la nutrición fetal, regularización de su metabolismo y en el control del crecimiento, por lo que cualquier alteración en su funcionamiento de la placenta por algún agente extraño, podría exponer al feto a riesgos de morbimortalidad con compromiso de su vitalidad. Con la aparición del nuevo coronavirus, una infección respiratoria, actual pandemia, de la cual se desconocían sus alteraciones y repercusiones a nivel sistémico; sin embargo, durante el transcurso de la misma se han ido descubriendo y analizando los mismos, siendo una pauta importante para el diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones. El virus del Sars Cov-2 es capaz de infectar las células humanas a través de su interacción con el receptor de membrana ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y también a través de la proteasa de serina TMPRSS2; estudios recientes revelan que las placentas con COVID-19 muestran alteraciones histopatológicas siendo de mayor prevalencia la arteriopatía decidual y mala perfusión vascular, un patrón de placenta con lesión que refleja anomalías en la oxigenación dentro el espacio intervilloso, causando una mala perfusión materno fetal, así mismo hallaron en un mínimo porcentaje la transmisión vertical del Sars Cov-2; también existen reportes de la presencia de anticuerpos contra el Sars Cov-2 en la madre y en el recién nacido.

Durante el embarazo la mujer experimenta cambios inmunológicos y fisiológicos que pueden hacerlas más susceptibles a las infecciones respiratorias virales, se ha realizado estudios que demuestran alteraciones en el ecosistema placentario en pacientes con infección por SARS COV-2, y por ende suponer compromiso fetal, pues este último aun es desconocido y carece de investigaciones al respecto.

Es así, que nos planteamos cuales son las alteraciones histopatológicas de la placenta producidas por el SARS COV-2 en placentas del Hospital General Dr. Enrique Cabrera; a partir de los resultados proponer estrategias de resolución del embarazo si lo requiere, entre otras actividades a fin de preservar vitalidad fetal y disminuir las complicaciones neonatales asociadas.

V. JUSTIFICACIÓN

Existen escasas evidencias sobre la infección por Sars Cov-2 en el útero y las pruebas neonatales positivas tempranas; estos estudios afirman que recién nacidos salieron positivos al Sars Cov-2 de madres con COVID 19 donde la unidad feto placentaria está comprometida.

Se han descrito alteraciones histopatológicas placentarias en pacientes con infección por SARS COV- 2, el presente estudio permitirá describir las alteraciones o hallazgos encontrados en nuestra población, lo que significa ampliar el conocimiento acerca de la fisiopatología y las probables repercusiones fetales y neonatales, con la finalidad de emitir propuestas que mejoren la atención obstétrica y ayuden a prevenir en compromiso de la vitalidad fetal.

VI. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Al ser un estudio analítico, retrospectivo, transversal, descriptivo, no aplica la realización de hipótesis.

VII. OBJETIVOS:

7.1 OBJETIVO GENERAL:

Identificar y describir los hallazgos histopatológicos de las placentas de casos confirmados de infección por SARS COV-2

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer el número de casos de pacientes gestantes o puérperas con prueba confirmada de infección por SARS-COV 2 atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera en el periodo comprendido de Junio 2020 a Diciembre 2021.
- Conocer el número de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-COV 2.
- Analizar los hallazgos histopatológicos encontrados en placentas de pacientes con infección por SARS-COV 2.

VIII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

8.1 TIPO DE ESTUDIO:

- 8.1.1 Objeto del estudio: Clínico
- 8.1.2 Fuente de obtención de datos: Secundario
- 8.1.3 Tiempo en el que se estudia el problema: Transversal
- 8.1.4 Control de variables: Observacional
- 8.1.5 Fin o propósito: Estudio descriptivo.
- 8.1.6 Enfoque de la investigación: Mixto

8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- 8.2.1 Población de estudio: Pacientes embarazadas o puérperas con diagnóstico de infección por Sars cov- 2 a las cuales se les resolvió el embarazo por parto o cesárea y se envió a estudio la placenta, en periodo de Junio 2020 a Diciembre 2021.

8.3 MUESTRA:

- 8.3.1 Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH); se revisó la base de datos de pacientes embarazadas y puérperas con prueba confirmatoria de infección por SARS- COV 2 atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosio en un periodo de 18 meses.

8.4 TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO:

- 8.4.1 Tipo de muestreo: No probabilístico
- 8.4.2 Estrategia de reclutamiento:
 - 8.4.2.1 Criterios de inclusión: Pacientes puérperas con diagnóstico confirmado de infección por SARS-COV 2 Atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera
 - 8.4.2.2 Criterios de exclusión: Pacientes puérperas con diagnóstico confirmado de infección por SARS-COV 2 atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Y diagnóstico de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.
 - 8.4.2.3 Criterios de eliminación: Pacientes puérperas sin diagnóstico confirmado de infección por SARS-COV 2 atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Pacientes con diagnóstico de preeclampsia.

8.5 VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Edad Materna	Cuantitativa	Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento del internamiento.	Años
Caso confirmado de infección por SARS-COV 2	Cualitativa dicotómica	Prueba rápida de antígeno o de reacción en cadena de polimerasa que confirme infección por SARS-COV 2	Positivo Negativo
Edad Gestacional	Cuantitativa	Edad de un embrión, feto o recién nacido desde el primer día de la última menstruación, hasta el nacimiento del parto.	Semanas de gestación
Días de estancia hospitalario	Cuantitativa	Número de días que permanece la paciente en el hospital.	Días
Vía de Nacimiento	Cualitativa dicotómica	Vía de resolución por la cual se resolvió el embarazo ya sea vía vaginal o por vía abdominal (cesárea)	Parto Cesárea
Defunción materna	Cualitativa dicotómica	Muerte de una mujer embarazada o puerpera dentro de los 42 días o posteriores a la resolución de embarazo.	Sí No
Ingreso a UCIA	Cualitativa dicotómica	Pacientes obstétricas que requirieron y cursaron con infección por COVID 19 y preeclampsia que requirieron de manejo en Unidad de Cuidados Intensivos Adultos	Sí No

8.6 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- 8.6.1** PLAN DE TABULACIÓN: Se capturaron los datos en una base de datos de Excel con la codificación de las variables, posteriormente se analizó por medio del programa estadístico Microsoft Excel-XLSTAT.
- 8.6.2** Las gráficas se realizaron con el programa estadístico Microsoft Excel-XLSTAT, tomando en cuenta tablas de frecuencia y tablas de medida de tendencia central.

- 8.6.3** Estadística descriptiva: CUANTITATIVA: medidas de tendencia central; media, mediana y moda. CUALITATIVA: tasa porcentaje.
- 8.6.4** Estadística analítica: MULTIVARIADA: regresión logística no condicionada

8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se recolectaron datos del expediente electrónico del sistema de administración médica e información hospitalaria, de los casos que cumplieron criterios de inclusión, se corroboró el diagnóstico de infección por SARS-COV-2 mediante prueba de detección ya sea de antígeno o PCR; se evaluó posteriormente mediante base de datos del área de patología clínica de la unidad, y mediante el número de pieza quirúrgica debidamente corroborada con ficha de identificación de las pacientes de base de datos previa los hallazgos histopatológicos encontrados en esas placentas.

IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

Riesgo de investigación: Sin riesgo.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki de la 64ª asamblea general de la Asamblea Médica Mundial 2013, el presente trabajo no afecta los derechos humanos, ni las normas éticas y de salud en materia de investigación, por lo tanto, no se comprometen la integridad física, moral o emocional de las personas.

Conforme al «Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud» artículo 17, fracción II, se considera esta investigación “sin riesgo”, ya que se la obtención y recolección de datos se llevó a cabo únicamente mediante revisión de expediente clínico electrónico.

X. RESULTADOS

Cuadro 1. Características clínicas de las mujeres embarazadas infectadas por SARS COV 2 de junio 2020 a diciembre 2021.

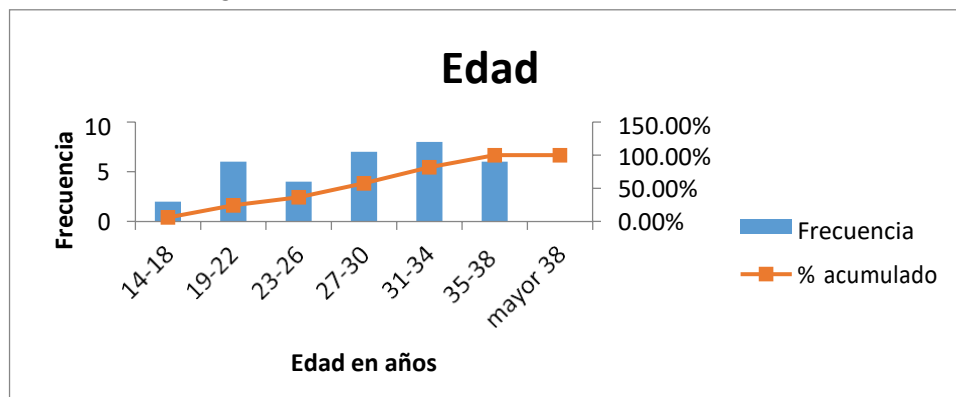
Variable	Media	Desviación estándar
Edad (años)	28.4	6.33
Edad gestacional (semanas)	38.2	1.6
Días de estancia intrahospitalaria	8.97	14.58

Cuadro 1. Datos descriptivos de la población; características clínicas estudiadas. Los datos se presentan en media y desviación estándar de acuerdo con las variables. Trabajo de investigación clínico. Julio 2022.

Cuadro 2. Medidas de tendencia central de la edad	
Medidas de tendencia	Resultados (Años)
Media	28.42424242
Mediana	29
Moda	33
Desviación estándar	6.334579224

Cuadro 2. Medidas de tendencia central para la edad de las pacientes estudiadas. Trabajo de investigación clínico Julio 2022.

Gráfico 1. Análisis descriptivo de los grupos de edad de acuerdo con frecuencia de edad en datos agrupados.

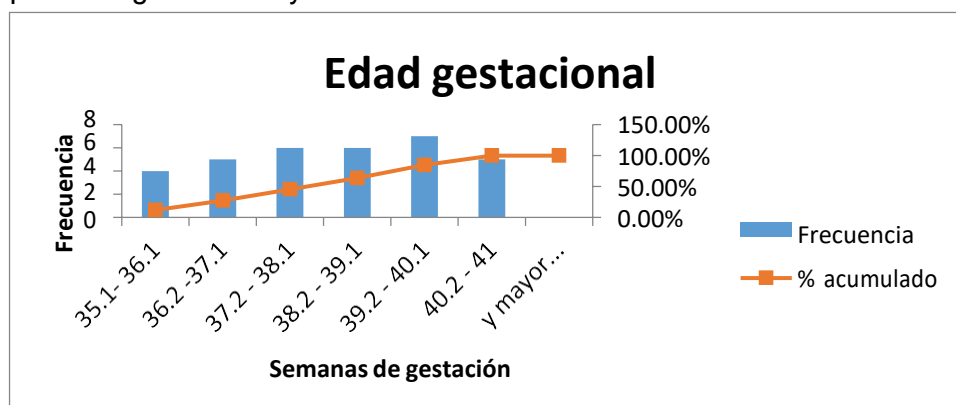


Nota: El gráfico representa el análisis de los grupos de edad agrupados por frecuencia, trabajo de investigación clínica. Julio 2022.

Cuadro 3. Medidas de tendencia central de la edad gestacional	
Medidas de tendencia	Semanas de gestación
Media	38.29393939
Mediana	38.6
Moda	39.5
Desviación estándar	1.691696522

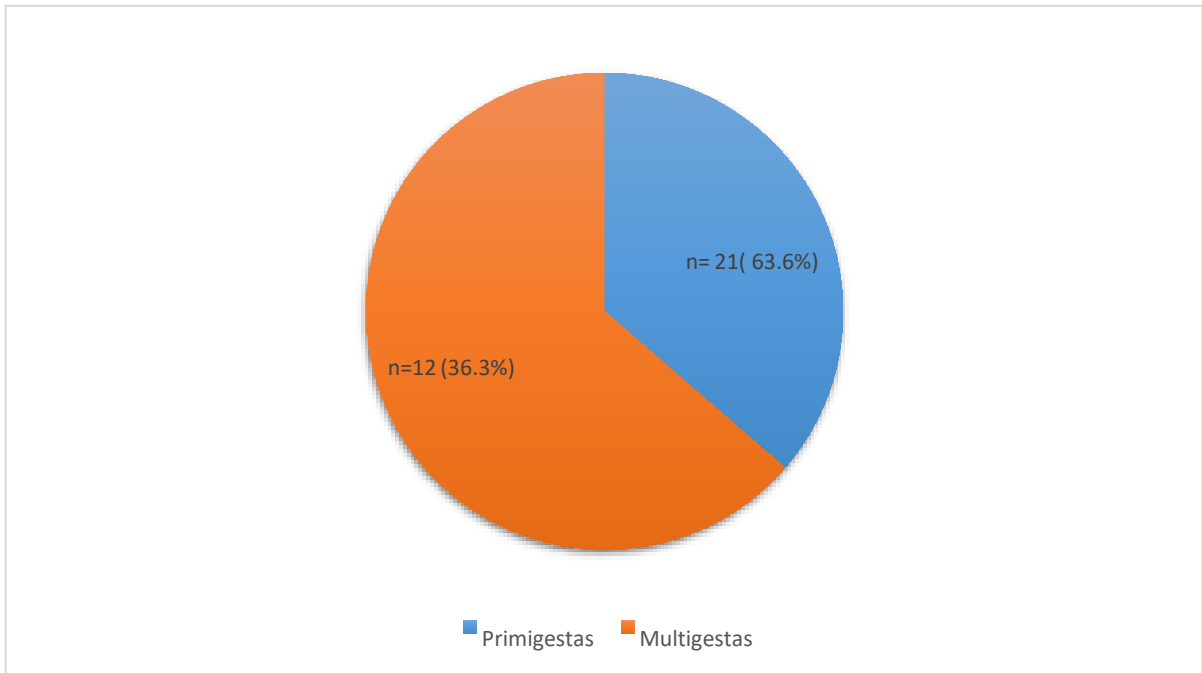
Cuadro 3. Medidas de tendencia central para la edad gestacional de las pacientes estudiadas, representada en semanas de gestación. Trabajo de investigación clínica. Julio 2022.

Gráfico 2. Análisis descriptivo de la edad gestacional de acuerdo con datos agrupados por edad gestacional y frecuencia.



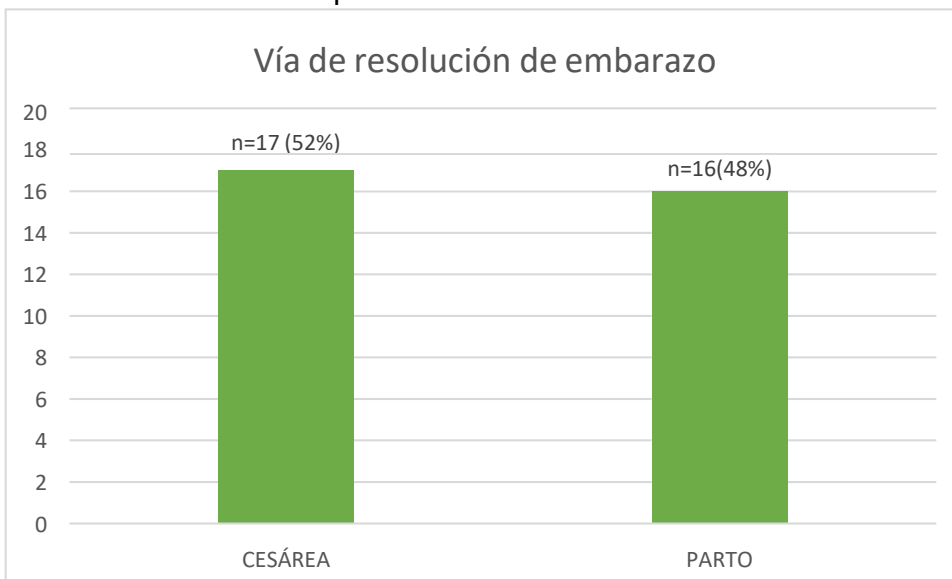
Nota: El gráfico representa el análisis descriptivo de la edad gestacional de las pacientes estudiadas, agrupados por frecuencia, trabajo de investigación clínica. Julio 2022.

Gráfico 3. Análisis descriptivo de los antecedentes de eventos obstétricos previos, es decir del número de gestas.



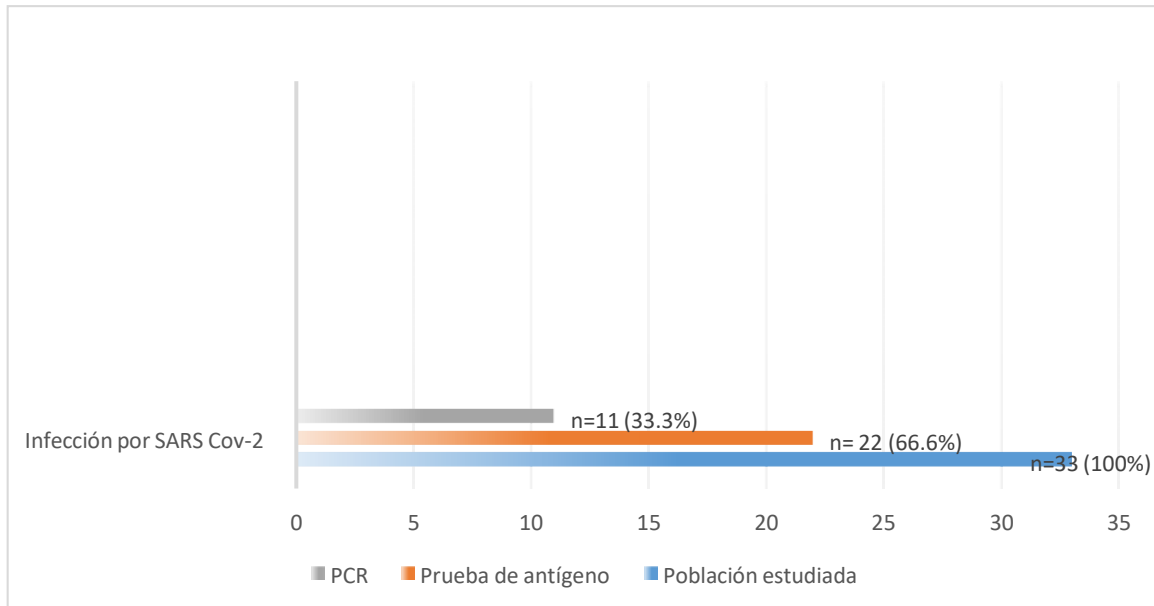
Nota: El gráfico representa el análisis agrupado en tasa de porcentaje de los antecedentes de eventos obstétricos, es decir; primigestas corresponde al grupo de pacientes que presentaron su primer evento obstétrico durante el estudio y multigestas al grupo de pacientes con al menos un evento obstétrico previo, ya sea parto, aborto o cesárea, independientemente del periodo intergenésico. Trabajo de investigación clínico. Julio 2022.

Gráfica 4. Análisis descriptivo de la vía de resolución del embarazo.



Nota: El gráfico representa el análisis descriptivo de la vía de resolución de embarazo de las gestantes estudiadas. Trabajo de investigación clínico. Julio 2022.

Gráfico 5. Análisis del número de pacientes con diagnóstico de SARS -COV 2 por medio de PCR vs prueba de antígeno.



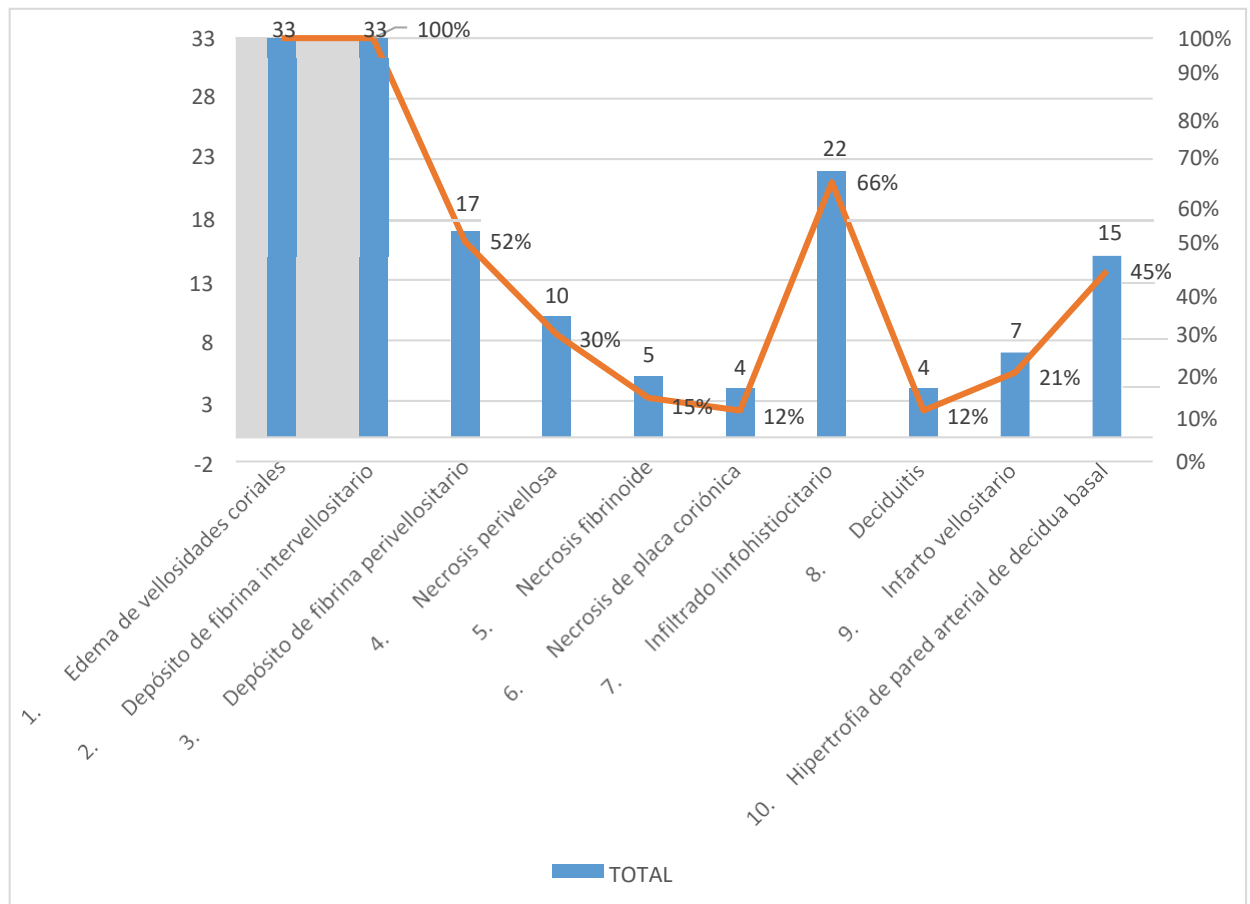
Nota. El gráfico representa el análisis descriptivo de positividad a infección por coronavirus, de acuerdo con el método diagnóstico. Los datos se expresan en número de casos y porcentaje de acuerdo con el método. Trabajo de investigación clínico. Julio 2022.

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos de placentas de gestantes atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera en el periodo comprendido de Junio 2020 a Diciembre 2021.

HALAZGOS		TOTAL	PORCENTAJE
coriales	1. Edema de vellosidades	33	100%
intervelositario	2. Depósito de fibrina	33	100%
	3. Depósito de fibrina perivellosa	17	52%
perivellosa	4. Necrosis	10	30%
fibrinoide	5. Necrosis	5	15%
	6. Necrosis de placa coriónica	4	12%
amniocoriónica	7. Infiltrado linfocitario en membrana	22	66%
linfocitos)	8. Deciduitis (Decidua basal infiltrada por	4	12%
vellositario	9. Infarto	7	21%
basal	10. Hipertrofia de pared arterial de decidua	15	45%

Fuente: Base de datos obtenida por el servicio de patología y corroborada con el sistema de información hospitalaria del Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosío. Trabajo de investigación clínico. Julio 2022.

Gráfico 6. Hallazgos histopatológicos de placentas estudiadas, de pacientes con infección confirmada por SARS COV-2 atendidas en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera en un periodo de 18 meses.



Nota: El gráfico representa el análisis descriptivo y estadístico de los hallazgos observados en placentas estudiadas de pacientes con infección por SARS COV-2. Los datos se expresan en número de casos y tasa de porcentaje de acuerdo con el método de trabajo de investigación clínica. Julio 2022.

XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se incluyeron un total de 46 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en el periodo comprendido de Junio 2020 a Diciembre 2021, de las cuáles se excluyeron 13 pacientes por contar con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, ya que aún no se cuentan con pruebas suficientes para discernir entre los cambios histopatológicos asociados a las enfermedades hipertensivas del embarazo vs los cambios histopatológicos asociados a infección por SARS COV 2 en placentas. Los datos analizados pertenecieron a 33 pacientes.

La edad promedio de la población estudiada fue de 28.4 años +/- 6.33 (14-38) años (cuadro 2), en cuanto a la edad gestacional; la edad promedio fue de 38.3 +/- 1.6 semanas de gestación (35.4 - 41 semanas de gestación) siendo en su mayoría pacientes de término, en comparación a pacientes pretérmino (cuadro 3, gráfico 2), de las cuáles un 63.6% correspondieron a pacientes multigestas; es decir con más de un evento obstétrico ya sea parto, aborto o cesárea, y un 36.4% a pacientes primigestas (gráfico 3).

La vía de resolución de las pacientes en estudio fue parto vía vaginal en un 48% y resolución vía abdominal (cesárea) en un 52%, (gráfico 4) de las cuáles todas de resolvieron en esta unidad, analizando el 100% de las placentas obtenidas de estos eventos obstétricos independientemente de su vía de resolución.

Para la inclusión de las pacientes, fue imprescindible tomar en cuenta que contaran con prueba confirmatoria de infección por SARS-COV 2, de las cuáles se consideraron como pruebas confirmatorias a todas aquellas con resultado positivo ya sea por determinación de antígeno de SARS COV 2 o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del ARN viral, obteniendo 33 casos positivos, de los cuáles 22; es decir el 66.6% correspondieron a prueba de antígeno positiva y 11 casos; es decir el 33.3% fueron por PCR. (gráfico 5)

El tiempo de estancia intrahospitalaria de las pacientes dependió del cuadro clínico y la severidad del mismo, siendo el promedio de estancia intrahospitalaria de 9.87 días +/- 14.58 días (1-82 días de estancia intrahospitalaria) (Cuadro 1); de las cuáles un 18% amerito estancia en unidad de cuidados intensivos adultos. Presentándose de la población estudiada únicamente un caso de defunción que corresponde al 3.3% de la población estudiada.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos de las placentas estudiadas, se encontró que el 100% de las placentas presentaba al menos una alteración histopatológica. Se encontró en el 100% de las placentas estudiadas edema de vellosidades coriales y depósito de fibrina intervellositario, seguido del infiltrado linfocitario en membrana amniocoriónica en un 66%, depósito de fibrina perivelloso en un 52%, hipertrofia de

pared arteria de decidua basal en un 45%, necrosis perivelloso en un 30%, infarto vellositario en un 21%, y en menor frecuencia se encontró necrosis fibrinoide, Deciduitis y necrosis de placa coriónica. (Tabla 1, gráfico 6)

Concordantemente con el estudio realizado por el Dr. Daniel Levitan en Junio 2021 en Brooklyn, Nueva York titulado "Histologic and Immunohistochemical Evaluation of 65 Placentas From Women With Polymerase Chain Reaction-Proven Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection" en el cual se estudiaron un total de 65 placentas de mujeres que dieron positivo al Sars Cov-2 utilizando PCR, concluyendo que los hallazgos patológicos se dividen en mala perfusión vascular materna, mala perfusión vascular fetal, lesiones inflamatorias crónicas, secuencia de infección del líquido amniótico, aumento de fibrina perivelloso, trombos intervelloso, aumento de la fibrina subcoriónica, macrófagos cargados de meconio dentro de las membranas fetales y coriangiosis, sugieren que no hay histopatología característica en la mayoría de las placentas de mujeres con infección por Sars Cov-2, podemos observar que no hay una característica histopatológica característica y exclusiva de la enfermedad por coronavirus.

XII. DISCUSIÓN

La investigación se realizó en el Hospital General Doctor Enrique Cabrera Cosío, cuya recolección de datos fue a través del Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria y de la base de datos interna del servicio de patología, donde se identificaron las alteraciones histopatológicas de las placentas de pacientes con infección por SARS-COV 2 en un periodo comprendido de Junio del 2020 a Diciembre del 2021, con un número total de 33 pacientes.

Entre las características personales de las pacientes estudiadas se encuentran en edades de 14 a 38 años, de las cuales el 81.8% corresponde al grupo de 31 a 34 años. (Gráfico 1) De las 33 pacientes estudiadas el 100% contaba con prueba confirmatoria de infección por SARS COV-2, siendo el 66.6% por prueba rápida de antígeno. No se encontró gran diferencia entre la vía de resolución del embarazo, siendo la vía de resolución vaginal en un 48% mientras que la vía abdominal (cesárea) en un 52% con diferencia estadística de una persona.

En los hallazgos histopatológicos de las placentas de pacientes con infección por SARS-COV 2, se encontraron cambios histológicos en el 100% de las mismas, se encontró edema de vellosidades coriales y depósito de fibrina intervellositaria en el 100%. Este hallazgo concuerda con los estudios de Bertero (32) y Patberg (33) quienes encontraron depósitos de fibrina intervellositaria y vellititis crónica en el 100% de ellos casos que estudiaron. Probablemente relacionado con el mecanismo de infección y la transmisión vertical, lo que podría estar relacionado con la alteración de la comunicación útero placentaria y dar como resultado alteración o pérdida del bienestar fetal.

Así mismo, el infiltrado linfocitario en membrana amniocoriónica representó el 66% de la población estudiada, si bien es una alteración histológica que se relaciona con otras entidades tales como enfermedad hipertensiva del embarazo; misma que se utilizó como criterio de exclusión, con la finalidad de poder discernir entre los hallazgos histológicos de las placentas estudiadas, es indicador de mala perfusión vascular fetal y materna, lo que se relaciona con la fisiopatología de alteraciones fetales, tales como peso bajo al nacimiento, feto pequeño para la edad gestacional restricción del crecimiento intrauterino, hipoxia fetal, entre otras, no obstante valdría la pena ampliar el campo de investigación para relacionar las alteraciones fetales y neonatales con la disfunción placentaria relacionada con la infección por SARS COV-2.

De la misma manera se encontró depósito de fibrina perivillosa en un 52 %, seguido de hipertrofia de la pared arterial de la decidua basal terminal en un 45%, necrosis perivillosa en un 30%, infarto vellositario en un 21%, necrosis fibrinoide en un 15%, y necrosis de placa coriónica en un 12% al igual que Deciduitis en un 12%.

Finalmente podemos afirmar que las placentas de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-COV 2 presentan alteraciones histopatológicas principales tales como edema

de vellosidades coriales, depósito de fibrina intervlositario, infiltrado linfocitario en membrana amniocoriónica y depósito de fibrina perivlososa. Lo que conlleva a mala perfusión vascular fetal y materna. El estado de gravedad de la enfermedad por coronavirus podría comprometer seriamente el funcionamiento de la placenta con llevando a resultados neonatales desfavorables.

Cabe mencionar que se podría ampliar la investigación, con inmunohistoquímica de las placentas para saber si el virus atraviesa la barrera placentaria.

XIII. CONCLUSIONES

La pandemia por COVID-19 ha sido un evento epidemiológico sin precedentes en la era moderna, actualmente producida por el virus SARS-COV 2. Si bien al momento del estudio la vacunación contra esta enfermedad ya se encuentra en fase 4, no se había alcanzado a las pacientes embarazadas de forma programada, por otro lado, no hay suficiente evidencia científica al ser una enfermedad en fase de estudio, acerca de las patología fetal asociada y, aunado a esto su fisiopatología de la misma; las alteraciones placentarias son la base fundamental de múltiples patologías fetales y su repercusión en vida neonatal, es por eso que es de suma importancia identificar tempranamente cualquier tipo de alteración o los factores de riesgo modificables que puedan conllevar a una. Dentro del estudio de investigación se demostró que existen alteraciones histopatológicas a nivel placentario ocasionadas por la infección por el SARS COV-2 y que pueden estar relacionadas con alteraciones fetales y neonatales, tales como depósitos de fibrina intervelloso y perivelloso, infiltrado linfocitario en membrana amniocoriónica, infartos, deciduitis, hipertrofia arterial entre otros, mismos que representan mala perfusión vascular placentaria, posterior fetal y materna.

Se recomienda implementar medidas de vigilancia epidemiológica a las gestantes con infección por SARS COV-2 sumadas a las ya establecidas por lineamientos nacionales e internacionales, con la finalidad de evitar estadios que comprometan la salud del binomio, como flujometría Doppler, y perfil biofísico.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moffett A, Loke YW. (2014) The immunological paradox of pregnancy: A reappraisal. *Placenta* 25: (1) 1-8.
2. Sherer DM, Abulafia O. (2001) Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta*; 22: 1-13.
3. Demir R, Kayisli UA, Seval Y, Celic-Ozenci C (2004) Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*; 25: 560-72.
4. Reganault TRH, Orbus RJ, de Vrijer B, Davidsen ML, et al. (2002) Placental expression of VEGF and their receptors in a model of placental insufficiency intrauterine growth restriction (PI-IUGR). *Placenta* 23: 132-144
5. Kaufmann P, Scheffen I. (1998) Placental development. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia: WB Saunders Company; 24: 59-115.
6. Acevedo Gallegos S; Espino Sosa S; Gallardo Gaona JM; Velázquez Torres B; Camargo Marin L; Guzmán Huerta M; (2018) La Placenta Humana; *Perinatol Reprod Hum* ; 22: 230-245. www.imbiomed.com.mx
7. Alave J, Morales L, Florian R, Gonzales J, Diaz N, Velasquez ALA, et al. (2020) SARS-CoV-2: Evidencias de transmisión vertical materno fetal. 1:1-14.
8. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. (2020) Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? (9) 1-18.
9. Lluisa JB; (1992) La placenta. Fisiología y patología: Ediciones Díaz De Santos. Mc GrawHill 218-242
10. Baergen RN. (2011) Manual of pathology of the human placenta: Springer Science & Business Media; (23):12-18.
11. Williams JW, Cunningham FG, Gant NF. (2004) Placenta Williams obstetricia: Médica Panamericana; 213-245.
12. Schwarcz R, Fescina R, Duverges C.(2016) OBSTETRICIA.(7ma Edicion). Argentina Buenos Aires, Editorial, El Ateneo. 2016
13. Ana Beatriz CP, Fidelia SE, Ivonne GG, editors. (2020) PLACENTA Y ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO. I Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas (1) 13-18.
14. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. (2020) Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology.*;49(5):418-23.
15. World Health Organization. (2020) Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) 16-24.
16. Díaz-Castrillon F, Toro-Montoya A. (2020)SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Editora Médica Colombiana S.A., 24(3) 1-16

17. Diaz Castrillon J, Toro-Montoya A, (2020) SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. *Medicina y laboratorio*; Editorial Medica Colombiana, 24 (3) 1-16.
18. Fehr AR, Perlman S. (2015) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* ; 1282:1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
19. Kenneth McIntosh, Martin S Hirsch, (Marzo 2021) COVID-19: características clínicas, UptoDate, disponible: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?topicRef=127535&source=see_link
20. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. (2005) Angiotensin converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005; 436 (7047): 112-116.
21. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. (2016) SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14 (8): 523- 534.
22. M Knight, K Bunch. (2020) Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study, *BMJ Journals*, 2020; 369
23. Dalton Avila, Cardona A, Garrido J, (2020) COVID 19 *Obstetricia y Perinatología*, 1ª edición Guayaquil Ecuador Ecosalud SA,
24. Kably Ambe A, Olavarría Guadarrama MY, Sánchez Aranda A, Roque- Sánchez A, Alonso de Mendieta M, López-Marrufo MVJGOM. COVID-19 y sus repercusiones en la práctica ginecoobstétrica. 2020;88:1-12.
25. Resta L, Vimercati A, Cazzato G, Mazzia G, Cicinelli E, Colagrande A, et al. SARS-CoV-2 and Placenta: New Insights and Perspectives. *Viruses*. 2021;13(5):723.
26. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. 2020:100-133.
27. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JAJAJoCP. Placental pathology in COVID-19. 2020;154(1):23-32.
28. Yang Z, Liu YJAJop. Vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. 2020;37(10):1055.
29. Chilipio-Chiclla MA, Campos-Correa KEJRIdSMF. Manifestaciones clínicas y resultados materno-perinatales del COVID-19 asociado al embarazo: Una revisión sistemática. 2020;5(2).
30. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology*. 2020;49(5):418-23.
31. Levitan D, London V, McLaren Jr RA, Mann JD, Cheng K, Silver M, et al. Histologic and Immunohistochemical Evaluation of 65 Placentas From Women With Polymerase Chain Reaction-Proven Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021;145(6):648-56.

32. Bertero L, Borella F, Botta G, Carosso A, Cosma S, Bovetti M, et al. Placenta histopathology in SARS-CoV-2 infection: analysis of a consecutive series and comparison with control cohorts. *Virchows Archiv*. 2021:1-14.
33. Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahanian SA, Akerman M, Hernandez A, et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(4):382. 1-18

ANEXOS

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

- **SARS COV- 2**: Coronavirus tipo2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, por sus siglas en inglés Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
- **MERS COV** : Síndrome respiratorio de medio oriente, por sus siglas en inglés Middle East respiratory syndrome coronavirus
- **PCR**: Reacción en cadena de la polimerasa.
- **PCR-RT**: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
- **VEFG**: Factor de crecimiento endotelial vascular por sus siglas en inglés Vascular Endothelial Growth Factor.
- **PIGF**: Factor de crecimiento placentario por sus siglas en inglés Predictive value of the angiogenic test
- **LDL**: Lipoproteínas de baja densidad por sus siglas en inglés Low density lipoprotein.
- **DHA-SO4**: DEhidroepiandrosterona sulfatada
- **ACE- 2**: Enzima convertidora de angiotensina 2, por sus siglas en inglés Angiotensin 2 convertiding enzyme.
- **IgM**: Inmunoglobulina tipo M
- **IgG**: Inmunoglobulina tipo G
- **OMS** Organización Mundial de la Salud
- **RAAS**: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, por sus siglas en inglés Renin- angiotensin-aldosterone- system
- **IFN** Interferon
- **NFkB**: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras de las células B activadas, por sus siglas en inglés Nuclear factor kappa light chain enhancer of Activated B - cells.