



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4**  
**“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**TESIS:**  
**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA PLACENTA EN**  
**PACIENTES QUE CURSARON CON COVID-19 CON Y SIN ESQUEMA DE**  
**VACUNACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:**  
**MEDICINA MATERNO FETAL**

**R-2022-3606-051**

**PRESENTA:**  
**DR. DIEGO ARTURO DE SANTIAGO GOETTSCH**

**ASESOR CLINICO:**  
**DRA. PERLA ZARAGOZA VARGAS**

**ASESOR METODOLÓGICO:**  
**DRA. OLIVIA SANCHEZ RODRIGUEZ**



CIUDAD DE MEXICO

GRADUACION FEBRERO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS**

Por medio de la presente informo que el **Dr. Diego Arturo De Santiago Goettsch**, residente de la especialidad de Medicina Materno Fetal ha concluido la escritura de su tesis “**Características histopatológicas de la placenta en pacientes que cursaron con COVID-19 con y sin esquema de vacunación**” con número de registro del proyecto **R-2022-3606-051** por lo que otorgamos autorización para la presentación y defensa de esta.

---

**Dr. Oscar Moreno Álvarez**

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer**

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

---

**Dr. Rogelio Apolo Aguado Pérez**

Jefe de la División de Educación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

**Tutor de la tesis**

---

**Dra. Perla Zaragoza Vargas**

Jefa del departamento de Patología

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

**Asesor metodológico**

---

**M. en C. Olivia Sánchez Rodríguez**

Médico adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

## INDICE DE CONTENIDOS

<b>Indice de contenidos</b>	<b>3</b>
<b>Indice de tablas y figuras</b>	<b>4</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>5</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>6</b>
<b>Resumen</b>	<b>7</b>
<b>Abstract</b>	<b>8</b>
<b>Antecedentes científicos</b>	<b>9</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>15</b>
<b>Justificación</b>	<b>16</b>
<b>Objetivos</b>	<b>17</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>17</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>18</b>
<b>Tipo de estudio</b>	<b>18</b>
<b>Ubicación temporo-espacial del estudio</b>	<b>18</b>
<b>Población de estudio</b>	<b>19</b>
<b>Criterios de selección</b>	<b>19</b>
<b>Muestra</b>	<b>19</b>
<b>Variables</b>	<b>20</b>
<b>Técnicas y procedimientos de recolección de datos</b>	<b>26</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>27</b>
<b>Consideraciones éticas del estudio</b>	<b>28</b>
<b>Metodología e instrumentos de medición</b>	<b>29</b>
<b>Algoritmo de procedimiento</b>	<b>30</b>
<b>Ámbito geográfico</b>	<b>31</b>
<b>Recursos humanos</b>	<b>31</b>
<b>Recursos materiales</b>	<b>32</b>
<b>Recursos financieros</b>	<b>32</b>
<b>Cronograma</b>	<b>32</b>
<b>Resultados</b>	<b>33</b>
<b>Discusión</b>	<b>42</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>43</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>44</b>
<b>Anexos</b>	<b>46</b>

## INDICE DE TABLAS Y ANEXOS

<b>Tabla 1.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 2.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabla 3.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabla 4.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabla 5.....</b>	<b>37</b>
<b>Tabla 6.....</b>	<b>38</b>
<b>Tabla 7.....</b>	<b>39</b>
<b>Tabla 8.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabla 9.....</b>	<b>41</b>
<b>Carta de excepción de consentimiento informado.....</b>	<b>46</b>
<b>Consentimiento informado.....</b>	<b>47</b>
<b>Carta de manejo de placentas con COVID-19.....</b>	<b>48</b>
<b>Hoja de recolección de datos.....</b>	<b>49</b>
<b>Cambios histopatológicos.....</b>	<b>52</b>

# AGRADECIMIENTOS

**A mis padres**, por su amor incondicional y por apoyarme durante toda la vida, impulsándome para lograr las metas que me he propuesto.

**A mi hermana Ximena**, por su admiración y por siempre motivarme para alcanzar mis logros.

**A Brenda**, mi compañera de vida, quién siempre me ha motivado y apoyado durante mi formación.

**A cada amigo y compañero**, que a lo largo de este caminar se ha hecho presente, en los buenos momentos pero también en los momentos difíciles.

**A los médicos adscritos del internado y la residencia**, ya que durante todo este largo camino han servido de guía y cada uno ha dejado una enseñanza en mi persona.

**A mi asesora de tesis, Dra. Perla Zaragoza Vargas**, por su gran ayuda, compromiso y paciencia durante todo este proceso; sin su ayuda no se hubiera logrado.

**A mi profesora titular, Dra. Olivia Sánchez Rodríguez**, por siempre darnos su apoyo y preocuparse por nuestro aprendizaje y éxito como personas y subespecialistas.

## ABREVIATURAS

**Covid-19: Coronavirus infectious disease 2019**

**Kb: kilobases**

**SARS-COV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2**

**ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2**

**ARNm: Acido ribonucleico mensajero**

**IgG: Inmunoglobulina G**

**IMC: índice de masa corporal**

**UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad**

**RCIU: Restricción del crecimiento Intrauterino**

**OMS: Organización Mundial de la Salud**

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por COVID-19 se expandió desde que los primeros casos fueron reportados en China en Diciembre, 2019, y posteriormente declarado pandemia el 11 de Marzo de 2020. Al día de hoy más de 182 millones de casos de COVID-19 han sido reportados a nivel global, generando más de 3.9 millones de muertes. En múltiples estudios ya se han publicado los cambios histopatológicos a nivel placentario ocasionados por el virus SARS-CoV-2, los cuáles por la poca información actualmente en la literatura no se consideran cambios patognomónicos para la infección.

**Objetivo:** Comparar las características histopatológicas en placentas de pacientes que cursaron con COVID-19 durante el embarazo, con y sin esquema de vacunación.

**Material y métodos:** Fue un estudio observacional, transversal, comparativo (analítico). Se identificaron pacientes sin esquema de vacunación que hayan cursado con COVID durante la gestación y que la placenta se haya enviada a su estudio histopatológico, quienes fueron identificadas en los registros de nacimientos en quirófano y salas de expulsión. Estas placentas fueron estudiadas por dos patólogos estandarizados, quienes determinaron las características histopatológicas de la placenta. Posterior a ser aprobado el protocolo, se captaron pacientes con esquema de vacunación completo en área de hospitalización y al cumplir criterios de inclusión para el estudio se les explicó el procedimiento y objetivos del estudio, y previo consentimiento informado por la paciente se envió a analizar la placenta al departamento de patología, para posteriormente recabar los resultados obtenidos de dicho estudio.

**Resultados:** El grupo de pacientes sin vacunación previa, no presentó características demográficas diferentes al contrastarlas con el grupo de paciente que si recibieron vacunación. Los cambios histológicos de las placentas fueron similares en ambos grupos dentro de más relevantes que se encontraron fueron: depósitos de fibrina, cambios isquémicos inespecíficos, villitis, corioangioitis y cambios vasculares deciduales. Los cambios isquémicos y los cambios vasculares deciduales fueron más frecuentes en el grupo de pacientes sin vacunación y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** Los cambios histopatológicos de pacientes que cursaron con COVID-19 en algún momento del embarazo sin antecedente de vacunación fue similar al grupo de paciente con vacunación. No existió un cambio histológico específico de la infección por COVID-19.

Los cambios histopatológicos más frecuentes fueron depósitos de fibrina, cambios isquémicos inespecíficos, villitis, corioangioitis y cambios vasculares deciduales.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, cambios histopatológicos placentarios.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 infection has spread since the first cases were reported in China in December 2019, and subsequently declared a pandemic on March 11, 2020. As of today, more than 182 million cases of COVID-19 have been reported globally, generating more than 3.9 million deaths. Multiple studies have already published the histopathological changes at the placental level caused by the SARS-CoV-2 virus, which due to the little information currently in the literature are not considered pathognomonic changes for the infection.

**Objective:** To compare the histopathological characteristics in placentas of patients who had COVID-19 during pregnancy, with and without vaccination scheme.

**Material and methods:** It was an observational, cross-sectional, comparative (analytical) study. Patients without a vaccination scheme who have had COVID during pregnancy and whose placenta has been sent for histopathological study were identified, who were identified in the birth records in the operating room and delivery rooms. These placentas were studied by two standardized pathologists, who determined the histopathological characteristics of the placenta. After the protocol was approved, patients with a complete vaccination scheme were recruited in the hospital area and when they met the inclusion criteria for the study, the procedure and objectives of the study were explained to them, and with the prior informed consent of the patient, they were sent to analyze the placenta to the pathology department, to subsequently collect the results obtained from said study.

**Results:** The group of patients without previous vaccination did not present different demographic characteristics when contrasted with the group of patients who did receive vaccination. The histological changes of the placentas were similar in both groups, among the most relevant that were found were: fibrin deposits, non-specific ischemic changes, villitis, chorioangioitis and decidual vascular changes. Ischemic changes and decidual vascular changes were more frequent in the group of patients without vaccination and this difference was statistically significant.

**Conclusions:** The histopathological changes of patients who had COVID-19 at some point in pregnancy without a history of vaccination were similar to the group of patients with vaccination. There was no histological change specific to COVID-19 infection.

The most frequent histopathological changes were fibrin deposits, nonspecific ischemic changes, villitis, chorioangioitis, and decidual vascular changes.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, placental histopathological changes.

## **ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.**

### **Características generales**

La infección por COVID-19 se expandió desde que los primeros casos fueron reportados en China en Diciembre del 2019, y posteriormente declarado pandemia el 11 de Marzo de 2020. Al día de hoy más de 182 millones de casos de COVID-19 han sido reportados a nivel global, generando más de 3.9 millones de muertes.

El agente causal se trata de un virus que pertenece a la familia de los  $\beta$ -coronavirus, los cuales son virus de ácido ribonucleico (ARN), de cadena simple, no segmentados, con genoma de 27 a 32 kb y tamaño de 80-160 nm. Cuenta con cuatro proteínas estructurales las cuales son spike (S), membrana(M), envelope (E), y nucleocápside (NC). La proteína S es la responsable de unir el virus a la célula huésped.

Al igual que todos los virus RNA, el SARS-COV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) evoluciona constantemente con mutaciones aleatorias, las cuáles potencialmente pueden incrementar o disminuir su virulencia y su infecciosidad; estas mutaciones pueden también incrementar la habilidad del virus para evadir la respuesta inmune adaptativa en pacientes que ya cursaron previamente con la infección o incluso pacientes que ya cuenten con el esquema de vacunación. Esto nos puede llevar a riesgo aumentado de reinfección o incluso disminución de la efectividad de las vacunas(1).

### **Fisiopatología**

La fisiopatología del virus se lleva a cabo posterior a su ingreso al organismo, uniéndose al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2, los cuales se encuentran principalmente en las células alveolares, mucosa oral, tracto nasal y respiratorio, sistema cardiovascular y digestivo.

Se han descrito 3 fases de la infección por el virus, en la primera, este se une al receptor ECA2 del epitelio nasal donde lleva a cabo un proceso de replicación local y propagación infectando el epitelio de la vía respiratoria, esta fase se conoce como fase asintomática y dura aproximadamente 1-2 días. La siguiente fase se conoce como la de invasión e infección del tracto respiratorio superior, esta involucra la migración del virus al tracto respiratorio desencadenando una respuesta inflamatoria importante, presentando fiebre, malestar general, y tos seca en aproximadamente el 80% de los casos sintomáticos; esta fase dura unos pocos días. La tercera fase consta involucra afección del tracto respiratorio inferior, y progresión a síndrome de distrés respiratorio agudo, se caracteriza por invasión de los neumocitos tipo 2, en los cuáles se replican y se desencadena una tormenta de citocinas proinflamatorias.

La presentación clínica de esta enfermedad generalmente cursa con un periodo de incubación de hasta 14 días posteriores a la exposición al virus, con una mediana en el periodo de incubación de 4-5 días. El espectro de la enfermedad puede variar desde una infección asintomática hasta una neumonía severa con síndrome de distrés respiratorio agudo y la muerte(2).

Se reporta que en los casos sintomáticos, 70% de los pacientes cursaron con fiebre, tos o disnea, 36% cursaron con artralgias y mialgias, y 34% con cefalea. Otros síntomas reportados con menor frecuencia son diarrea, mareos, rinorrea, anosmia, disgeusia, odinofagia, dolor abdominal, anorexia y vómito.

Las alteraciones en estudios de laboratorio incluyen leucopenia con linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, aumento de proteína C-reactiva, dímero D, ferritina y deshidrogenasa láctica (2).

### **COVID 19 y embarazo**

En el grupo de las mujeres embarazadas en el cual los cambios fisiológicos asociados al embarazo generan un estado de inmunosupresión con el objeto de no rechazar al feto semi-allogénico. Estos cambios incluyen el cambio de respuesta inmunológica celular Th-1 a una respuesta predominantemente mediada por hormonas Th-2, subsecuentemente se genera un ambiente antiinflamatorio con aumento de citocinas antiinflamatorias y disminución en conteo de células T CD8+ y CD4+.

Lo anteriormente comentado genera una especial susceptibilidad para complicaciones de la enfermedad, así como mayor riesgo de hospitalización, parto pretérmino, óbito, oligohidramnios, índice de cesárea, y admisión a unidad de cuidados neonatales; respecto a complicaciones maternas se reporta mayor ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva y oxigenación membranosa extracorpórea en comparación con pacientes sin infección por COVID-19(3).

En el caso de pacientes embarazadas con comorbilidades como diabetes y/o obesidad, se ha encontrado un pronóstico menos favorable y peor desenlace de la enfermedad, con una asociación directa entre peor resultado y control glicémico subóptimo, cursando con mayor prevalencia de enfermedad severa, admisión a unidad de cuidados intensivos y muerte (4).

En una serie de casos en mujeres embarazadas con infección por el virus SARS-COV-2, se encontró que los síntomas de presentación más comunes fueron ageusia (50%), anosmia (42%), fiebre (42%), cefalea (35%), disnea (35%), y mialgias (28%). Las principales comorbilidades encontradas en pacientes que ameritaron hospitalización fueron obesidad, hipertensión arterial crónica e infección por VIH (5).

## **Vacunas contra virus SARS-CoV-2**

Respecto a la vacunación se han lanzado al mercado ya varios compuestos para prevenir la infección letal causada por el virus SARS-Cov-2 mediante la vacunación, actualmente se cuenta con por lo menos 7 vacunas principales que han sido aprobadas en muchos países, dentro de las cuales se encuentra la Pfizer BioNtech (ARNm), que consta de dos dosis con 3 semanas de diferencia en su aplicación, Moderna, que consta de dos dosis con 4 semana de diferencia en su aplicación, Janssen de Johnson y Johnson (vector de adenovirus) y que consta de una sola dosis, Astra Zeneca basada en vector de adenovirus y la vacuna Sputnik V, también por vector de adenovirus la cual se aplica en dos dosis con 3 semanas de diferencia(5).

Inicialmente la vacunación se propuso para poblaciones de alto riesgo, sin incluir a las mujeres embarazadas, sin embargo hoy en día se ha demostrado que no hay efectos secundarios mayores en comparación con la población no embarazada, por lo que se ha considerado segura la vacunación en las pacientes embarazadas.

Un estudio aleatorizado que incluyó a 35,691 mujeres embarazadas entre los 16 y 54 años, en las cuales en el 54% se aplicó vacuna BioNtech y en el 46% se aplicó la vacuna Moderna, de toda la población el 86.5% se conocía embarazada al momento de la aplicación de la primera dosis; 28.6% recibió la vacuna en el primer trimestre, 43.3% en el segundo trimestre y 25.7% en el tercer trimestre. La conclusión de dicho estudio fue que los resultados perinatales son muy similares a los reportados en la población de embarazadas previo a la vacunación(6).

La población de mujeres embarazadas se ha identificado como un sector de alto riesgo para desarrollar COVID 19 grave, por lo que se ha considerado un grupo prioritario para la vacunación contra dicha enfermedad, además de que dentro de este grupo hay pacientes con mayor riesgo al cursar con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas. También se ha detectado la presencia de ARN viral en la placenta lo que demuestra que la transmisión vertical del virus es poco común, pero posible.

Por todo esto se considera necesaria la vacunación en las mujeres embarazadas, y se ha vuelto prioritario determinar la diferencia entre los efectos que tiene la vacunación en el embarazo respecto a la población general. Se han reportado estudios en animales en donde se ha demostrado que las vacunas Pfizer, Moderna y Janssen no tiene efectos teratogénicos en el feto.

Se considera que la vacunación puede aplicarse en mujeres embarazadas de manera segura a partir del segundo trimestre. Respecto a pacientes que cursen con deseos de embarazo, se recomienda posponer el embarazo hasta haber completado el esquema de vacunación (7).

Recientemente se han documentado datos de la posibilidad de que la vacunación contra COVID-19 durante el embarazo puede llevar a la transferencia de anticuerpos a través de la placenta y leche materna, lo cual puede conllevar un beneficio también para el recién nacido (8).

Estudios clínicos han demostrado que la vacunación contra el virus SARS-Cov-2 es muy efectiva para la prevención de formas graves de la enfermedad en el grupo de pacientes no embarazadas. La enfermedad COVID-19 aumenta el riesgo de admisión a unidad de cuidados intensivos y mortalidad materna, los daños potenciales al feto son restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, y mortalidad perinatal. Los riesgos de la vacunación en pacientes embarazadas aparentemente son mínimos, los efectos a corto plazo reportados son dolor en sitio de inyección, cefalea, mialgias, artralgias, escalofríos y náusea. Tanto el colegio americana de ginecólogos y obstetras, como el centro para el control de enfermedades recomiendan la vacunación en pacientes embarazadas; por otra parte las guías de la organización mundial de la salud son un poco mas estrictas, recomendando la vacunación en pacientes embarazadas con alto riesgo de contraer COVID-19, sin embargo al ser pacientes en constante contacto con cuidados de la salud así como hospitales se considera todas cursan con alto riesgo de contagio por lo que se recomendaría la vacunación en este grupo de pacientes(9).

En un estudio retrospectivo en el cual se comparó la prevalencia de infección por SARS-Cov-2 en pacientes vacunadas con BioNtech se encontró en que en las pacientes embarazadas con ambas dosis de la vacuna el riesgo de infección fue significativamente menor que en el grupo de pacientes no vacunadas(10).

### **Cambios placentarios y COVID 19**

La placenta humana ha demostrado llevar la función de una barrera para evitar el paso de patógenos hacia el feto, así como para evitar la respuesta inmune en contra del mismo. Se cree la baja incidencia de transmisión vertical del virus de SARS-CoV-2 hacia el feto se debe a que en la decidua basal se encuentran diversas células del sistema inmune como los son natural killer(70%), macrófagos deciduales(15%) y el resto de células T CD4.

Las células del sincitiotrofoblasto, principalmente las de las vellosidades placentarias, que están en contacto directo con la sangre materna, no tienen separaciones intercelulares, lo que evita el paso del virus, por esto mismo se cree que los hallazgos histopatológicos posterior a la infección materna por el virus SARS-CoV-2 se han reportado en la literatura principalmente a nivel de estas vellosidades coriales.

La examinación histopatológica de la placenta nos puede aportar información muy útil para poder comprender de mejor manera la fisiopatología así como las complicaciones asociadas a la infección, hasta hoy en día y por el poco tiempo de evolución de esta pandemia aún no se cuenta con mucha información en la literatura limitándose esta a reportes de caso o series de caso.

Se ha demostrado que en la infección por el virus de SARS-CoV-2 los pulmones no son el único órgano afectado, ya que se ha encontrado daño a nivel cardíaco, hepático, renal, tracto gastrointestinal y desórdenes neurológicos; por la fisiopatología conocida acerca de la infección por el virus SARS-CoV-2 es mediada por el receptor de enzima convertidora de angiotensina, y la placenta al ser un órgano que cuenta con dichos receptores, no es la excepción y se han demostrado ciertos cambios histopatológicos asociados a inflamación en dicho órgano.

A pesar de las lesiones ocasionadas por el virus en la placenta aún no se ha encontrado manifestaciones secundarias al virus en los recién nacidos de madre con antecedente de infección.

Se asume que hay replicación activa del virus en la placenta, y aún no se han delucidado los mecanismos por los cuales la infección no se transmite de manera vertical al feto; se cree que estos mecanismos incluyen los previamente comentados como lo son células inmunitarias del trofoblasto, la inmunidad innata y mecanismos de barrera estructural(11).

Los receptores de enzima convertidora de angiotensina varían su expresión placentaria dependiendo del trimestre, siendo mayor durante el primer trimestre y disminuye gradualmente hasta ser prácticamente indetectables al cursar el tercer trimestre del embarazo.

En múltiples estudios ya se han publicado los cambios histopatológicos a nivel placentario ocasionados por el virus SARS-CoV-2, los cuáles por la poca información actualmente en la literatura no se consideran cambios patognomónicos para la infección; estos cambios son malperfusión vascular materna, depósitos de fibrina perivelloso e intravellosos, vasculopatía decidual, alteración

Teney-Parker, infarto veloso y trombosis intravellosa. Todos estos cambios se han asociado a morbilidad perinatal como parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y óbito.

La alteración histopatológica más frecuentemente reportada en la literatura es la mal perfusión vascular materna, que es una lesión placentaria asociada a perfusión uterina anormal, lo cual secundariamente causa maduración vellosa acelerada.

En una serie de casos se reportó que en el 93% de las placentas estudiadas de pacientes que cursaron con infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo, en ellas se encontró malperfusión vascular materna, con infartos y aumento de depósitos de fibrina intervillosos.

La infección por SARS-CoV-2 no se presenta predominantemente en la población infantil, sin embargo esta población se considera con mayor riesgo de desarrollar infección severa en caso de contraer la enfermedad, e incluso mayor asociación a enfermedad de Kawasaki-like con una respuesta inflamatoria generalizada, por esta causa se ha estudiado la posibilidad de transmisión vertical la cual se ha llegado a la conclusión de que ésta vía de transmisión no es muy común o casi nula; sin embargo también se ha determinado que no existe la transmisión vertical de anticuerpos en pacientes vacunadas. (12)

Respecto a la vacunación materna, se sabe que la IgG materna tiene la capacidad de cruzar la barrera placentaria y por consiguiente otorgar inmunidad al neonato. Se estudió la sangre de los cordones umbilicales de 10 recién nacidos posterior a la vacunación materna, encontrando en todos ellos IgG con proteína S del SARS-CoV-2. El cordón con menor titulación de anticuerpos fue el de una madre en la cual solo se había aplicado la primera dosis del esquema de vacunación; la titulación de anticuerpos es menor en plasma del recién nacido que en plasma materno. (13)

A pesar de que múltiples estudios reportan complicaciones asociadas a la infección, principalmente parto pretérmino, a diferencia de otros virus como el de citomegalovirus o herpes virus, en el caso del virus SARS-CoV-2 se ha demostrado que la transmisión vertical es extremadamente rara, y esta se ha demostrado con mayor frecuencia en pacientes con mayor carga viral o que cursan con enfermedad moderada o severa. En el caso de esta infección se ha demostrado alteraciones histopatológicas inespecíficas asociadas al proceso inflamatorio como lo son malperfusión vascular materna, hiperplasia celular de Hofbauer, intervillositis crónica y aguda, y depósitos masivos de fibrina a nivel perivelloso, así como hallazgos asociados a coagulopatía. Hasta hoy en día no se ha encontrado un hallazgo histopatológico patognomónico para esta infección. (14)

Las alteraciones histopatológicas más frecuentes encontrados en placentas de madres que cursaron con infección por COVID-19 fueron intervillositis, depósitos de fibrina, zonas de infarto trofoblástica, malperfusión vascular materna y fetal, trombosis y villitis. (15)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de existir estudios que evidencian los cambios más importantes a nivel histopatológico de las placentas en mujeres que cursaron COVID-19 durante el embarazo, todos han sido en población que aún no había sido vacunada, existiendo poca información sobre la población vacunada. Consideramos importante valorar las placentas de ésta última población y contrastarla con la población no vacunada ya que puede ampliar la información que clarifique la disminución de la severidad y letalidad de la enfermedad en una población altamente vulnerable.

Así mismo el estudio es factible en el Hospital de Gineco Obstetricia No 4, Luis Castelazo Ayala, IMSS, ya que contamos una la afluencia de población de alto riesgo para el contagio principalmente por ser portadoras de co-morbilidades asociadas y alta frecuencia de complicaciones propias del embarazo.

Así mismo contamos con médicos expertos en el manejo de embarazos de alto riesgo, con especialidad en Medicina Materno Fetal y médicos Patólogos con una amplia experiencia en el estudio de la placenta.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes que cursaron con COVID-19 durante el embarazo

¿Existen diferencias en las características histopatológicas de la placenta en quienes recibieron o no esquema de vacunación?

## JUSTIFICACIÓN

La infección por el virus COVID-19 responsable de la Pandemia iniciada en diciembre del 2019 y que condicionó un incremento de morbilidad, mortalidad y secuelas en la población principalmente adulta mayor. Esta situación que no ha sido ajena a la población gestante, considerada de alto riesgo para adquirir la enfermedad, debido a la disminución de la inmunidad, secundaria a los cambios propios del embarazo. Se considera que un 20 % de ésta última población afectada, cursará con un estado grave o crítico, y su impacto ha sido tal, que desplazó a la hemorragia materna como primera causa de muerte.

Respecto a la transmisión vertical se considera baja, estimándose entre 1 a 3%, con mayor probabilidad de la misma si ésta ocurre en el primer trimestre de la gestación, sin embargo en estudios realizados en animales se estima que el proceso inflamatorio que cursa la madre, puede impactar en la respuesta inmunológica fetal, en especial a nivel del cerebro ya que se conoce la afinidad de éste virus por el sistema nervioso con potenciales riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo como esquizofrenia, déficit de la atención o algún trastorno del espectro autista.

En cuanto a las complicaciones obstétricas que con mayor frecuencia se reportan en la literatura asociadas a la infección, han sido parto pretérmino, restricción en el crecimiento intrauterino, óbito y preeclampsia, todas éstas compartiendo como punto en común una insuficiencia placentaria.

Por lo anterior conocer los cambios histopatológicos a nivel placentario en pacientes que cursaron con COVID-19 durante el embarazo han sido interesantes, mostrando en la mayor parte de los estudios al respecto infartos antiguos, hemorragia de vellosidades, calcificaciones de las mismas, trombos organizados ó edema estromal como hallazgos más representativos.

Finalmente es trascendente conocer la utilidad que aportó la llegada de la vacunación para disminuir la morbilidad y mortalidad materno y fetal en una población altamente vulnerable, mostrando una disminución importante de casos, en especial los de comportamiento severo. Por lo anterior surge la inquietud en conocer si existe algún cambio histopatológico en la placenta que predomine de forma significativa y permita ampliar más el conocimiento sobre los beneficios aportados por la vacunación en el embarazo.

Son escasos los estudios que hablan al respecto y poco consistente en las diferencias que existen entre la población vacunada vs no vacuna, situación que dio lugar a la elaboración del presente protocolo.

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL.

Comparar las características histopatológicas en placentas de pacientes que cursaron con COVID-19 durante el embarazo, con y sin esquema de vacunación.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Describir las características placentarias más frecuentes en pacientes con COVID-19 que no recibieron esquema de vacunación.
- 2.- Describir las características placentarias más frecuentes en pacientes con COVID-19 que recibieron esquema de vacunación.
- 3.- Comparar y evaluar diferencias en las características histopatológicas de las placentas de pacientes con COVID-19 que recibieron o no esquema de vacunación.

## HIPÓTESIS

### Hipótesis de trabajo

Las características histopatológicas de la placenta en pacientes que cursaron con COVID-19 sin esquema de vacunación, *son diferentes* comparadas con aquéllas que recibieron esquema de vacunación.

### Hipótesis Nula

Las características histopatológicas de la placenta en pacientes que cursaron con COVID-19 sin esquema de vacunación, *son iguales* comparado con aquéllas que recibieron esquema de vacunación.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **TIPO DE ESTUDIO**

Tipo de intervención

- Observacional

Tipo de análisis

- Comparativo (analítico)

Número de mediciones

- Transversal

## **UBICACIÓN TEMPORO-ESPACIAL DEL ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Gineco Obstetricia No 4, "Luis Castelazo Ayala", IMSS, desde su autorización por los comités y se revisaron casos de pacientes que cumplieron criterios de selección en el periodo comprendido entre el 1 de mayo 2022 y el 31 de enero 2023. Las pacientes se seleccionaron de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos.

Se identificaron en los registros de nacimientos en quirófano y salas de expulsión pacientes quienes cursaron con COVID durante la gestación y que la placenta se haya enviada a su estudio histopatológico, se dividieron en dos principales grupos de acuerdo a si recibieron o no un esquema de vacunación contra SARS-Cov-2. Estas placentas fueron estudiadas por dos patólogos estandarizados (Dr. Sinhue Alejandro Cisneros Vieyra y Dra. Perla Esther Zaragoza Vargas), quienes determinaron las características histopatológicas de la placenta.

## **POBLACIÓN EN ESTUDIO**

### **Criterios de inclusión.**

- 1.- Pacientes que lleven su control prenatal en el Hospital de Gineco Obstetricia No 4 “Luis Castelazo Ayala”.
- 2.- Que hayan cursado con COVID-19 corroborado por prueba de RT-PCR o prueba rápida durante algún trimestre de la gestación.
- 3.- Que su embarazo sea resuelto en el Hospital de Gineco Obstetricia No 4, “Luis Castelazo Ayala”.

### **Criterios de exclusión.**

- 1.- Pacientes que tengan antecedente de infecciones de transmisión congénita.

### **Criterios de eliminación.**

- 1.- Pacientes que no se logre realizar el estudio histopatológico.

### **Grupo de comparación**

- 1.- Pacientes que lleven su control prenatal en el Hospital de Gineco Obstetricia No 4 “Luis Castelazo Ayala”.
- 2.- Que se resuelva su embarazo en el Hospital de Gineco Obstetricia No 4 “Luis Castelazo Ayala”.
- 3.- Que acepten ingresar al estudio.

## **MUESTRA**

### **MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA**

Muestreo de casos consecutivos. Tamaño de muestra no probabilístico por periodo de estudio (periodo comprendido entre el 1 de mayo 2022 y el 31 de enero 2023). Se incluyeron las pacientes que cumplieron con los criterios de selección en un periodo de 6 meses. Una vez obtenidos los datos, se realizó el cálculo de la frecuencia de cada una de las variables de desenlace en el grupo de estudio y cálculo del poder del estudio. De acuerdo a los resultados se efectuó cálculo de tamaño de muestra a partir de los datos obtenidos con las pacientes incluidas durante seis meses, para un poder del 0.80, alfa de 0.05.

## VARIABLES DE ESTUDIO

### Variable independiente.

	Definición conceptual	Definición operacional	Variable	Escala de medición	Tipo de variable
<b>Antecedente de COVID 19 durante el embarazo sin esquema de vacunación.</b>	Cuadro clínico de COVID-19 o caso confirmado con prueba rápida o PCR, pudiendo cursar con síntomas de enfermedad respiratoria aguda.	Haber cursado con infección por SARS-CoV-2, en cualquier momento de la gestación, sin haber recibido ningún tipo de esquema de vacunación.	Independiente	Presente o ausente	Dicotómica
<b>Antecedente de COVID 19 durante el embarazo con esquema de vacunación completo.</b>	Cuadro clínico de COVID-19 o caso confirmado con prueba rápida o PCR, pudiendo cursar con síntomas de enfermedad respiratoria aguda.	Haber cursado con infección por SARS-CoV-2, en cualquier momento de la gestación, ya contando con un esquema de vacunación previo a la gestación.	Independiente	Presente o ausente	Dicotómica

Se consideraron cambios histopatológicos al presentar **una o más** de las siguientes variables.

### Variables dependientes.

<b>Cambios histopatológicos placentarios</b>	Presencia de uno o más de los siguientes al análisis histopatológico: Malperfusión vascular materna, malperfusión vascular fetal, infiltrado inflamatorio coriodecidual, trombosis, villitis,, depósitos de fibrina, zonas de infarto, corioamnionitis, funisitis, corioangiosis, cambios vasculares deciduales, cambios isquémicos inespecíficos.	La presencia de cualquiera de los hallazgos siguientes: Malperfusión vascular materna, malperfusión vascular fetal, infiltrado inflamatorio coriodecidual, trombosis, villitis,, depósitos de fibrina, zonas de infarto, corioamnionitis, funisitis, corioangiosis, cambios vasculares deciduales, cambios isquémicos inespecíficos al momento del análisis microscópico por el médico patólogo.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Malperfusión vascular materna</b>	Patrón de lesión placentaria relacionado a alteración uterina y flujo intervelloso.	Lesión en la cual se altera el flujo intervelloso placentario, en examen histopatológico.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica

<b>Malperfusión vascular fetal</b>	Patrón de lesión que indica perfusión del parénquima veloso disminuida o ausente.	Lesión generada por flujo disminuido en el espacio veloso placentario en examen histopatológico.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Infiltrado inflamatorio coriodecidual</b>	Presencia de células de estirpe leucocitaria en un tejido en respuesta a un agente nocivo.	Células leucocitarias que infiltran a nivel placentario en examen histopatológico.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Trombosis</b>	Formación o presencia de un coágulo de sangre en el interior de un vaso sanguíneo.	Presencia de trombos a nivel de la vasculatura placentaria.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Villitis</b>	Lesión placentaria caracterizada por infiltrado de células inflamatorias en la estroma velositaria.	Infiltrado inflamatorio en el estroma velositario placentario.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Depósitos de fibrina</b>	Infiltrado por fibrina a nivel placentario.	Acumulación de fibrina a nivel placentario	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Inflamación intervellosa</b>	Infiltrado leucocitario y edema en el espacio intervelloso placentario.	Presencia de células leucocitarias y edema a nivel de las velosidades.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Zonas de infarto</b>	Zonas de necrosis derivadas de disminución en el flujo placentario.	Necrosis en alguna porción de un tejido.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Corioamnionitis</b>	Inflamación o infección de la placenta, corión, amnios.	Datos de infección a nivel de placenta, corión o amnios.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Funisitis</b>	Respuesta inflamatoria leucocitaria a nivel del cordón umbilical.	Inflamación del cordón umbilical, en respuesta a una infección.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Corioangiomas</b>	Desarrollo de vasos de neoformación a nivel placentario.	Aumento de la vascularidad a nivel placentario	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Cambios vasculares deciduales</b>	Modificación de la disposición vascular normal a nivel de la decidua	Alteraciones en la vascularidad a nivel de la decidua	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Cambios isquémicos inespecíficos</b>	Modificación histológica en respuesta a una disminución en la perfusión placentaria.	Datos de isquemia y baja perfusión a nivel placentario	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica

## Variables secundarias

	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Infecciones de transmisión congénita</b>	Infecciones maternas que tienen repercusión a nivel placentario y fetal.	Madre con antecedente de ser portadora de infecciones de transmisión vertical durante el embarazo.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Diabetes pregestacional</b>	Condición en la cual las células del cuerpo no captan de manera adecuada la glucosa plasmática.	Diagnóstico de diabetes mellitus previo al inicio de la gestación o detectada durante el primer trimestre	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Hipertensión crónica</b>	Cifras tensionales >140/90mmHg persistentes previo al embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación.	Diagnóstico de hipertensión previo a la gestación o detectada durante las primeras 20 semanas de gestación.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Hipotiroidismo</b>	Cuadro clínico que deriva de una actividad reducida de la glándula tiroidea.	Elevación de TSH mayor a 2.5mUI/L durante la gestación.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Hipertiroidismo</b>	Cuadro clínico derivado de actividad aumentada de hormonas tiroideas.	Elevación de hormonas tiroideas durante la gestación.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Cardiopatía</b>	Enfermedad estructural o funcional del miocardio.	Paciente portadora de cardiopatía al momento del estudio.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Anemia</b>	Síndrome que se caracteriza por la disminución anormal del número o tamaño de eritrocitos.	Presencia de hemoglobina <11 g/dl durante la gestación.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Leucemia</b>	Malignidad hematológica causada por la alteración en diferenciación, proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides en la médula ósea.	Diagnóstico por medio de estudios de laboratorio de leucemia.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Cáncer</b>	Conjunto de enfermedades que se pueden originar en cualquier órgano, secundarias a crecimiento celular de forma descontrolada.	Diagnóstico de cualquier tipo de neoplasia que se encuentre activa durante la gestación.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Lupus eritematoso sistémico</b>	Enfermedad autoinmune, inflamatoria sistémica, de etiología desconocida, mediada por autoanticuerpos.	Paciente portadora de lupus eritematoso sistémico al momento del estudio.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos</b>	Enfermedad protrombótica, autoinmune, que se	Diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos al momento del estudio.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica

	caracteriza por trombosis y pérdidas gestacionales.				
<b>Sobrepeso</b>	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.	Contar con un índice de masa corporal igual o superior a 25.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Obesidad</b>	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.	Contar con un índice de masa corporal igual o superior a 30.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Diabetes gestacional</b>	Intolerancia a los carbohidratos que se reconoce por primera vez en el embarazo a partir del segundo trimestre.	Cumplir criterios para diabetes gestacional de las 14 semanas de gestación en adelante.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Hipertensión gestacional</b>	Hipertensión detectada de novo en el embarazo a partir de las 20 semanas de gestación, sin asociarse a proteinuria y sin alteraciones bioquímicas secundarias.	Diagnóstico de hipertensión en cualquier momento de la gestación sin asociación a proteinuria ni otras alteraciones bioquímicas secundarias.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Preeclampsia</b>	Hipertensión detectada de novo en el embarazo a partir de las 20 semanas de gestación, asociada a proteinuria y que puede asociarse a otras alteraciones bioquímicas.	Diagnostico de preeclampsia en cualquier momento de la gestación posterior a las 20 semanas, asociada a proteinuria, y/o otras alteraciones bioquímicas.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Eclampsia</b>	Presencia de crisis convulsivas asociadas a criterios de preeclampsia.	Preeclampsia leve o severa con inicio de crisis convulsivas de novo.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Síndrome de HELLP</b>	Presentación particular de la preeclampsia severa.	Presentación de la preeclampsia severa que presenta hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Restricción del crecimiento intrauterino</b>	Peso fetal menor a percentil 3 o menor a percentil 10 con alteraciones de flujos vasculares.	Diagnostico de restricción del crecimiento durante la gestación.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Parto pretérmino</b>	Resolución del embarazo entre las 20 y 36.6 semanas de gestación.	Parto o cesárea entre las 20 y 36.6 semanas de gestación.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Peso recién nacido</b>	Peso del neonato al momento del nacimiento.	Peso en gramos del recién nacido al momento del nacimiento.	Dependiente	Nominal	Continua
<b>Talla recién nacido</b>	Medida en centímetros del neonato en toda su longitud.	Talla en centímetros del recién nacido al momento del nacimiento.	Dependiente	Nominal	Continua
<b>APGAR</b>	Iniciales para Aspecto, pulso, Irritabilidad, actividad y respiración. Las cuáles se evalúan en el recién nacido al minuto y a los 5 minutos de haber nacido,	Evaluación que el pediatra realiza al minuto y a los 5 minutos de vida del recién nacido calificando frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular,	Dependiente	Valor de 1-10	Estadística descriptiva

	otorgándose una puntuación de acuerdo a dichos datos clínicos.	coloración e irritabilidad refleja.			
<b>Resultado perinatal adverso</b>	Presentación de una enfermedad ó síntoma de una enfermedad que se identifica en el recién nacido ó las primeras horas siguientes al nacimiento y ponen en riesgo su salud.	Se considerará morbilidad neonatal si se presenta una ó más de las siguientes complicaciones en el recién nacidos: Morbilidad Perinatal. 1.pH cordón umbilical < 7.1 2.Apgar < 7 a los 5 minutos. 3.Resucitación neonatal 4.Uso de apoyo ventilatorio 5.Síndrome de dificultad respiratoria 6.Hemorragia intraventricular 7.Enterocolitis necrotizante Ingreso a UCIN	Dependiente	Presente Ausente	Estadística descriptiva
<b>Ventilación con presión positiva</b>	Forma de soporte ventilatorio a través de mascarilla facial, para suplir la función respiratoria.	Que durante el periodo neonatal el recién nacido haya requerido de ventilación por presión positiva.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Reanimación cardiopulmonar</b>	Soporte vital avanzado en caso de que el recién nacido presente paro cardiorrespiratorio.	Que durante el periodo neonatal el recién nacido haya requerido de reanimación cardiopulmonar.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Ingreso a UCIN</b>	Internamiento del recién nacido prematuro ó que tiene una afectación grave, en una unidad especial hospitalaria donde se encuentran médicos y enfermeras especializadas en neonatología.	Internamiento del neonato en una unidad especial hospitalaria en neonatología como consecuencia de una situación médica grave ó por prematuridad extrema	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Síndrome de distrés respiratorio</b>	Cuadro respiratorio agudo que afecta a los recién nacidos pretérmino por alteraciones morfológicas pulmonares ó déficit de surfactante pulmonar, condicionando que el pulmón mantenga una aireación e intercambio gaseoso inadecuado.	Cuadro manifestado entre las 24 y 48 h posterior al nacimiento caracterizado por dificultad respiratoria moderada a intensa, polipnea, tiraje costal, quejido, aleteo nasal y cianosis. Se asocia con alteraciones en la radiografía de tórax, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria y taquipnea transitoria del recién nacido.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	Enfermedad caracterizada por necrosis isquémica de la mucosa intestinal que se asocia a gas en la pared intestinal y en el sistema venoso portal	Enfermedad del neonato caracterizada por intolerancia al alimento, distensión abdominal y sangre en heces asociado a la presencia de burbujas en la pared intestinal ó aire inter-asa en una radiografía simple de abdomen	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica

<b>Hemorragia intraventricular</b>	Sangrado de la matriz germinal y regiones periventriculares en el recién nacido, más común en el pretérmino.	Hallazgo de distintos grados de hemorragia en el sistema ventricular cerebral del neonato.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Hiperbilirrubinemia</b>	Cuando el valor de bilirrubina percutánea superó el percentil 95 del punto temporal de monitorización del nomograma de Bhutani durante la monitorización de la bilirrubina o la fototerapia en neonatos.	Hiperbilirrubinemia neonatal significativa en recién nacidos $\geq 35$ sdg se define como $BTS > P95$ en el nomograma de Bhutani específico por hora. Hiperbilirrubinemia neonatal grave y extrema se definen como una $BTS > 25$ mg/dL y $> 30$ mg/dl, respectivamente.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Ph de cordón</b>	Potencial de hidrógeno, es una medida de acidez o alcalinidad de la sangre proveniente del cordón umbilical.	Se considera dentro del rango normal la presencia de pH de sangre de cordón umbilical dentro del rango 7.0-7.4.	Dependiente	Cuantitativa	Intervalo
<b>Hipoglicemia</b>	Se considerará hipoglicemia neonatal transitoria aquella que se produce en las primeras 24-48 horas de vida y que se resuelve como proceso fisiológico de adaptación posnatal. Si persistieran valores por debajo del rango adecuado luego de pasadas las 48 horas de vida, se considerará HN persistente.	Cuando el valor de glucemia en sangre se encuentra por debajo de 47 mg/dl (2,6 mmol/l).	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica
<b>Muerte</b>	Muerte del recién nacido dentro los primeros 7 días de vida extrauterina.	Muerte identificada del recién nacido los primeros 7 días de vida extrauterina.	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica

## Otras Variables

	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Edad materna</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre hasta el momento del embarazo, expresado en años.	Dependiente	Años	Continua
<b>Paridad</b>	Número de embarazos con los cuales ha cursado la paciente	Número de embarazos, independientemente sin resultan en aborto, parto o cesárea.	Dependiente	Nominal	Continua
<b>Índice de masa corporal</b>	Número que se calcula con base en el peso y la estatura de la persona.	Normal $< 25$ Sobrepeso $> 25$ Obesidad $> 30$	Dependiente	IMC	Ordinal

<b>Escolaridad</b>	Grado académico alcanzado	Grado académico clasificándose dentro de los siguientes: Primaria Secundaria Preparatoria Profesionista Postgrado	Dependiente	Primaria Secundaria Preparatoria Profesionista Postgrado	Ordinal
<b>Estado civil</b>	Situación de convivencia administrativamente reconocida de las personas.	Se clasificará en: Soltera Casada Unión libre Divorciada	Dependiente	Soltera Casada Unión libre Viuda	Nominal
<b>Nivel socioeconómico</b>	Medida total económica basada en los ingresos y empleo de las personas.	Se clasificará en: Bajo Medio Alto	Dependiente	Bajo Medio Alto	
<b>Vacunación contra SARS-CoV-2</b>	Antecedente de aplicación de inmunización/es contra el virus SARS-CoV-2	Antecedente de vacunación con inmunización contra virus SARS-CoV-2 con cualquiera de los siguientes compuestos: Pfizer BioNtech (ARNm) Moderna Astrazeneca Johnson y Johnson Sputnik V	Dependiente	Presente Ausente	Dicotómica

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Inicialmente se utilizó la base de datos de pacientes con antecedente de infección COVID 19 cuya placenta fue previamente analizada en el departamento de Patología, quienes no contaban con esquema de vacunación al momento de la infección y se revisaron las alteraciones histopatológicas reportadas. Posteriormente se consultaron sus expedientes clínicos para recolectar las variables de estudio. Posteriormente se identificaron pacientes quienes hayan tenido resolución del embarazo y que hayan cursado con infección COVID 19 durante este, y que al momento de dicha infección hayan contado con esquema de vacunación completo; mediante revisión de expediente clínico se recolectaron las variables de estudio. Para su inclusión en el estudio la placenta tiene que haber sido enviada a estudio histopatológico en el departamento de Patología, se recabó dicho resultado histopatológico para determinar las alteraciones histopatológicas, las cuales fueron comparadas entre ambos grupos previamente mencionados. Posterior a ser aprobado el protocolo, se captaron pacientes en área de hospitalización y al cumplir criterios de inclusión para el estudio se explicó el procedimiento y objetivos del estudio, y previo consentimiento informado por la paciente se envió a analizar la placenta al departamento de patología, para posteriormente recabar los resultados obtenidos de dicho estudio.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**Análisis univariado:** Para cada una de las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y medidas de dispersión, según corresponda a la dispersión de los datos, en caso de distribución aproximada a la normal se calculó la media y desviación estándar, en caso de distribución no aproximada a la normal se calculó mediana y rango intercuartilar. Para las variables cualitativas, se calculó la frecuencia absoluta y relativa, para presentarlas en tablas y gráficos.

**Análisis bivariado:** Para contrastar la media o mediana de las variables descriptoras, confusoras y de desenlace entre los grupos de estudio (embarazos con vacuna vs sin vacuna), se empleó prueba T de Student, para variables cuantitativas de distribución normal, y prueba U Mann Whitney , si la variable presenta libre distribución.

Para contrastar la frecuencia de las variables cualitativas entre los grupos de estudio (embarazos con vacuna vs sin vacuna), se empleó prueba Chi cuadrada de Pearson.

Se calculó Chi cuadrada para comparar las diferencias entre el grupo estudio (embarazos con vacuna vs. sin vacuna) respecto a las variables de desenlace (cambios histopatológicos de la placenta).

**Análisis multivariado.** Se utilizó análisis de regresión logística de las variables que resultaron estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos de estudio.

2. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación con riesgo mínimo, ya que en el servicio de patología se resguardaron placentas correspondientes a pacientes con COVID-19 que no habían recibido vacunación, realizando estudio macro y microscópico con el objetivo de obtener mayor conocimiento al respecto y se interrogó a la paciente.

3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevarán a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

f. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

g. Este protocolo fué sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité Local de Ética en Investigación de la UMAE, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” del IMSS.

h. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

i. Este protocolo guarda la confidencialidad de las personas.

j. Este estudio requiere de carta de consentimiento informado por escrito.

4. Se respetaron cabalmente los principios contenido en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

5. El procedimiento fue primeramente utilizar la base de datos de placentas de pacientes que cursaron con infección por SARS-Cov-2 sin esquema de vacunación, posteriormente se recabaron expedientes de pacientes que hayan cursado con infección por SARS-Cov-2 durante el embarazo y que hayan contado con esquema de vacunación previo. La evaluación histopatológica fue avalada por dos patólogos estandarizados para la evaluación (Dr. Sinhue Alejandro Cisneros Vieyra y Dra. Perla Esther Zaragoza Vargas), quienes determinaron las características histopatológicas de la placenta. Se interrogó a las pacientes que aceptaron y firmaron el consentimiento informado, para la recolección de información y la toma de muestra tejido placentario posterior al alumbramiento.

6. El procedimiento para garantizar la confidencialidad de los datos personales y la información obtenida fue el siguiente: Una vez que se capturaron los datos de las pacientes, se les asignó una codificación con la cual se registra la hoja de captura de datos, la codificación debe coincidir con la afiliación, la cual únicamente se utilizó como método de búsqueda en expediente electrónico y físico así como en sistema de reporte electrónico de resultados histológicos HisWEB, no se reveló el número de afiliación como tal en el protocolo. Toda la información se protegió en archivos de Word y Excel con contraseña a la cual solo tenían acceso los investigadores.

7. Se utilizó una muestra biológica, que corresponde a placenta, la cual se obtuvo después del alumbramiento, a la cual se analizó buscando las alteraciones histopatológicas que pudiera presentar, posterior a esto llevó el mismo proceso de deshecho que todas las muestras histológicas en el hospital. Todo el material de estudio histológico se seleccionó por el patólogo, el segmento más representativo o zona de interés, el cual fue fijado en bloques de parafina, del cual se hicieron cortes con microtomo para la fijación en laminillas y su posterior análisis. Los bloques de parafina quedan bajo el resguardo del servicio de patología y el tejido que es fijado en parafina, se crema.

Ver anexo 1, 2 y 3.

## **METODOLOGÍA E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN**

1. Registro del protocolo ante el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud.
2. Reclutamiento de las pacientes en los pisos de hospitalización del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4. "Luis Castelazo Ayala".
3. Firma del consentimiento informado. (Anexo 2)
4. Recolección de datos. (Anexo 4)
5. Seguimiento de la paciente hasta el nacimiento, posterior al alumbramiento, recolección de placenta, y su respectiva preparación para envío al servicio de patología.
6. Envío a patología con el formato específico.
7. Recolección del reporte de patología. (Anexo 4)
8. Vaciamiento de la información en la base de datos de Excel y análisis de la información.
9. Elaboración del reporte final y presentación de resultados.

## ALGORITMO DE PROCEDIMIENTO



## ÁMBITO GEOGRÁFICO

UMAE, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” IMSS, en la Ciudad de México, México.

El área de afluencia a esta Unidad de acuerdo con la distribución regional del IMSS le corresponde la mitad sur de la Ciudad de México, los estados de Morelos, Guerrero, Chiapas, Oaxaca, Puebla y Tlaxcala.

## RECURSOS HUMANOS

### Asesores clínicos

Dra. Perla Esther Zaragoza Vargas, Jefe de servicio del Departamento de Patología, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS. Teléfono 55 55 50 64 22, Extensión 28015.  
[zaragozaperlae@gmail.com](mailto:zaragozaperlae@gmail.com)

Revisión histopatológica de placentas

Dr. Sinhue Alejandro Cisneros Vieyra, Médico patólogo, Adscrito al servicio de Patología, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS. Teléfono 55 55 50 64 22, Extensión 28015.  
[sinhuec@hotmail.com](mailto:sinhuec@hotmail.com)

Revisión histopatológica de placentas

### Asesor metodológico

Dra. Olivia Sánchez Rodríguez, Médico Ginecoobstetra, especialista en Medicina Materno-Fetal, Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS. Teléfono 55 55 50 64 22, Extensión 28015.  
[olisanchez@gmail.com](mailto:olisanchez@gmail.com)

Asesoría metodológica del protocolo, Análisis estadístico, Asesor en escritura de trabajo final

### Tesista

Dr. Diego Arturo De Santiago Goettsch, médico residente de segundo año de la especialidad de rama Medicina Materno Fetal, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS. Teléfono 55 55 50 64 22, Extensión 28015.  
[diegodesantiago\\_5@hotmail.com](mailto:diegodesantiago_5@hotmail.com)

Redacción de protocolo, Revisión de expedientes, Análisis estadístico, Escritura de trabajo final

## RECURSOS MATERIALES

Hojas impresas con el consentimiento y hoja de captura de datos.

Computadora.

## RECURSOS FINANCIEROS

Costo unitario en pesos de los estudios requeridos para la realización del protocolo de estudio en una unidad de tercer nivel de acuerdo a lo publicado en el Diario Oficial de la Federación “costo aproximado por paciente: 0 pesos, cualquier gasto generado será cubierto por los investigadores.

## DIFUSIÓN

El objetivo de difusión principal de este estudio es ser tesis para titulación en medicina materno fetal. Sin embargo se espera que la información obtenida en este estudio pueda ser publicada en un futuro y poder ser utilizada como apoyo para futuros protocolos de estudio.

## CRONOGRAMA

<b>Etapa/ Tiempo</b>	<b>Noviembre 2022</b>	<b>Noviembre 2022</b>	<b>Diciembre 2022</b>	<b>Enero 2023</b>	<b>Febrero 2023</b>	<b>Febrero 2023</b>
<b>Evaluación por el comité de Investigación y Ética</b>	XXX					
<b>Recolección de datos</b>		XXXXX	XXXXX	XXXXX		
<b>Análisis de la información</b>				XXXXX	XXXXX	
<b>Elaboración del informe</b>					XXXXX	
<b>Publicación</b>						XXXXX

## RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal y ambispectivo. Se recabaron un total de 89 pacientes en un periodo comprendido de Noviembre de 2022 a Enero 2023, se eliminaron 8 pacientes; 5 por no aceptar la toma de la muestra de placenta, dos por no contar con el resultado de patología y una por no contar con todos los datos en el expediente clínico.

Del total de 81 pacientes se conformó la muestra de estudio la cual se dividió en 2 grupos de acuerdo al antecedente o no de vacunación contra COVID-19:

El primer grupo incluyó pacientes con antecedente de COVID 19 durante la gestación sin contar con esquema de vacunación; el cual quedó conformado por 30 pacientes las cuales recibieron esquema de vacunación previo a la gestación.; el segundo grupo con un total de 51 pacientes quienes no contaban con esquema de vacunación al momento del estudio.

Dentro de las características demográficas más relevantes (Tabla 1) que se encontraron en la población de estudio (sin vacunación vs con vacunación) fueron las siguientes: Edad entre  $30.87 \pm 5.41$  vs  $30.29 \pm 6.71$ ,  $p=0.69$ , IMC  $31.03 \pm 6.52$  vs.  $28.64 \pm 5.55$ ,  $p=0.08$ , en cuanto a la paridad, en el grupo 1 la mayor frecuencia se encontró en las secundigestas (40%), mientras que en el grupo 2 la mayor frecuencia fue en las primigestas(43.1%), En cuanto al estado nutricional, el grupo 1 presentó mayor número de pacientes con obesidad mostrando un porcentaje de 56.7% vs. 36%. La escolaridad mas frecuente se ubicó a nivel preparatoria mostrando un porcentaje de 70% vs. 49%. El estado civil más frecuente se ubicó en unión libre con un porcentaje de 70% vs. 84.3%. El nivel socioeconómico más frecuente fue el nivel medio con porcentajes de 96.7% vs. 98%.

Cabe mencionar en ninguna de las variables antes mencionadas se encontraron diferencias desde el punto de vista estadístico.

**Tabla 1. Características generales de mujeres embarazadas que cursaron infección por COVID-19 con y sin antecedente de vacunación.**

Características	Sin Vacunación n = 30	Con Vacunación n = 51	Valor de p 0.05
<b>Edad (años)</b>	30.87 ± 5.41 <sup>μ</sup>	30.29 ± 6.71 <sup>μ</sup>	0.69 <sup>β</sup>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	31.03 ± 6.52 <sup>μ</sup>	28.64 ± 5.55 <sup>μ</sup>	0.08 <sup>β</sup>
<b>Paridad</b>			0.414 <sup>α</sup>
<b>Primigesta</b>	9 (30.0%)	22 (43.1%)	
<b>Secundigesta</b>	12 (40.0%)	19 (37.3%)	
<b>Multigesta</b>	9 (30.0%)	10 (19.6%)	
<b>Total</b>	30 (100.0%)	51 (100.0%)	
<b>Estado nutricional</b>			0.194 <sup>α</sup>
<b>Bajo peso</b>	0 (0%)	0 (0.0%)	
<b>Normal</b>	7 (23.3%)	18 (36.0%)	
<b>Sobrepeso</b>	6 (20.0%)	14 (28.0%)	
<b>Obesidad</b>	17 (56.7%)	19 (36.0%)	
<b>Total</b>	30 (100.00%)	51 (100.0%)	
<b>Escolaridad</b>			0.160 <sup>α</sup>
<b>Primaria</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
<b>Secundaria</b>	7 (23.3%)	22 (43.1%)	
<b>Preparatoria</b>	21 (70.0%)	25 (49.0%)	
<b>Profesionista</b>	2 ( 6.7%)	4 (7.8%)	
<b>Total</b>	30 (100.00%)	51 (100.0%)	
<b>Estadio civil</b>			0.225 <sup>α</sup>
<b>Casada</b>	5 (16.7%)	6 (11.8%)	
<b>Soltera</b>	4 (13.3%)	2 (3.9%)	
<b>Unió libre</b>	21 (70.0%)	43 (84.3%)	
<b>Total</b>	30 (100.0%)	51 (100.0%)	
<b>Nivel socioeconómico</b>			0.705 <sup>α</sup>
<b>Alto</b>	1 (3.3%)	1 (2.0%)	
<b>Medio</b>	29 (96.7%)	50 (98.0%)	
<b>Bajo</b>	0 (00.0%)	0 (00.0%)	
<b>Total</b>	30 (100.0%)	51 (100.00%)	

<sup>μ</sup>Media y desviación estándar; <sup>β</sup>T de Student para muestras independientes; <sup>ε</sup>Chi cuadrada de Pearson; <sup>α</sup>Razón de verosimilitud.

En cuanto al trimestre de la gestación en que se presentó la infección por COVID-19, se encontró mayor frecuencia en el tercer trimestre con porcentajes de 70% vs. 84.3% respectivamente.

El grado de severidad fue más frecuente la manifestación leve, con un porcentaje de 93.3% vs. 92.2% respectivamente.

Las diferencias respecto al trimestre y al grado de severidad en ambos grupos fue similar (tercer trimestre y expresión leve) y estadísticamente significativo como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Trimestre de la gestación donde cursó con infección por COVID-19 en mujeres embarazadas con y sin antecedente de vacunación.**

Características	Sin Vacunación n = 30	Con Vacunación n = 51	*Valor de p 0.05
<b>Trimestre de infección</b>			
<b>Primero</b>	5 (16.7%)	6 (11.8%)	< 0.004
<b>Segundo</b>	4 (13.3%)	2 (3.9%)	
<b>Tercero</b>	21 (70.0%)	43 (84.3%)	
<b>Total</b>	30 (100.0%)	51 (100.0%)	
<b>Severidad de la infección</b>			
<b>Leve</b>	28 (93.3%)	47 (92.2%)	0.344 <sup>α</sup>
<b>Moderado</b>	2 (6.7%)	2 (6.7%)	
<b>Severo</b>	0 (0.0%)	2 (3.9%)	
<b>Total</b>	30 (100.0%)	51 (100.0%)	

<sup>μ</sup> Chi cuadrada de Pearson; <sup>α</sup>Razón de verosimilitud, \*Valor de p menor 0.05.

Respecto a las enfermedades preexistentes, las más frecuentes fueron las siguientes: obesidad (56.7% vs 41.2%), diabetes pregestacional (13.3% vs. 7.8%) e hipotiroidismo (3.3% vs. 3.9%), y cabe mencionar que no se encontraron diferencias en los grupos de estudio como se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Enfermedades preexistentes en mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 con y sin antecedente de vacunación.**

Características	Sin Vacunación n = 30	Con Vacunación n = 51	*Valor de p
<b>Enfermedades preexistentes</b>			
<b>Presente</b>	24 (80.0%)	31 (60.8%)	0.074 <sup>μ</sup>
<b>Obesidad</b>			
<b>Presente</b>	17 (56.7%)	21 (41.2%)	0.177 <sup>μ</sup>
<b>Diabetes pregestacional</b>			
<b>Presente</b>	4 (13.3%)	4 (7.8%)	0.460 <sup>β</sup>
<b>Hipertensión arterial crónica (HASC)</b>			
<b>Presente</b>	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1.000 <sup>β</sup>
<b>Hipotiroidismo</b>			
<b>Presente</b>	1 (3.3%)	2 (3.9%)	1.000 <sup>β</sup>
<b>Hipertiroidismo</b>			
<b>Presente</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<b>Cardiopatía</b>			
<b>Presente</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<b>Anemia</b>			
<b>Presente</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<b>Leucemia</b>			
<b>Presente</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<b>Lupus eritematoso sistémico (LES)</b>			
<b>Presente</b>	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0.370 <sup>β</sup>

<b>Síndrome antifosfolipidos (SAF)</b> Presente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<b>Cáncer</b> Presente	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1.000 <sup>β</sup>

<sup>μ</sup> Chi cuadrada de Pearson; <sup>α</sup> Razón de verosimilitud; <sup>β</sup> Prueba exacta de Fischer ; <sup>\*</sup> Valor de p 0.05.

Al analizar las complicaciones obstétricas, se encontró en el grupo sin antecedente de vacunación, un 100% comparado con el grupo, con antecedente de vacunación, el cual sólo presentó un 41%, ésta diferencia fue estadísticamente significativa, con una  $p < 0.000$ , sin embargo al analizar las complicaciones obstétrica por morbilidad específica, no se encontraron diferencias entre los grupos, como se muestra en la tabla 4.

Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron las siguientes: diabetes gestacional (33.3% vs. 25.5%), hipotiroidismo gestacional (33.3% vs. 17.6%), hipertensión gestacional (6.7% vs. 2%) y restricción del crecimiento intrauterino (6.7% vs. 2%).

**Tabla 4. Complicaciones obstétricas en mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 con y sin antecedente de vacunación.**

Características	Sin Vacunación n = 30	Con Vacunación n = 51	Valor de p
<b>Complicaciones Obstétricas Presente</b>	30 (100.0%)	21 (41.2%)	< 0.000 <sup>β</sup>
<b>Diabetes gestacional Presente</b>	10 (33.3%)	13 (25.5%)	0.450 <sup>μ</sup>
<b>Hipotiroidismo Presente</b>	10 (33.3%)	9 (17.6%)	0.108 <sup>μ</sup>
<b>Hipertensión gestacional Presente</b>	2 (6.7%)	1 (2.0%)	0.552 <sup>β</sup>
<b>Restricción en el crecimiento intrauterino Presente</b>	2 (6.7%)	1 (2.0%)	0.552 <sup>β</sup>
<b>Preeclampsia Presente</b>	0(0.0%)	1 (2.0%)	1.000 <sup>β</sup>
<b>Eclampsia Presente</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<b>Síndrome de Hellp Presente</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
<b>Parto pretérmino Presente</b>	0 (0.0%)	2 (3.9%)	0.528 <sup>β</sup>
<b>Hipertiroidismo Presente</b>	1 (3.3 %)	0 (0.0%)	0.370 <sup>β</sup>

<sup>μ</sup> Chi cuadrada de Pearson; <sup>α</sup> Razón de verosimilitud; <sup>β</sup> Prueba exacta de Fischer

Los criterios respecto a los cambios histopatológicos que fueron evaluados, se basaron en 10 características: 1.- Malperfusión placentaria materna, 2.- Malperfusión placentaria fetal, 3.- Infiltrado inflamatorio, 4.- Villitis, 5.- Depósitos de fibrina, 6.- Inflamación intervellosa, 7.- Zonas de infarto, 8.- Corioamnionitis, 9.- Funisitis, 10.- Corioangiomas, 11.- Cambios vasculares deciduales, 12.- Cambios isquémicos inespecíficos.

La frecuencia respecto a los cambios histopatológicos de las placentas fueron de 24 (80%) vs. 43(84.3%) respectivamente, sin existir diferencias ni clínicas ni estadísticamente significativas.

Respecto al número de cambios o alteraciones histopatológicas, tomando en cuenta los 10 criterios con los cuales fueron evaluadas las placentas (y fueron mencionados previamente) se encontró lo siguiente: 0 cambios 6(20%) vs. 8(15.7%), 1 cambio 4(13.3%) vs. 12(23.5%), 2 cambios 12(40%) vs. 16(31.4%), 3 cambios 5(16.7%) vs. 9(17.6%), 4 cambios 2(6.7%) vs. 5(9.8%) y por último 5 cambios 1(3.3%) vs. 1(2.0%).

En ambos grupos la presencia de 2 cambios histopatológicos fue lo más frecuente, 12 (40%) vs 16 (31.4%) como se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5. Alteraciones histopatológicas de las placentas en mujeres embarazadas con COVID-19 con y sin antecedente de vacunación.**

Características	Sin Vacunación n = 30	Con Vacunación n = 51	*Valor de p
<b>Cambios placentarios</b>			
<b>Presente</b>	24 (80.0%)	43 (84.3%)	0.762 <sup>μ</sup>
<b>Ausente</b>	6 (20.0%)	8 (15.7%)	
	30 (100.0%)	51 (100.0%)	
<b>Número de cambios placentarios</b>			0.837 <sup>α</sup>
<b>0</b>	6 (20.0%)	8 (15.7%)	
<b>1</b>	4 (13.3%)	12 (23.5%)	
<b>2</b>	12 (40.0%)	16 (31.4%)	
<b>3</b>	5 (16.7%)	9 (17.6%)	
<b>4</b>	2 (6.7%)	5 (9.8%)	
<b>5</b>	1 (3.3%)	1 (2.0%)	
	30(100%)	51 (100.0%)	

<sup>μ</sup> Chi cuadrada de Pearson; <sup>α</sup>Razón de verosimilitud; <sup>β</sup> Prueba exacta de Fischer ; Valor de p menor 0.05.

Al analizar los diferentes cambios histopatológicos que se estudiaron en la placenta de pacientes que cursaron COVID-19 en algún momento del embarazo, se identificó que los más frecuentes fueron: depósitos de fibrina 21 (70%) vs 31 (60.8%); cambios isquémicos inespecíficos 11 (36.7%) vs 9 (17.6%); villitis 5 (16.7%) vs 10 (19.6%), corioangiosis 5 (16.7%) vs 16 (31.4%); cambios vasculares deciduales 5 (16.7%) vs 0 (0.0%).

Cabe mencionar que únicamente los cambios isquémicos y los cambios vasculares deciduales presentaron una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 6. Tipo de cambio placentario en mujeres embarazadas con COVID-19 con y sin antecedente de Vacunación.**

Características	Sin Vacunación n = 30	Con Vacunación n = 51	Valor de p
<b>Malperfusión placentaria materna</b> Presente	4(13.3%)	7 (13.7%)	1.00 <sup>β</sup>
<b>Malperfusión placentaria fetal</b> Presente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	----
<b>Infiltrado inflamatorio</b> Presente	0 (0.0%)	5 (9.8%)	0.152 <sup>β</sup>
<b>Villitis</b> Presente	5 (16.7%)	10 (19.6 %)	1.00 <sup>β</sup>
<b>Depósitos de fibrina</b> Presente	21 (70.0%)	31 (60.8%)	0.403 <sup>μ</sup>
<b>Inflamación intervellosa</b> Presente	1 (3.3%)	3 (5.9%)	1.00 <sup>β</sup>
<b>Zonas de infarto</b> Presente	4 (13.3%)	16 (31.4%)	0.108 <sup>β</sup>
<b>Corioamnioitis</b> Presente	1 (3.3%)	1 (2.0%)	1.00 <sup>β</sup>
<b>Funisitis</b> Presente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
<b>Corioangiosis</b> Presente	5 (16.7%)	16 (31.4%)	0.192 <sup>β</sup>
<b>Cambios vasculares deciduales</b> Presente	5 (16.7%)	0(0.0%)	< 0.006 <sup>β</sup>
<b>Cambios isquémicos inespecíficos</b> Presente	11 (36.7%)	9 (17.6%)	< 0.055 <sup>μ</sup>

<sup>μ</sup> Chi cuadrada de Pearson; <sup>α</sup>Razón de verosimilitud; <sup>β</sup> Prueba exacta de Fischer

Del grupo de pacientes que recibieron vacuna, el 100 % fue previo al embarazo y con esquema completo.

En cuanto al tipo de vacuna que se aplicó, se encontró la siguiente distribución: la mayoría recibió AstraZeneca 15 (18.5%), seguido de Pfizer 10 (12.3%), Sputnik V 4 (4.9%) y Moderna 1 (1.2%).

Respecto a la frecuencia del número de dosis que recibieron, el 40.2% recibió 2 dosis, 53.3% recibió 3 dosis y sólo el 6.6% 4 dosis, como se muestra en la tabla 7.

**Tabla 7. Características de la vacuna aplicada en el período pregestacional, en mujeres que cursaron en algún trimestre del embarazo con COVID-19.**

<b>Características</b>	<b>Embarazos con vacuna n = 30</b>
<b>Momento de vacunación</b>	
Pregestacional	30 (100.0%)
Gestacional	0 (0.0%)
Total	30 (100.0%)
<b>Tipo de vacuna</b>	
Pfizer	10 (12.3%)
AstraZeneca	15 (18.5%)
Sputnik V	4 (4.9%)
Moderna	1 (1.2%)
Total	30 (100.0%)
<b>No de dosis</b>	
1	0 (0.0%)
2	12 (40.1%)
3	16 (53.3%)
4	2 (6.6%)
Total	30 (100.0%)
<b>Esquema completo</b>	
Si	30 (100.0%)
No	0 (0.0%)
Total	30 (100.0%)

Es importante mencionar que al momento de realizar la fase de recolección de la información, por cuestiones de accesibilidad a los expedientes de pacientes con COVID-19 del grupo que no fueron vacunadas, no se logró recabar los datos de los neonatos de este grupo y solo se obtuvieron los resultados perinatales del grupo de pacientes con vacunación, que se muestran a continuación.

De las 51 pacientes del grupo con vacunación el promedio de peso al nacimiento fue de 2882 gr  $\pm$  2.45 (media y DE), talla 48 cm  $\pm$  2.45. El Apgar al minuto menor de 7 se presentó 5.8% sin embargo el 100 % de los neonatos presentaron un Apgar mayor a 7 a los 5 min como se muestra en la tabla 8.

**Tabla 8. Resultados perinatales de mujeres embarazadas que cursaron con COVID-19 y fueron vacunadas previo al embarazo.**

	Media, DE	Mínimo	Máximo
<b>Peso al nacimiento (gramos)</b>	2882 $\pm$ 538	1200 gr	3810 gr
<b>Talla (cm)</b>	48.17 $\pm$ 2.45	39 cm	52 cm
<b>Apgar 1 min</b>			
<7	3 (5.8%)	6	9
>7	48 (94.1%)		
<b>Apgar 5 min</b>			
<7	0 (0.0%)	7	9
>7	51 (100.0%)		

Las complicaciones neonatales del grupo de pacientes que recibieron vacunación se presentó en un 5.9% y las más frecuentes fueron: apoyo ventilatorio con presión positiva (3.9%), ingreso a UCIN (3.9%) e hipoglucemia (1.9%), como se muestra en la tabla 9.

**Tabla 9. Complicaciones perinatales de mujeres embarazadas que cursaron con COVID-19 y fueron vacunadas previo al embarazo.**

<b>Complicaciones perinatales</b>	<b>Con complicación</b>	<b>Sin complicación</b>
<b>Complicaciones perinatales</b>	3 (5.9%)	48 (94.1%)
<b>Presión positiva</b>	3 (5.9%)	48 (94.1%)
<b>Ingreso a UCIN</b>	3 (5.9%)	48 (94.1%)
<b>Síndrome de distrés respiratorio</b>	0 (0.0%)	51 (100.0%)
<b>Enterocolitis</b>	0 (0.0%)	51 (100.0%)
<b>Hemorragia intraventricular</b>	0 (0.0%)	51 (100.0%)
<b>Hipoglucemia</b>	1 (1.9%)	50 (98.1%)
<b>Hiperbilirrubinemia</b>	0 (0.0%)	51 (100.0%)
<b>pH menor 7</b>	0 (0.0%)	51 (100.0%)
<b>Muerte</b>	0 (0.0%)	51 (100.0%)

En base a lo descrito anteriormente, podemos puntualizar lo siguiente:

- 1.- El grupo de pacientes sin vacunación previa, no presentó características demográficas diferentes al contrastarlas con el grupo de paciente que si recibieron vacunación.
- 2.- El mayor porcentaje de presentación de la enfermedad se ubicó en el tercer trimestre y fue de comportamiento leve en ambos grupos.
- 3.- Las enfermedades que coexistieron con el embarazo fueron similares en ambos grupos, siendo las más frecuentes obesidad, diabetes, hipotiroidismo e hipertensión arterial crónica.
- 4.- Las complicaciones obstétricas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que no recibieron vacunación previa y ésta diferencia si fue estadísticamente significativa al analizarla en conjunto, sin embargo al evaluar cada una de las morbilidades, la fortaleza estadística se perdió.
- 5.- Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron diabetes gestacional, hipotiroidismo e hipertensión gestacional.
- 6.- Los cambios histológicos de las placentas fueron similares en ambos grupos.
- 7.- Los cambios más relevantes que se encontraron fueron: depósitos de fibrina, cambios isquémicos inespecíficos, villitis, corioangiosis y cambios vasculares deciduales.

8.- Los cambios isquémicos y los cambios vasculares deciduales fueron más frecuentes en el grupo de pacientes sin vacunación y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

9.- La hipoperfusión vascular materna se asocia potencialmente con mayores riesgos de deterioro de la función placentaria, restricción del crecimiento y muerte fetal.

## **DISCUSIÓN**

Desde el inicio de la pandemia en diciembre del 2019, la población más afectada ha sido aquélla con una morbilidad asociada lo que condiciona una menor inmunidad y por ende mayor riesgo a presentar una enfermedad de comportamiento severo. Las mujeres embarazadas no han sido ajenas a ésta condición en especial si cuentan con una comorbilidad ó bien presentan alguna complicación durante el propio embarazo.

La vacunación para ésta infección que se instaló a partir del 2021, marcó un parteaguas en el comportamiento de la enfermedad, reduciendo de forma significativa la mortalidad y morbilidad de la población. Al evaluar la afectación en el embarazo se encontró que las mujeres con enfermedad severa, con frecuencia desencadenan parto pretérmino, preeclampsia y restricción en el crecimiento. Éstas complicaciones se han explicado por la baja perfusión a nivel placentario secundaria a los cambios que condiciona la inflamación e infección del virus y es por esto que la placenta ha sido motivo de estudio, para correlacionar los efectos de la infección y los resultados perinatales.

En el presente estudio tuvimos el objetivo de determinar los cambios histopatológicos de pacientes que recibieron previamente vacunación y contrastarlos con pacientes que no recibieron la misma. Al analizar los cambios histopatológicos en su conjunto no encontramos diferencias entre los grupos, y consideramos que parte de este resultado se debió a la desigualdad en el número de pacientes incluidas en el grupo con vacunación (30) vs pacientes con vacunación (51). Por otra parte los cambios que si presentaron diferencias a pesar del tamaño de muestra fueron cambios isquémicos y cambios vasculares deciduales.

Al revisar la información en la literatura médica al respecto, encontramos que no existe hasta el momento un cambio histopatológico específico (patognomónico) asociado a la infección por COVID-19, siendo complejo determinar esto, ya que los estudios reportados presentan deficiencias metodológicas en términos de tamaño de muestra, heterogeneidad en la selección de la población ó bien heterogeneidad en los desenlaces, sin embargo los cambios histopatológicos más frecuentes que se encontraron en el presente estudio fueron: depósitos de fibrina, cambios isquémicos inespecíficos, villitis, corioangiosis y cambios vasculares deciduales. Estas alteraciones son consistentes con las reportadas por otros autores donde coinciden de igual forma con las mismas.

### Fortalezas y limitaciones del estudio

El presente estudio permitió determinar qué datos histopatológicos en la placenta son más frecuentes en mujeres que presentan COVID-19 durante el embarazo, además de aclarar la fisiopatología que lleva a las complicaciones más frecuentes identificadas. Lo anterior permitirá dar oportunidad a buscar datos que correlacionen la histología placentaria con la complicación médica redituando esta información en acciones médicas que permitan vigilancia y nacimiento oportuno de los fetos.

Las limitaciones que se presentaron en parte se debieron a la poca accesibilidad de la información de los resultados perinatales de pacientes sin antecedente de vacunación la cual nos permitiría contrastar si existieron diferencias clínicas en los neonatos.

## **CONCLUSIONES**

Los cambios histopatológicos de pacientes que cursaron con COVID-19 en algún momento del embarazo sin antecedente de vacunación fue similar al grupo de paciente con vacunación.

No existió un cambio histológico específico de la infección por COVID-19.

Los cambios histopatológicos más frecuentes fueron depósitos de fibrina, cambios isquémicos inespecíficos, villitis, corioangiomas y cambios vasculares deciduales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
2. Elizalde González JJ. SARS-CoV-2 y COVID-19. Una revisión de la pandemia. *Med Crit.* 2020;33(1):53-67.
3. Sculli MA, Formoso G, Sciacca L. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating diabetic women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(7): 2151-2155.
4. Hammad WAB, Beloushi MA, Ahmed B, Konje JC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-2 infection (COVID-19) in pregnancy-An overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;1(263):106–16.
5. Teixeira M de LB, Costa Ferreira Júnior O da, João E, Fuller T, Silva Esteves J, Mendes-Silva W, et al. Maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection in a cohort of pregnant women with comorbid disorders. *Viruses.* 2021;13(7):2-10.
6. Riley LE. mRNA COVID-19 vaccines in pregnant women. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2342-3.
7. Razzaghi H. COVID-19 vaccination coverage among pregnant women during pregnancy - eight integrated health care organizations, United States, December 14, 2020-May 8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(24):895-99.
8. Baraniuk C. What do we know about China's COVID-19 vaccines? *BMJ.* 2021;373:912-17.
9. Chavan M, Qureshi H, Karnati S, Kollikonda S. COVID-19 Vaccination in pregnancy: the benefits outweigh the risks. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021 ;43(7):814-6.
10. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA.* 2021;325(24):2457-65.
11. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The effects of COVID-19 on placenta and pregnancy: What do we know so far?. *Diagnostics (Basilea).* 2021;11(1):94-7.
12. Atyeo C, Pullen KM, Bordt EA, Fischinger S, Burke J, Mitchell A, et al., Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. *Cell.* 2021;184(3):628-642.
13. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E Akinwunmi, et al., COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):303-7.

14. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al., SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Patol.* 2020;33(11):2092-103.
15. Schwartz DA, Hyg MS, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency from COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death from Hypoxic-Ischemic Injury: A Study of 68 Cases with SARS-CoV-2 Placentitis from 12 Countries [published online ahead of print, 2022 Feb 10]. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;10.5858/arpa.2022-0029-SA. doi:10.5858/arpa.2022-0029-SA

## **ANEXOS**

**ANEXO 1.** Carta de excepción de consentimiento informado (análisis de placentas resguardadas en el servicio de patología).

El presente estudio, titulado “Características histopatológicas de la placenta en pacientes que cursaron con COVID-19 con y sin esquema de vacunación”, no requiere consentimiento informado para los casos en los que las placentas fueron previamente analizadas por el servicio de patología con fines diagnósticos y conocimiento de una enfermedad hasta entonces desconocida. Se anexa carta de autorización de la Jefa de Servicio de Patología. Además se obtendrá información del expediente clínico.

En cuanto a los casos que serán obtenidos a partir del registro de este proyecto por el Comité Local de Investigación en Salud y Comité de Ética en Investigación, se requiere consentimiento informado por escrito ya que además de revisar los expedientes clínicos, se analizará tejido placentario prospectivamente y se realizará interrogatorio directo a las pacientes (Ver anexo 6).

## ANEXO 2. Consentimiento informado para participar en estudio de investigación



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	<b>CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA PLACENTA EN PACIENTES QUE CURSARON CON COVID 19 CON Y SIN ESQUEMA DE VACUNACIÓN.</b>
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Ciudad de México, a      de      202 .
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo del estudio es identificar las alteraciones placentarias a nivel histopatológico en pacientes que cursaron con infección por COVID 19 durante el embarazo sin haber contado con esquema de vacunación y compararlos con alteraciones histopatológicas en placentas de pacientes que cursaron con infección por COVID 19 durante el embarazo y que cuenten con esquema de vacunación completo.
Procedimientos:	Si usted decide participar en el estudio, no se le hará ningún procedimiento extra al manejo que establezca su servicio tratante, como parte del estudio de investigación, solo se le preguntarán algunos datos y se recabará información de su expediente clínico. Una vez que nazca su bebé, la placenta se enviará a estudiar a patología, donde se hará el estudio de esta.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación en el estudio no implica ningún riesgo, ni molestia para usted o para su bebé. Únicamente se estudiará la placenta, que normalmente se desecha después del nacimiento.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted por participar no tiene ningún beneficio extra, tampoco su bebé. Solo permitir con su participación contribuir a desarrollar un conocimiento sobre si hay repercusiones a nivel placentario secundario a infección por COVID 19 y su relación con las vacunas.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se anexarán al expediente clínico los resultados de patología del estudio de la placenta y en caso de que lo solicite usted, se le puede facilitar una copia a través de los procedimientos establecidos por el hospital.
Participación o retiro:	Usted como paciente puede participar o retirarse del estudio en forma voluntaria en cualquier momento. Si participa o no, o después de empezar a participar decide salirse del estudio, esto no va a interferir con el manejo establecido por el servicio tratante y se reitera que no afecta, ni interfiere su manejo en el IMSS, ni los beneficios que tiene como derechohabiente.
Privacidad y confidencialidad:	La confidencialidad de los datos será absoluta, los resultados solo serán empleados para este estudio, la presentación de los resultados de este estudio en cualquier variedad, tesis, artículo, conferencia médica nunca evidenciará los nombre o información personal. Sus datos están protegidos de acuerdo a la ley de transparencia y acceso a la información pública.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> No autorizo que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Apoyo al estudio de las infecciones de los recién nacidos
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Olivia Sánchez Rodríguez teléfono celular 5554026137 de 07:30 a 14:00 h
Colaboradores:	Dr. Diego Arturo De Santiago Goettsch teléfono celular 7773701508 de 07.30 a 14.00 h
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a> .
<b>Después de haber leído esta carta-consentimiento y habiéndome aclarado todas mis dudas acerca de este estudio, acepto participar en el mismo.</b>	

\_\_\_\_\_  
 Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
 Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

### ANEXO 3. Carta de manejo de placentas con COVID-19



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"



Ciudad de México a 02 de Noviembre del 2022.

#### Manejo de placentas con COVID-19

**A quien corresponda.**

**PRESENTE.**

Por medio de la presente envío un cordial saludo e informo que desde el inicio de la pandemia por Covid-19 en el servicio de Patología del Hospital de Gineco Obstetricia No 4 "Dr. Luis Castelazo Ayala" IMSS, donde sustento como Jefe de Servicio, se resguardaron placentas correspondientes a pacientes afectadas por la enfermedad que aún no habían recibido vacunación, realizando estudio macro y microscópico con el objetivo de obtener mayor conocimiento al respecto. La información obtenida será empleada en la tesis del Dr. Diego Arturo De Santiago Goettsch, residente de segundo año de la especialidad de Medicina Materno-Fetal titulada: "Características histopatológicas de la placenta en pacientes que cursaron con COVID-19 con y sin esquema de vacunación" de la cual sustento como titular del estudio.

Sin más por el momento me despido agradeciendo de antemano su gentil atención a la presente.

ATENTAMENTE.

Dra. Perla Esther Zaragoza Vargas

Jefa del Servicio de Patología.

## ANEXO 4. Hoja De Recolección De Datos:



### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

#### Protocolo.

### Características histopatológicas de la placenta en pacientes que cursaron con COVID-19 con y sin esquema de vacunación

NÚMERO DE FOLIO: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

Edad paciente	
< 18 años	
18-34 años	
35-39 años	
40-45 años	
+ 46 años	

G \_ P \_ C \_ A \_ E \_

Paridad	
Primigesta	
Secundigesta	
Multigesta	

Peso pregestacional ó primer trimestre \_\_\_\_\_ Talla materna \_\_\_\_\_

IMC \_\_\_\_\_

IMC	
Bajo peso (< 18)	
Peso normal (18.0-25.9)	
Sobrepeso (26-29.9)	
Obesidad 1 (30-35.9)	
Obesidad 2 (36-39.9)	
Obesidad 3 (+ 40)	

#### ESCOLARIDAD.

Primaria	
Secundaria	
Preparatorio ó bachillerato	
Profesionista	
Postgrado	

#### ESTADO CIVIL.

Soltera	
Casada	
Unión libre	

**NIVEL SOCIOECONÓMICO.**

Bajo	
Medio	
Alto	

**FACTORES DE RIESGO PARA COVID.****Enfermedades preexistentes.**

Diabetes pregestacional	
HASC	
Hipotiroidismo	
Hipertiroidismo	
Cardiopatía	
Anemia	
Leucemia	
Cáncer (especificar el tipo)	
LES	
SAAF	
Sobrepeso	
Obesidad ( especificar el grado)	

**Complicaciones durante el embarazo.**

Diabetes gestacional	
Hipertensión gestacional	
Preeclampsia leve Preeclampsia severa	
Eclampsia	
Síndrome de Hellp	
RCIU	
Parto pretérmino	
Hipotiroidismo	
Hipertiroidismo	

**VACUNACIÓN**

SI \_\_\_ NO \_\_\_

Semanas de gestación al aplicarse la vacuna \_\_\_\_\_

Trimestre de la gestación.	
Pregestacional	
Primer trimestre	
Segundo trimestre	
Tercer trimestre	

**Marca farmacéutica de la vacuna.**

Tipo de vacunas	Dosis que amerita	Seleccionar la que se aplicó	Se completó esquema en tipo y forma.
Pfizer BioNtech (ARNm),	<b>2</b>		
Moderna,	<b>2</b>		
Astrazeneca	<b>2</b>		
Janssen de Johnson y Johnson (Vector de adenovirus)	<b>1</b>		
Sputnik V (Vector Adenovirus)	<b>2</b>		

Se completó esquema si \_\_\_ no \_\_\_

**CAMBIOS MORFOLÓGICOS PLACENTARIOS.**

<b>Característica morfológica.</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente.</b>
Malperfusión vascular materna		
Malperfusión vascular fetal		
Infiltrado inflamatorio		
Villitis		
Depósitos fibrina		
Inflamación intervillosa		
Zonas de infarto		
Corioamnionitis		
Funisitis		
Corioangiosis		
Cambios vasculares decidual		
Cambios isquémicos inesp.		

**RESULTADOS PERINATALES.**

<b>Resultados perinatales</b>	
Peso recién nacido	
Talla recién nacido	
Apgar 1 min	
Apgar 5 min	
Ventilación presión positiva	
Reanimación cardiopulmonar	
Ingreso a UCIN/UTIN	
SDR	
Enterocolitis necrotizante	
Hemorragia intraventricular	
Hiperbilirrubinemia	
Hipoglicemia	
Ph de cordón	
Muerte	

**COVID 19 durante la gestación**

Trimestre de infección    Primero\_\_\_\_\_ Segundo\_\_\_\_\_ Tercero\_\_\_\_\_

Severidad de infección    Leve\_\_\_\_\_ Moderada\_\_\_\_\_ Severa\_\_\_\_\_

**ANEXO 5. Cambios  
histopatológicos**

<b>Autores</b>	<b>Hallazgos histopatológicos</b>
<b>N. Algarroba G., et al.</b>	Vellosidades coriónicas con edema focal, área de vasculopatía decidual en superficie materna placentaria
<b>Fachetti F., et al.</b>	Activación inflamatoria con hiperplasia de células de Hofbauer
<b>Farraiolo A., et al.</b>	Hemorragia e inflamación intervellosa, depósitos de fibrina
<b>Hecht J. L., et al.</b>	Malperfusión vascular materna
<b>Hsu A. L., et al.</b>	Malperfusión vascular materna
<b>Kirtsman M., et al.</b>	Infiltrado inflamatorio crónico intervellosa, Infarto y fragmentación nuclear del sincitiotrofoblasto
<b>Menter T., et al.</b>	Malperfusión vascular materna
<b>Mongula JE., et al.</b>	Inflamación intervellosa , depósitos de fibrina perivellosos
<b>Richtmann R., et al.</b>	Vellositis, depósitos de fibrina perivellosos
<b>Sisman J., et al.</b>	Vellositis, depósitos de fibrina perivellosos
<b>Taglauer E., et al.</b>	Vellositis, depósitos de fibrina perivellosos
<b>Vivanti A., et al.</b>	Inflamación intervellosa aguda y crónica
<b>Zhang P., et al.</b>	Inflamación intervellosa , depósitos de fibrina perivellosos



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3606.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS 17 CT 09 010 024  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 026 2016121

FECHA Jueves, 08 de diciembre de 2022

**Dra. Perla Esther Zaragoza Vargas**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características histopatológicas de la placenta en pacientes que cursaron con COVID-19 con y sin esquema de vacunación.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3606-051

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Oscar Moreno Alvarez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Impreso

**IMSS**

SEGURIDAD SOCIAL