



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN PLACENTA DE
PACIENTES CON COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL
SILVA”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DRA. KAREN VERÓNICA AVILÉS GARCÍA

ASESORES:

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRÁN URIBE

DRA. CONNE LIZBETH GONZÁLEZ GARCÍA

MORELIA, MICHOACÁN, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**DR. ABRAHAM FLORES VARGAS
DIRECTOR**

**DR. OMAR SALMERÓN COVARRUVIAS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. JESUS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
PROFESOR TITULAR DE ANATOMIA PATOLOGICA DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM
ASESOR CLÍNICO**

**DRA. CONNE LIZBETH GONZÁLEZ GARCÍA
ASESOR METODOLÓGICO**

**DRA. KAREN VERÓNICA AVILÉS GARCÍA
MÉDICO RESIDENTE SUSTENTANTE**

DEDICATORIA

A Dios, mis abuelos (Esthela y Héctor); padres (Verónica y Alfredo); hermana (Brenda); sobrina (Danna), familiares y amigos por haberme forjado a ser la persona que soy. Todos mis logros los debo a ustedes, en especial éste; me han llevado de la mano en cada etapa de mi vida, siempre motivándome para alcanzar mis sueños.

Al maestro Jesús Ángel Villagrán Uribe por su apoyo y enseñanza.

A mi Asesora de tesis, Dra. Conne Lizbeth González García, por su apoyo y enseñanza durante todo el proceso del desarrollo de esta tesis.

A mis maestras y químicos del Laboratorio de Anatomía Patológica.

Gracias por su cariño y apoyo incondicional ...

RESUMEN

El SARS-CoV-2 ha cobrado la vida de miles de madres y sus productos. Las alteraciones en las placentas y en los productos de las madres infectadas continúan siendo un tema de investigación. Se han realizado diversos estudios sobre los cambios histopatológicos que se presentan en placentas de madres infectadas durante la gestación, concluyendo en la mayoría de los casos con los siguientes hallazgos: Corioamnionitis, amnioitis aguda, hialinización inter y perivellosa, nodos sincitiales, zonas de calcificación e infartos, fibrina inter y perivellosa, hemorragia, trombos intervellosos; todos relacionados con alteraciones en la inadecuada perfusión materna y fetal.

Objetivo: Describir los cambios histopatológicos de las placentas (laminillas, bloques y reportes histopatológicos) de pacientes COVID-19, atendidas en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" en la ciudad de Morelia, Michoacán.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico de las placentas de pacientes con diagnóstico de COVID-19, hospitalizadas del 31 de diciembre del año 2020 al 31 de mayo de 2023. Se obtuvo estadística descriptiva con empleo de medidas de tendencia central: media, moda, mediana, rango para variables cuantitativas, proporciones y porcentajes para variables cualitativas que permitieron realizar tablas y gráficos. Los datos obtenidos se recolectaron en una hoja de datos y se procesaron en el paquete estadístico SPSS23.

Resultados: Se analizaron veintidós placentas, de las cuales se obtuvieron bloques de parafina y cortes histológicos; se tiñeron con hematoxilina-eosina y tinciones especiales de las placentas de las mujeres infectadas por COVID-19 con una edad promedio de veintidós años. Dentro del estudio, una de las pacientes cursó con embarazo gemelar (monocorial monoamniótico). Dos pacientes contaban con dieciséis años de edad y concluyeron la gestación en aborto tardío; una de ellas requirió histerectomía total indicada por infección intrauterina. Una segunda histerectomía se realizó en paciente de veintinueve años con diabetes gestacional. Entre las pacientes una de 24 años concluyó el embarazo en óbito de 8 SDG. Dos pacientes cursaban con obesidad grado II y posteriormente evolucionaron a diabetes gestacional. Dentro del grupo de estudio, una paciente de 18 años evolucionó con cuadro de anemia (normocítica-normocronica), presento complicaciones y agravamiento del cuadro infeccioso, teniendo un desenlace tórpido llegando al fallecimiento y el 60% de las pacientes cursaron con un cuadro leve sin presencia de complicaciones.

Conclusión: Las características clínicas y la gravedad de la infección por COVID-19 fueron similares a las reportadas a nivel global. Desde el punto de vista histológico, resaltan las alteraciones asociadas con defectos en la perfusión materna, como la presencia de hialinización perivelloso, fibrina interperivelloso, nódulos sincitiales, zonas de calcificación, hemorragia e infartos, así como amnioitis y corioamnioitis aguda. En contraste con lo publicado en la literatura mundial, este estudio identificó que seis especímenes de tejido placentario presentaban edema, hemorragia y cambios mixoides en el cordón umbilical.

PALABRAS CLAVE: Cambios histopatológicos, SARS-COV-2, COVID-19, pandemia, placenta, peso placentario, edad gestacional.

ABREVIATURAS

- ACE-2 Enzima convertidora de angiotensina 2.
- ARN Ácido ribonucleico.
- COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019.
- CD 68 Proteína asociada a lisosomas (marcador macrófagos).
- Cm. Centímetros.
- DE Desviación estándar.
- DGE Dirección General de Epidemiología.
- DM 1 Diabetes Mellitus Tipo 1.
- DM 2 Diabetes Mellitus Tipo 2.
- Fig. Figura.
- FISH Hibridación fluorescente in situ.
- Gen S Gen de la proteína de la espícula viral.
- Gr. Gramos.
- H/E Hematoxilina-Eosina.
- HGDMS Hospital General "Dr. Miguel Silva".
- OMS Organización Mundial De La Salud.
- RNV Recién Nacidos Vivos.
- RMM Razón Mortalidad Materna.
- RPM Ruptura Prematura De Membranas.
- RT-PCR Proteína C Reactiva de transcripción inversa.
- SARS COV-2 Síndrome respiratorio agudo severo Tipo 2.
- SDG Semanas de Gestación.
- SE Semana Epidemiológica.
- SÍNDROME HELLP Hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y Trombocitopenia.
- SINAVE Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- SISVER Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria.
- ST Sincitiotrofoblasto.
- TMPRSS2 Enzima convertidora de angiotensina 2 de la proteasa de serina.

- TORCH Toxoplasmosis Rubeola Citomegalovirus Herpes Simple VIH.
- UCI Unidad de Cuidados Intensivos.

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1 Comorbilidades de las pacientes COVID-19 según su frecuencia.

RELACIÓN DE FIGURAS

- FIGURA 1. Edad gestacional promedio, según paridad.
- FIGURA 2. Edad en años promedio, según paridad.
- FIGURA 3. Trimestre de gestación.
- FIGURA 4. Relación SARS COV-2 y trimestre del embarazo.
- FIGURA 5. Estado de vacunación y farmacéutica empleada.
- FIGURA 6. Severidad Clínica.
- FIGURA 7. Uso de soporte ventilatorio.
- FIGURA 8. Numero de placentas por trimestre del embarazo.
- FIGURA 9. Integridad de la placenta.
- FIGURA 10. Presencia o ausencia de calcificaciones macroscópicas.
- FIGURA 11. Número de cotiledones.
- FIGURA 12. Integridad de las membranas amnióticas.
- FIGURA 13. Inserción del cordón umbilical.
- FIGURA 14. Dimensiones del cordón umbilical.
- FIGURA 15. Maduración de las vellosidades coriónicas.

-
- FIGURA 16. Corioamnionitis aguda.
- FIGURA 17. Amnioitis aguda.
- FIGURA 18. Deciduoamnioitis aguda.
- FIGURA 19. Fibrina inter- perivellosa.
- FIGURA 20. Funisitis.
- FIGURA 21. Hipoplasia de vellosidades coriales.
- FIGURA 22. Nodos sincitiales.
- FIGURA 23. Microcalcificaciones.
- FIGURA 24. Zonas de infarto.
- FIGURA 25. Hialinización perivellosa.
- FIGURA 26. Cambios histológicos planetarios en pacientes con cuadro clínico leve.
- FIGURA 27. Cambios histológicos planetarios en pacientes con cuadro clínico moderado.
- FIGURA 28. Cambios histológicos planetarios en pacientes con cuadro clínico severo.

RELACIÓN DE IMÁGENES

IMAGEN 1. Piezas macroscópicas de placentas y fetos

IMAGEN 2. Pieza macroscópica de placenta con zonas focales de hemorragia

IMAGEN 3. Maduración de vellosidades coriales

IMAGEN 4. Corioamniotitis aguda

IMAGEN 5. Deciduaamnionitis aguda

IMAGEN 6. Vellosidades coriales- fibrina interperivellosa

IMAGEN 7. Funisitis

IMAGEN 8. Hipoplasia de vellosidades coriales.

IMAGEN 9. Vellosidades coriales y nodos sincitiales.

IMAGEN 10. Hemorragia intraparenquimatosa.

IMAGEN 11. Calcificaciones.

IMAGEN 12. Zona de infarto placentario.

IMAGEN 13. Hialinización interperivellosa.

IMAGEN 14. Hematoma retroplacentario y zona de infarto.

IMAGEN 15. Edema y cambios mixoides del cordón umbilical.

IMAGEN 16. Tinción de tricrómico de Masson y rojo sirio.

ÍNDICE

RESUMEN DEL PROYECTO	3
MARCO TEÓRICO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
DISEÑO DEL ESTUDIO	22
POBLACIÓN	22
MUESTRA	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
DEFINICIÓN DE VARIABLES	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
ASPECTOS ÉTICOS	40
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	70
CONCLUSIONES	73
RECOMENDACIONES	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
ANEXOS	78

INTRODUCCIÓN

En el Hospital General "Dr. Miguel Silva" de la ciudad de Morelia, Michoacán, desde el inicio de la pandemia hasta la actualidad, se encuentran reportadas en el área de estadística 72 mujeres embarazadas y confirmadas con COVID-19 por Proteína C reactiva (PCR), a quienes se les brindó atención obstétrica. De estas mismas se desconoce el total de placentas que pudieron ser infectadas por el virus. Sin embargo, a nivel mundial se desestima la frecuencia con la que este virus ha llegado a infectar a mujeres gestantes y sus placentas. Datos epidemiológicos refieren que la enfermedad por COVID-19 es la primera causa de muerte materna y perinatal en el mundo.

Las investigaciones sobre las alteraciones en las placentas y los productos de las madres infectadas continúan en curso. El diagnóstico de COVID-19 se basa en la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR). En estudios y reportes de casos publicados a nivel mundial sobre los cambios histopatológicos en placentas de madres infectadas por COVID-19, se destacan la hialinización inter y perivillosa, zonas de infarto, amnioitis aguda, nódulos sincitiales, microcalcificaciones y la corioamnioitis aguda.

Es crucial entender los cambios histopatológicos que ocurren en las placentas infectadas por COVID-19. Este conocimiento es fundamental para estandarizar estudios y protocolos, con el fin de desarrollar tratamientos futuros y abordar el binomio madre-hijo de manera efectiva, previniendo complicaciones a largo plazo y reduciendo las posibles secuelas en el feto debido a la deficiente perfusión placentaria. Un manejo adecuado del embarazo es esencial para prevenir la alta tasa de mortalidad materno-fetal. Además, esta información será crucial y valorable para futuras investigaciones.

MARCO TEÓRICO

El SARS-COV-2 es el séptimo coronavirus de la familia Coronaviridae, con capacidad de infectar las células humanas a través del receptor de membrana Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE-2) y de la Proteasa Transmembrana de Serina 2 (TMPRSS2) (1, 2).

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo 2 (SARS-CoV-2) (3).

EPIDEMIOLOGÍA DEL COVID-19 EN EL MUNDO

Al 3 de agosto de 2021 el reporte epidemiológico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), informó un total de 198 234 951 casos en 236 países, territorios y áreas. La distribución por regiones fue: América (31.2%), Europa (26.3%), Asia Sudoriental (20.4%), Mediterráneo Oriental (10.3%), África (4. 5%) y Pacífico Occidental (7.3%). La tasa de letalidad global es del 2.1%. (1)

EPIDEMIOLOGÍA DEL COVID-19 EN MÉXICO

Al 1 de agosto de 2021, con información del Sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica, (SINAVE) a través del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER), se reportaron 2 854 922 casos confirmados de COVID-19. Las defunciones registradas fueron de 241 034 personas, con una letalidad de 8.44%. (2)

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MUJERES EMBARAZADAS Y PUÉRPERAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN MÉXICO

Las mujeres embarazadas y puérperas son un grupo de la población que han presentado la enfermedad COVID-19 y sus consecuencias; muchas de ellas han cursado la enfermedad con cuadros relativamente leves y otro porcentaje menor, se han complicado causando incluso muertes maternas. Dentro de las estrategias realizadas para la reducción de la muerte materna por COVID-19, México implementó desde mayo del 2021 la vacunación contra SARS-COV-2 a las mujeres embarazadas mayores de 18 años y con más de 9 semanas de gestación. Dentro del SINAVE, se cuenta con el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Respiratorias Virales (SISVER) y el Sistema de notificación Inmediata de la Muerte Materna, que permite conocer las defunciones maternas y sus causas, de manera oportuna. Desde el inicio de la pandemia hasta el 2 de agosto del 2021, se ha empatado información de ambos sistemas de vigilancia epidemiológica,

teniendo un total de 73 785 mujeres embarazadas y en puerperio estudiadas bajo sospecha de COVID-19. En México, 20 329 pacientes (27.6%) han dado resultado positivo al virus SARS-COV-2. En este grupo se registraron 389 defunciones maternas por COVID-19, lo que significa una letalidad del 1.91%. Las entidades federativas con más casos confirmados en este grupo de población son: Ciudad de México (4 412), Nuevo León (1 262), Guanajuato (1 235), Jalisco (990), Estado de México (983), y Tabasco (792). Del 1 de enero al 1 de agosto del 2021 se han estudiado 42 522 mujeres en el embarazo y puerperio, de las cuales se tienen 9 799 casos positivos COVID-19 y de ellas, 184 defunciones, teniéndose una letalidad de 1.87 % y una razón de mortalidad materna (RMM) asociada a COVID-19 de 16.4 x 100 000 RNV, desde la semana epidemiológica (SE) número 27 del 2021 (a partir del 4 de julio) se observó un incremento de muertes maternas del 22.4% en relación al número de defunciones por COVID-19, lo que impacta en un incremento de la RMM de 7.1% que pasó de 15.3 x 100 000 RNV en la SE 26, a 16.4 x 100 000 RNV en la SE 30, colocando a las muertes maternas por COVID-19 como la primera causa de mortalidad materna en México, concentrando el 35.1% del total de las muertes maternas ocurridas en el 2021 (2,3,4,5,6,7).

Al 05 de abril de 2023 en Michoacán se contabilizaron 220 040 casos confirmados de COVID-19, 8 780 defunciones y un estimado de 210 557 pacientes recuperados (8).

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS PUÉRPERAS EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

De mayo de 2020 al 17 de marzo de 2022, un total de 72 mujeres embarazadas fueron registradas en el sistema epidemiológico del Hospital General "Dr. Miguel Silva". De estas mujeres, se remitieron a estudio histopatológico 22 placentas de mujeres puérperas. Estas placentas fueron remitidas al departamento de anatomía patológica con la correspondiente solicitud realizada por el médico tratante (9).

MORFOLOGÍA Y DESARROLLO NORMAL DE LA PLACENTA

El término "placenta" proviene del latín, que se traduce como "pastel plano". Este órgano desempeña un papel crucial en el desarrollo de un embarazo normo evolutivo y en la creación de un ambiente propicio materno y fetal. Se encuentra conformada por un conjunto de estructuras especializadas que facilitan el suministro de oxígeno, nutrientes y protección al producto durante todo el periodo gestacional. Además, realiza funciones excretoras y endocrinas en el proceso de gestación. (10)

El desarrollo de la placenta comienza por la cavitación de una estructura conocida como mórula, la cual se desarrolla a partir de repetidas divisiones mitóticas. Está constituida por un grupo celular compactado, para posteriormente convertirse en blastocisto. En esta etapa se encuentra conformada por una sola capa de células en la porción externa del blastocisto, denominada trofotodermo, siendo éste el precursor del trofoblasto. Las células que se encuentran en la porción central del blastocisto son las que darán lugar a las estructuras embrionarias. Las células del trofotodermo poseen uniones intercelulares que son necesarias para el almacenamiento de líquido dentro de la cavidad. Una vez formado, el trofotodermo permite el desplazamiento del blastocisto dentro del revestimiento endometrial por estimulación hormonal, principalmente por estrógenos y progesterona. (11)

Alrededor del día 9 de la fecundación, el trofoblasto implantado desarrolla estructuras internas con adhesión celular que progresan para formar lagunas; éstas se expanden y se unen para formar los primeros espacios inter vellosos. Este fenómeno representa el comienzo de la circulación uteroplacentaria. Las vellosidades primarias, que se encuentran dentro de lagunas llenas de sangre, penetran en el mesénquima extraembrionario, formando proyecciones vellosas del trofoblasto y dan lugar a las vellosidades secundarias. El mesénquima extraembrionario dentro de cada vellosidad secundaria, da lugar a la sangre vellosa y una red vascularizada para que se lleve a cabo el desarrollo de las vellosidades terciarias, al final de la tercera semana de gestación. (11)

Conforme ocurre el desarrollo placentario, el sincitiotrofoblasto disminuye su espesor y el citotrofoblasto se dilata. El diámetro de las vellosidades reduce su tamaño, los capilares fetales se presentan en mayor número y se distribuyen en la superficie de las vellosidades terciarias. Estos cambios propician una barrera para la difusión materno fetal. (11)

DESARROLLO DE LAS MEMBRANAS FETALES

La decidua es el sitio donde ocurre la implantación. La porción subyacente al blastocisto se denomina decidua basal; El crecimiento del embrión y de la placenta propicia que ésta sobresalga hacia la cavidad uterina y a este espacio virtual se le denomina decidua cápsular; la decidua restante que se encuentra en contacto con el blastocisto es llamada decidua parietal o vera. Finalmente, estas se fusionan alrededor en la semana 15 a 20 de gestación. (11,12)

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y DESARROLLO DEL CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical se desarrolla a partir de estructuras del embrión primario a través del anillo umbilical y el mesodermo. Estos primeros componentes embriológicos están conectados por un puente mesenquimatoso que contiene las arterias alantoideas, que surgen de las arterias ilíacas internas, y este se conecta con la vejiga. Un segundo puente mesenquimatoso contiene el conducto vitelino, el cual se conecta con el asa intestinal primitiva y con el saco vitelino. La cavidad amniótica conforme se desarrolla, reúne a estas estructuras y conductos hasta integrar el cordón umbilical revestido de amnios. La vena umbilical involuciona al segundo mes de la gestación, así como el conducto alantoideo y el onfalomesentérico. (10,11,12)

Vasos y Arterias umbilicales: Posee dos arterias umbilicales, con paredes musculares de doble capa, conformadas por haces de tejido contráctil elástico; la capa elástica se encuentra ausente. La única vena umbilical posee una pared muscular delgada y contiene una capa elástica sub íntima. (10,11,12)

Amnios: Es la capa interna de la cavidad amniótica y está conformado por una capa de células endoteliales que pueden ser escamosas en edad gestacional avanzada o cúbicas planas. Subyacente a éste se encuentra una membrana basal de tejido conjuntivo. (10,11)

El Magma Reticulare: Se encuentra entre el corion y amnios conformado por dos grupos celulares: fibroblastos y células estrelladas, las cuales se encuentran de manera difusa y su función es proveer nutrición al amnios. (11,12)

Válvulas de Hoboken: Se ubican en la pared vascular. Están compuestas por fibras longitudinales, oblicuas y circulares, que conforman la elástica media. (11.12)

La totalidad del cordón se encuentra revestido por epitelio escamoso y por la gelatina de Wharton, esta última compuesta por tejido conjuntivo laxo rico en ácido hialurónico y células mesenquimatosas. (10,11,12)

HISTOLOGÍA DE LAS VELLOSIDADES

Las vellosidades primarias, secundarias y terciarias conforman los lóbulos placentarios y se insertan en la placa basal. Están compuestas por capilares, células de Hofbauer y fibroblastos rodeadas de capas de trofoblasto interna y sincitiotrofoblasto externa. (11,12)

HISTOLOGÍA DE LA DECIDUA

Está conformada por una sola capa compacta de células estromales alargadas y poligonales, provenientes del estroma y glándulas endometriales. (11,12)

TRANSMISIÓN SAR COV-2 (COVID-19) Y EMBARAZO

El COVID 19 se ha colocado durante la época de pandemia, como la primera causa de mortalidad materna en México, de acuerdo a la base de datos preliminares al 18 de octubre del 2020 de la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud. (13)

La OMS identificó a las mujeres gestantes y a los fetos infectados por SARS-COV-2 como un grupo vulnerable, esto debido a variaciones inmunológicas y fisiológicas que los hacen susceptibles a cursar con cuadros graves de COVID -19, aumentando el riesgo de muerte materna y fetal, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, estados hipertensivos graves como el Síndrome de hemólisis- Elevación de enzimas hepáticas , Plaquetopenia, Preeclampsia (Síndrome de HELLP) y en el producto; restricción del crecimiento y desarrollo intrauterino. Estas mujeres en ocasiones llegan a requerir tratamientos invasivos en unidades de cuidados intensivos. (14,15)

Dentro de los factores de riesgo maternos que propician a desencadenar un embarazo pretérmino y complicaciones durante el curso de la enfermedad se encuentran: gestantes con Índice de masa corporal (IMC) >24.9, enfermedades concomitantes como: (asma bronquial, estados anémicos, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) y la edad materna avanzada). (14,15)

El 75% de las gestantes cursan asintomática o con cuadros leves por la infección COVID-19, caracterizados principalmente por fiebre, tos y cefalea. Sin embargo, cuando llegan a presentar cuadros graves de la enfermedad se clasifica en categorías de leve, moderada y grave. (16,17)

Durante el evento obstétrico las pacientes infectadas pueden manifestar fiebre, ruptura prematura de membranas (RPM) y desprendimiento placentario. Esto secundario a la infección por COVID-19, el uso de anestesia epidural y la administración de prostaglandinas. (18,19)

La transmisión vertical del SARS-COV-2 de la madre al feto ha sido tema de debate en numerosos artículos publicados. La mayoría de estos estudios concluyen que esta forma de contagio se produce en una minoría de los casos, representando solo entre el 1% y el 3.5% de los casos, y suele observarse con mayor incidencia durante el tercer trimestre del embarazo. (20)

Las tasas de contagio intrauterino reportadas son similares a las de otros patógenos que causan infecciones congénitas y generalmente se encuentran asociadas con enfermedades concomitantes maternas graves como: Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, Hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática y enfermedades pulmonares. (21, 22)

El medio de transmisión del SARS-COV-2 al órgano placentario es por medio del sincitiotrofoblasto (ST), ya que éste se encuentra circundante en la superficie placentaria y ocurre a través de receptores situados en el sincitiotrofoblasto veloso o rupturas en el trofoblasto veloso que recubren al estroma veloso, lo que permite la entrada y la replicación del virus, infectando a las células del estroma, principalmente las células de Hofbauer y de esta forma, produciendo la transmisión vertical. (23, 24, 25, 26)

Otras de las teorías de transmisión de COVID-19 descritas en bibliografías publicadas, es la posibilidad que por medio de la circulación materna infectando los linfocitos T se transmita el virus a vasos placentario y que el virus se inocule y se replicación en el sincitiotrofoblasto extravelloso. (26)

Una prueba sólida y contundente de la infección placentaria requiere de la localización viral dentro del tejido placentario, con expresión placentaria de la proteína ACE2 o TMPRSS2. Esto se puede demostrar por medio de pruebas moleculares o de inmunohistoquímica. (26)

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS DE PLACENTAS COVID

Al principio de la pandemia, la fisiopatología de la enfermedad, la posible vía de transmisión intrauterina y las alteraciones morfológicas e histológicas de las placentas de mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 eran desconocidas. Hasta la fecha, se ha determinado que debido a la alteración en la perfusión placentaria, aumenta la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, lo que puede tener efectos nocivos en la madre y el feto. (26)

Los cambios y características histopatológicas de las placentas infectadas con COVID-19 en estudios y artículos publicados se citan en las siguientes líneas:

Schwartz y colaboradores: Realizaron un análisis retrospectivo de casos, en el cual participaron 19 especialistas perinatales los cuales analizaron las placentas de 6 recién nacidos vivos y 5 casos de mortinatos infectados por las madres mediante la transmisión transplacentaria, identificando el virus en las células del sincitiotrofoblasto de la placenta, mediante estudios moleculares y de inmunohistoquímica. (26)

Los hallazgos histológicos reportados fueron: Inflamación inter vellosa histiocítica crónica y necrosis del sincitiotrofoblasto en las 11 placentas analizadas. (26)

Fatih. T.A. y colaboradores: Elaboraron un estudio de placentas en la población de Turquía donde incluyeron 10 placentas positivas para covid-19 y un grupo control de 10 placentas con prueba negativa. En el grupo de pacientes positivas observaron aumento de nodos sincitiales, depósito de fibrina peri vellosa, necrosis fibrinoide y neutrofilia, así como niveles altos de expresión de Interleucina 6. (27)

En otro estudio retrospectivo de 7 placentas de madres con infección activa por SARS-COV-2 e infección placentaria diagnosticada por hibridación in situ de ARN (Ácido ribonucleico), una de ellas con producto de embarazo gemelar, observaron inter vellositis histiocítica, depósito de fibrina perivellosa y necrosis trofoblástica. Tres casos presentaron características de inadecuada perfusión vascular fetal. Dentro de la evaluación histopatológica incluyeron el marcador de inmunohistoquímica CD68, el cual se expresa en macrófagos, el cual fue positivo en histiocitos inter vellosos. (28)

La Academia de Patología de Canadá y Estados Unidos realizó un estudio que incluyó un número significativo de placentas analizadas, las cuales fueron 198, obtenidas de mujeres embarazadas positivas para SARS-COV-2. El estudio histopatológico se realizó de acuerdo con las recomendaciones del Consenso de Ámsterdam para el muestreo de placenta y declaraciones de informes. (29)

La infección por SARS-COV-2 se investigó en tejidos placentarios mediante inmunohistoquímica, y los casos positivos se confirmaron aún más mediante hibridación in situ. 33 placentas fueron positivas para SARS-COV-2 por inmunohistoquímica, hibridación in situ y (RT-PCR). (29)

En el mismo estudio, 9 placentas presentaron características histológicas: necrosis del trofoblasto veloso, colapso del espacio inter veloso, cantidades variables de infiltrado inflamatorio inter veloso mixto y depósito fibrinoide peri veloso. 5 casos resultaron en muerte fetal intrauterina. Las 184 placentas restantes no mostraron lesiones o cambios histológicos. Los investigadores concluyeron que el daño trofoblástico difuso y el grado de afectación del tejido veloso coriónico, se asocian con la muerte fetal relacionada con la enfermedad COVID-19. (29)

Levitan y colaboradores: Integran un grupo de especialistas en patología realizaron un estudio de 65 placentas de madres infectadas con SARS COV -2. El objetivo fue determinar si la infección materna por SARS-COV-2 estaba asociada con cambios histológicos placentarios. Entre los hallazgos patológicos del estudio se describe: Déficit en la perfusión vascular materna y fetal, lesiones inflamatorias crónicas, infección del líquido amniótico, fibrina perivellosa aumentada, trombos intervillosos, acentuada fibrina subcoriónica, macrófagos cargados de meconio dentro de las membranas fetales y corangiosis. Las 65 placentas resultaron negativas al estudio de inmunohistoquímica para la detección de la proteína nucleocápside viral. (30)

Smithgall y colaboradores: Realizaron un estudio comparativo en un hospital de Nueva York con pacientes infectadas con COVID-19 y pacientes negativas a dicho virus. Utilizaron la hibridación in situ para la proteína de la espícula viral (gen S) que codifica la proteína pico, y la inmunohistoquímica con el anticuerpo monoclonal pico de SARS-COV-2 1A9 para la evaluación placentaria. Estudiaron los cambios histopatológicos de acuerdo al Consenso de Ámsterdam, de 51 placentas de pacientes infectadas en el tercer trimestre del embarazo y 25 placentas de mujeres no infectadas en el tercer trimestre del embarazo, las placentas

infectadas presentaron una inadecuada perfusión vascular materno-fetal, aglutinación de las vellosidades ($P = 0,003$) y trombos subcoriónicos ($P = 0,026$). No se identificó el virus por medio de inmunohistoquímica o hibridación in situ y concluyeron que las placentas del tercer trimestre de mujeres positivas para SARS-COV-2 tenían más probabilidades de presentar alteraciones en la perfusión vascular materno-fetal. (31)

Las embarazadas afectadas por la infección por COVID-19 fueron divididas en 3 grupos:

Grupo 1: Placentas infectadas con recién nacidos infectados (transmisión vertical)

Grupo 2: Placentas no infectadas de madres con infección reciente (< 14 días)

Grupo 3: Placentas no infectadas de madres con infección por COVID-19 (< 14 días) (31)

Las categorías de definición de infección placentaria por SARS-COV-2 son:

Definitivo: Evidencia de replicación activa del virus con ubicación en el tejido placentario.

Probable: Evidencia de ARN viral o proteína localizada en la placenta.

Posible: Evidencia de ARN viral en homogeneizados placentarios o partículas similares a virus por microscopía electrónica en tejidos placentarios

Improbable: No hay evidencia de ninguno de los anteriores

Sin pruebas: Pruebas no realizadas, pero con síntomas sugestivos de infección (31, 32)

PROBLEMA

La placenta humana es un órgano fundamental para contribuir con la gestación y llevar a cabo un embarazo normal y evolutivo; actuando como barrera protectora y desempeñando roles vitales en la nutrición y el desarrollo del feto, actúa como: barrera protectora y realiza funciones endocrinas, transporte nutricional y regularización del metabolismo. Cualquier alteración en su funcionamiento debido a factores externos, puede poner en riesgo la vida del binomio.

El COVID-19 es un virus que llegó para quedarse, por lo que es necesario estudiarlo minuciosamente para comprenderlo y tratarlo oportunamente; durante el embarazo las mujeres experimentan cambios inmunológicos y fisiológicos que las hacen susceptibles a presentar complicaciones durante y post la infección por SARS-COV-2.

Los cambios histopatológicos en las placentas de mujeres embarazadas portadoras de SARS-COV-2 muestran evidencia de compromiso en el ecosistema placentario y por ende

en el feto, por lo que es necesario identificarlas oportunamente, ofertar el tratamiento adecuado y prevenir de manera asertiva las complicaciones que se pudieran presentar en el binomio.

Dada la naturaleza variable del COVID-19 en su gravedad, es crucial contar con herramientas que permitan evaluar la complejidad del daño en la placenta de la mujer infectada. Por lo que es necesario identificar, describir y documentar dichos cambios para crear un registro y sea de utilidad a otros investigadores. Esto permitirá comparar y recopilar evidencia a nivel nacional y mundial sobre la enfermedad y sus efectos en la placenta.

Debido al conocimiento limitado y la poca experiencia encontrada en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” como en otros muchos hospitales a nivel nacional y mundial, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los cambios histopatológicos que presenta la placenta, de pacientes con COVID-19 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud: El COVID-19 es una enfermedad causada por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-COV-2), ha resultado en numerosas muertes del binomio (madre hijo). En nuestro país existen escasos estudios de las placentas de mujeres con esta infección. Al 05 de abril de 2023 en Michoacán se han contabilizado 220 040 casos confirmados de COVID-19; 8 780 defunciones y un estimado de 210 557 pacientes recuperados. En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” desde el inicio de la pandemia hasta la fecha, se encuentran reportadas en el área de estadística 72 mujeres confirmadas con COVID-19 por PCR, a quienes se les propició atención obstétrica. De estas mismas se desconoce el total de placentas que pudieron ser infectadas por el virus, sin embargo, en el contexto mundial se sabe que este virus ha infectado a miles de mujeres y sus placentas convirtiéndose la enfermedad por COVID-19 en la primera causa de muerte materna y perinatal en el mundo.

Trascendencia: Esta revisión mediante estudio histopatológico, analizó de manera macroscópica y microscópica las placentas (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) de las mujeres con diagnóstico de COVID-19, dando a conocer sus características morfológicas que permitieron dar un panorama de los cambios que pueden

alterar la fisiología del binomio, que van desde alteraciones neurológicas en el producto, el óbito o bien la muerte materna.

Vulnerabilidad: Las conclusiones del estudio histopatológico, brindarán orientación al obstetra para la toma de acciones oportunas; al médico internista pautas para el control eventos trombóticos o alteraciones cardiovasculares y los neuropediatras mediante la evaluación y prevención de posibles secuelas en el neurodesarrollo.

Contribución: Es fundamental comprender los cambios histopatológicos en las placentas afectadas por COVID-19 con el fin de estandarizar estos hallazgos, lo que permitirá informar sobre futuros tratamientos y protocolos de manejo para el binomio madre-hijo. Además, este conocimiento servirá como base para investigaciones futuras.

Factibilidad y viabilidad: Este proyecto fue factible debido a que se cuenta con las placentas (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) de dichas mujeres, además de la infraestructura y personal calificado para analizar las placentas. De manera rutinaria se realizan estudios histopatológicos en placentas, por lo que no generó una carga adicional de trabajo para el Departamento de Anatomía Patológica o un costo extra para la institución o la paciente.

HIPÓTESIS: No aplica.

OBJETIVO GENERAL: Describir los cambios histopatológicos de las placentas (laminillas, bloques y reportes histopatológicos) de pacientes COVID-19 atendidas en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" del 31 de diciembre de 2020 al 31 de mayo 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Analizar las características clínicas y sociodemográficas de las embarazadas con SARS-COV-2 atendidas en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".
- 2.- Describir, los cambios macroscópicos y microscópicos de las placentas (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) de pacientes con SARS-COV-2 atendidas en el Hospital General "Dr. Miguel Silva"
- 3.- Describir los cambios histológicos en relación con el estadio clínico de COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Estadística descriptiva para variables cuantitativas: 1) medidas de tendencia central (media, mediana y moda); 2) medidas de dispersión (rango, desviación estándar, coeficiente de variación); 3) variables cualitativas frecuencias y porcentajes. La información se presenta en gráficas y tablas, utilizando el paquete estadístico de SPSS en su versión 23.

Las placentas fueron fijadas en formaldehído al 10% y colocadas en un recipiente sellado. Se aplicó cloro en la superficie externa del recipiente para prevenir la propagación del virus COVID-19 antes de enviarlas al departamento de Anatomía Patológica para su estudio histopatológico. Durante un período de fijación de 72 horas, se realizó un examen macroscópico de cada tejido placentario utilizando equipo de protección personal. Posteriormente, se realizaron cortes transversales consecutivos de 1cm de espesor del disco placentario para obtener segmentos representativos de 3-5 milímetros del cordón umbilical, el parénquima del disco placentario y las membranas amnióticas de cada placenta.

Durante 24 horas los cortes obtenidos, se procesaron en un sistema de vacío automatizado, se realizaron cortes de parafina de 4-5 μ de espesor en un microtomo, los cortes obtenidos se tiñeron con hematoxilina-eosina y tinciones especiales (Tricromico de Masson y rojo sirio), se montaron en un portaobjetos de vidrio y se examinaron al microscopio. Se realizó una descripción macroscópica y microscópicas de cada tejido analizado y finalmente se emitió un diagnóstico y clasificación (leve, moderado o grave), de los cambios placentarios observados.

Tipo y clasificación del estudio

Retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico.

Universo o población.

Todas las Placentas (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) con diagnóstico de COVID-19 que se encuentran en el archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Muestra.

Todas las placentas (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) de pacientes con diagnóstico de COVID-19 que se encuentran en resguardo en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva" del 31 de diciembre de 2020 al 31 mayo de 2023.

Definición de las unidades de observación:

Todas las placentas (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) de pacientes con diagnóstico de COVID-19 que se encuentran en resguardo en del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva" del 31 de diciembre de 2020 al 31 mayo de 2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.- Expediente clínico completo de las pacientes con diagnóstico de COVID-19 de las cuales su placenta fue enviada a estudio histopatológico y que se encuentran en resguardo en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva" del 31 de diciembre de 2020 al 31 mayo de 2023.
- 2.- Estudio histopatológico de todas placentas (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) de las pacientes con diagnóstico de COVID-19 de las cuales su placenta fue enviada a estudio histopatológico y que se encuentran en resguardo en del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva" del 31 de diciembre de 2020 al 31 mayo de 2023.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Se excluyeron tejidos placentarios en donde las pacientes no tenían prueba positiva por PCR para COVID-19.
- 2.- Expedientes clínicos, incompletos.
- 3.- Casos de pacientes quienes tenían laminillas o bloques de parafina dañados e incompletos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No aplica.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

OBJETIVO ESPECÍFICO	VARIABLE DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE	CLASIFICACION DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDIDA
Analizar las características clínicas y sociodemográficas de las embarazadas con COVID19 atendidas en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".	Edad	La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las personas jóvenes como las personas entre las edades de 10 y 24 años. Los adolescentes son el grupo de edad de 10 a 19 años, y los jóvenes el grupo de edad de 15 a 24 años. Este es el período en que hacen la transición de la niñez y etapa adulta.	Cuantitativa Discreta	En años cumplidos
	Edad Gestacional	Es el término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzado está éste. Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la	Cuantitativa discreta	Números enteros

		mujer hasta la fecha que acude a tención del embarazo.		
	Lugar de Residencia	Se trata de agrupaciones de las entidades singulares de población con el objeto de conseguir una repartición de población en grupos homogéneos respecto a una serie de características que atañen a su modo de vida.	Cualitativa Politómica	113 municipios del Estado de Michoacán donde residen actual o habitualmente
	Paridad	Es el número de partos, tanto antes como después de las 22 semanas de gestación, e incluye cuatro componentes: Nacimientos a término. Nacimientos prematuros: dar a luz un lactante (vivo o muerto) que pese 500 g o más o que haya llegado a las 20 semanas completas o más (con base en la fecha de última menstruación).	Cualitativa Ordinal	a)Primípara b)Multípara

Tipo de embarazo	El embarazo múltiple se define como la presencia de dos o más fetos dentro del útero. El embarazo único se define como la presencia de un solo feto dentro del útero.	Cualitativa Dicotómica	a)Múltiple b)Único
Semana de gestación en la que se contrajo la infección:	Edad gestacional cumplida, momento en el que se adquirió la infección.	Cualitativa nominal	a)Primer trimestre b)Segundo trimestre c)Tercer trimestre
Vía resolución del parto	Fenómeno que ocurre al final del embarazo y que termina con el nacimiento de un recién nacido y la expulsión de la placenta.	Cualitativa Dicotómica	a)Parto b)Cesárea
Resultado positivo para COVID-19 por PCR O antígeno.	Se refiere al resultado de la prueba de detección del COVID-19	Cualitativa Dicotómica	a)Negativo b)Positivo
Curso del cuadro clínico de SARS-COV-2	Se refiere a los tipos de virus o variantes del SARS-COV-2 evolucionan constantemente a medida que se producen cambios	Cualitativa Ordinal	a) Leve b) Moderada c) Severo

		en el código genético (provocados por las mutaciones genéticas o la recombinación viral) durante la replicación del genoma		
	Signos y síntomas	Un signo, tal como una fiebre o algún sangrado, puede ser visualmente observada y cuantificada (medida) por alguien más. Un síntoma, tal como dolor y el cansancio, es algo que es perceptible por la persona que lo está teniendo	Cualitativa Politémica	<ul style="list-style-type: none"> a) Fiebre b) Tos c) Disnea d) Cefalea e) Náuseas/Vómito f) Diarrea g) Mialgias/Artralgias h) Anosmia i) Ageusia j) Fatiga k) Otros
	Comorbilidad de las embarazadas	La OMS, señala que son los Factores asociados con mal pronóstico en embarazadas con diagnóstico de SARS-COV-2	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> a) Hipertensión arterial sistémica. b) Diabetes Mellitus. c) Enfermedad cardiovascular d) Enfermedad pulmonar crónica e) Enfermedad renal crónica f) Enfermedad hepática g) Cáncer

				h) Otra i) Ninguna
	Uso de ventilación mecánica	La ventilación mecánica no es una técnica curativa, se trata una medida de soporte temporal mientras se produce la mejoría de la función respiratoria. Pueden darse una serie de complicaciones asociadas a la ventilación mecánica, entre ellas: hemorragias nasales y/o sinusitis (en la intubación).	Cualitativa Dicotómica	a) Si b) No
	Unidad de Cuidados Intensivos	Las unidades de cuidados intensivos (UCI) son servicios dentro del marco institucional hospitalario que poseen una estructura diseñada para mantener las funciones vitales de pacientes en riesgo de perder la vida, creadas con la finalidad de recuperación.	Cualitativa Dicotómica	a) Si b) No

	Complicación post- COVID-19 en las mujeres embarazadas.	En el campo de la medicina, problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. La complicación puede deberse a una enfermedad, el procedimiento o el tratamiento, o puede no tener relación con ellos.	Cualitativa Nominal	a) Lesión Renal Aguda. b) Infección agregada c) Eventos Tromboembólicos d) Falla multiorgánica e) Otra f) Ninguna
	Días de estancia Intrahospitalaria	La estancia hospitalaria prolongada es un indicador indirecto de la calidad del cuidado otorgado a los pacientes en las unidades de segundo y de tercer nivel, ya que un procedimiento, retrasado, omitido o excesivo prolongará la estancia hospitalaria de los pacientes, incrementando los costos (días) de la atención médica	Cuantitativa Numérica	Número de días

Reconocer las características macroscópicas y microscópicas de la placenta de pacientes embarazadas con SARS-COV-2 atendidas en el Hospital General "Dr. Miguel Silva"	Forma de la Placenta	Es la forma que presenta la pieza quirúrgica de la placenta	Cualitativa Nominal	a) Redondeada b) Ovoide c) Otra
	Peso de la placenta	Característica morfológica de la placenta con peso 500-600 gramos	Cualitativa Discreta	Peso: _____gr.
	Dimensiones de la placenta	Las características de una placenta sana son las siguientes: Forma discoidal cuyo diámetro oscila entre 15 y 25 centímetros: el tamaño medio es de 18,5 cm. Tiene un espesor de 3 centímetros.	Cuantitativa discreta	Largo: _____cm. Ancho: _____cm. Espesor : _____cm.
	Integridad de la placenta	Se refiere a la manera en que se inserta la placenta en el útero	Cualitativa Nominal	a) Completa b) Incompleta
	Color y textura de la placenta	Se refiere al color característico de la pieza quirúrgica	Cualitativa Nominal	a) Rojo vinoso b) Verde c) Otra
Anormalidades en la morfología macroscópica de las placentarias	Hace referencia a la localización anómala de la placenta	Cualitativa Nominal	a) Calcificaciones b) Infartos o trombos c) Hemorragias o coágulos	

				<p>d) Lóbulos adicionales</p> <p>e) Depósito de fibrina</p> <p>f) Otra</p>
	Cara materna de la placenta	Parte de la placenta que mira hacia el útero, es de superficie rugosa por los cotiledones.	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>	<p>a) Integra</p> <p>b) Incompleta</p>
	Número de cotiledones	Señala el número de lóbulos en que se divide la placenta	<p>Cualitativa</p> <p>Discreta</p>	Número-----
	Características de Membranas amnióticas	Se refiere al estado en que se encuentran las capas de tejido que contiene el líquido amniótico que rodea al producto en el útero, durante la gestación.	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	<p>a) Completa</p> <p>b) Incompleta</p>
	Características de Membranas amnióticas en cuanto a su color	Se refiere al estado en que se encuentran las capas de tejido que contiene el líquido amniótico que rodea al producto en el útero, durante la gestación.	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	<p>a) Traslucidas</p> <p>b) Teñidas con meconio</p> <p>c) Otra</p>

	Color de la cara fetal	Se refiere a la cara que mira hacia la cavidad amniótica	Cualitativa Nominal	a) Parduzca b) Verdosa c) Amarilla d) Violácea
	Tipos de inserción del cordón umbilical	Es aquella situación en la que los vasos umbilicales se separan en las membranas a cierta distancia del margen placentario, que alcanzan rodeados sólo por un pliegue del amnios. Su desgarro o rotura suponen una urgencia obstétrica.	Cualitativa Nominal	a) Central b) Excéntrico c) Marginal
	Vasos sanguíneos del cordón umbilical	Se refiere a las estructuras vasculares que conforman al cordón umbilical (1 vena 2 arterias)	Cualitativa Nominal	Presencia de dos arterias y una vena a) Si b) No
	Alteraciones del cordón umbilical	Son aquellas que incluyen un cordón demasiado largo o demasiado corto, un cordón que no se conecta bien con la placenta o un cordón que tiene nudos o está comprimido. Estas anomalías pueden causar	Cualitativa Nominal	a) Nudos falsos b) Nudos verdaderos c) Edema d) Estenosis e) Ninguno

		problemas durante el embarazo, el parto y el nacimiento.		
	Longitud del cordón umbilical	Hace referencia a la medida del cordón umbilical (50 cm aprox.)	Cualitativa Numérico	Medición en centímetros (cm) a) <40 cm b) 41-70 cm c) >75 cm
	Diámetro del cordón umbilical	Se refiere a la medida del ducto del cordón umbilical (1-2 cm)	Cualitativa Numérico	Medición en centímetros (cm) a) 1-2 cm b) < 2 cm
	Maduración de las vellosidades coriónicas	Las vellosidades coriónicas se refiere a las estructuras ramificadas, que se proyectan desde la superficie del corion, a una de las capas de la placenta,	Cualitativa Nominal	a) Primer trimestre b) Segundo trimestre c) Tercer trimestre
	Cambios microscópicos de la placenta con COVID-19	Son los cambios histológicos y macroscópicos de la placenta cuando cursa con alguna enfermedad.	Cualitativa Politémica	a) Corioamnionitis aguda Leve Moderado Severo Nulo b) Corioamnionitis crónica Leve

				Moderado
				Severo
				Nulo
				c) Amnioitis aguda
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				d) Amnioitis crónica
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				e) Deciduo-amnioitis aguda
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				f) Deciduo-amnioitis crónica
				Leve
				Moderado

				Severo
				Nulo
				g) Necrosis trofoblástica
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				h) Fibrina Intervellosa
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				i) Fibrina subcorionica
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				j) Trombos intervallosos
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				k) Hiperplasia de vellosidades coriales
				Leve
				Moderado

				Severo
				Nulo
				l) Corangiosis
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				m) Villitis
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				n) Funisitis
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				o) Hipoplasia de las vellosidades
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				p) Intervelosis histiocítica

				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				q) Cariorrexix
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				r) Cambio de Tenney-Parker (nodos sinusales)
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				s) Células de hofbauer
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				t) Hemorragia parenquimatosa
				Leve

				Moderado
				Severo
				Nulo
				u) Calcificaciones
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				v) Microcalcificaciones
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo
				w) Zona de infarto
				Leve}
				Moderado
				Severo
				Nulo
				x) Hialinización perivillosa
				Leve
				Moderado
				Severo
				Nulo

				y) Otros cambios
--	--	--	--	------------------

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

1. Una vez obtenida la aprobación por parte de los Comités de ética en investigación, se procedió a la revisión de todas las placentas COVID-19 (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) que se encuentran bajo resguardo en el Departamento de Anatomía Patológica, del 31 de diciembre de 2020 al 31 de mayo de 2023.
2. Por medio de un oficio dirigido a la Jefatura de Archivo Clínico se solicitaron los expedientes clínicos de las pacientes embarazadas con diagnóstico de COVID-19, de las cuales sus placentas fueron enviadas para ser examinadas en el Departamento de Anatomía Patológica, del 31 de diciembre de 2020 al 31 de mayo de 2023.
3. Se solicitaron laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos de todas las placentas con diagnóstico COVID-19, resguardadas en el área de archivo del Departamento de Anatomía Patológica, del 31 de diciembre de 2020 al 31 de mayo de 2023.
4. Se ordenaron y analizaron laminillas de casos seleccionados de las placentas COVID-19 y los reportes histopatológicos por parte del Asesor clínico y el investigador principal.
5. Los datos obtenidos se recopilaron en una hoja de recolección de datos exclusiva para este protocolo, que posteriormente se procesó en el paquete estadístico SPSS 23.
6. Los resultados obtenidos se tomaron para ser utilizados con fines de Titulación, ante la Universidad Nacional Autónoma de México.
7. Se informará a los Gineco-Obstetras del hospital sobre los resultados obtenidos buscando que se cree una cultura de prevención para el binomio.

8. Se buscará llevar a cabo una publicación en una revista médica indexada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvo estadística descriptiva para lo cual se usaron medidas de tendencia central: media, moda, mediana, rango; para variables cuantitativas; proporciones y porcentajes para variables cualitativas que permitieron realizar tablas y gráficos. Los resultados se recolectaron en una hoja de datos y se procesaron en el paquete estadístico SPSS23.

Aspectos éticos

Este estudio se realizó de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, según fue definido con la Conferencia Internacional sobre Armonización y de acuerdo con los principios éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud.

Conforme a dicho reglamento, esta investigación al ser retrospectiva y observacional se clasificó como intervención sin riesgo "Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos (página 424, capítulo 1, artículo 17), y se ajustó a los principios científicos y éticos establecidos en la Norma Oficial Mexicana para realizar estudios de investigación en Humanos.

En el presente protocolo no se realizó ningún procedimiento que atente contra la integridad física y/o moral de las personas que se involucraron en él. El investigador principal que realizó este estudio, así como el asesor clínico es un personal calificado y capacitado con experiencia para realizar dicha tarea. La identificación de los pacientes se mantendrá y será resguardada bajo los principios de confidencialidad.

Se respetó cabalmente las encomiendas de la declaración Helsinki de 1964, revisado por última vez en el 2004, los principios contenidos en el Código Nuremberg, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Comité de Ética en Investigación

Este protocolo de investigación se sometió y fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán.

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 30 de diciembre del 2020 al 31 de mayo del 2023 se analizaron 22 placentas (laminillas, bloques de parafina y reportes histopatológicos) con diagnóstico de COVID-19 que se encuentran en resguardo en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán.

Se realizó la estadística descriptiva correspondiente a las características demográficas de las pacientes tomando en cuenta su evolución y/o estado clínico, además de los cambios histopatológicos observados de las placentas analizadas. Se anexan gráficas que ejemplifican los datos obtenidos. Todas las pacientes incluidas en el estudio, de las cuales se obtuvieron y fueron analizadas sus placentas, cuentan con diagnóstico positivo a SARS-COV-2.

Se obtuvieron los valores absolutos y la media en cuanto a la edad de las pacientes. Presentaron una media de edad de 25 años (Desviación estándar 8.70), mínima 16 y máxima de 44 años.

La edad gestacional de las pacientes primíparas fue en promedio de 37.2 SDG y en las multíparas 33.4 SDG. **(Figura 1).**

EDAD GESTACIONAL PROMEDIO SEGÚN PARIDAD

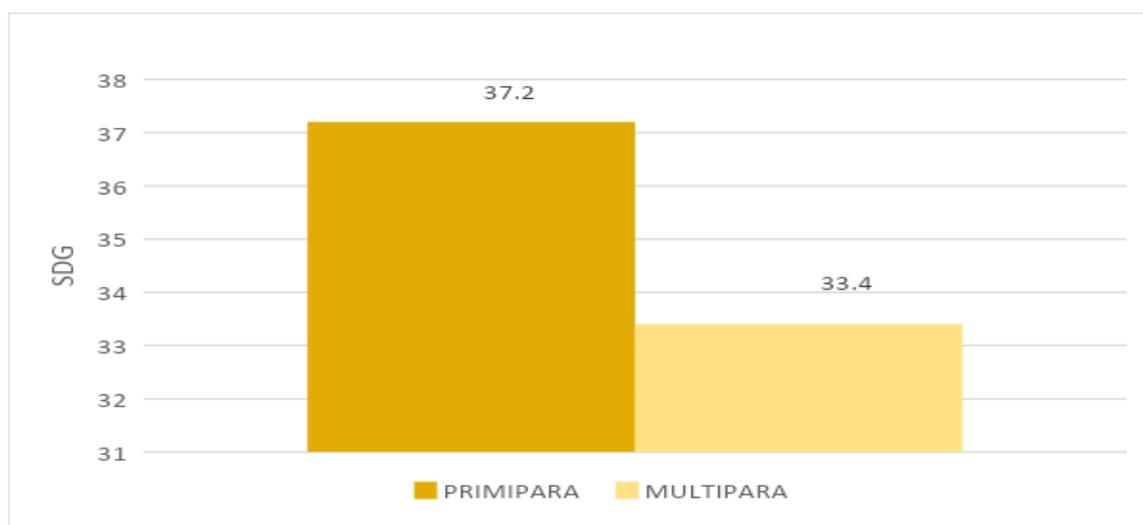
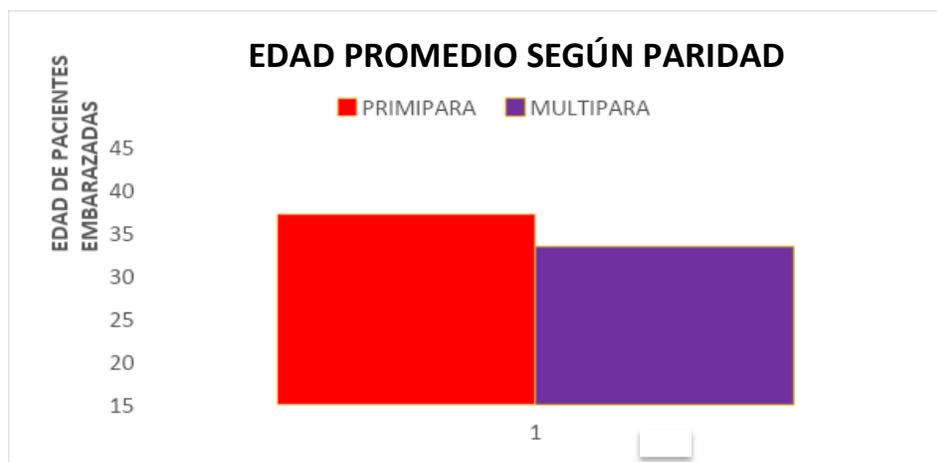


Fig.1 Edad gestacional promedio según paridad.**Fuente:** Archivo Clínico del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Al analizar la edad con respecto a la paridad se observó un porcentaje de primíparas con valor de moda de 22 años y las múltiparas de 24 años de edad (**Figura 2**).

**Fig.2** Edad promedio según paridad.**Fuente:** Archivo Clínico del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Solo una de las pacientes cursó con embarazo gemelar (monocorial mono amniótico) e infección por COVID-19 durante la gestación dentro del grupo en estudio.

En relación a la adquisición de la información, se realizó estadística descriptiva según el trimestre de gestación de las pacientes incluidas en este estudio. Las pacientes con embarazo del primer trimestre fueron 9.09 % (2 pacientes); seguidas de las pacientes en segundo trimestre 13.63 % (3 pacientes) y la mayoría cursaron el tercer trimestre 77.27 % (17 pacientes). (**Figura 3.**)

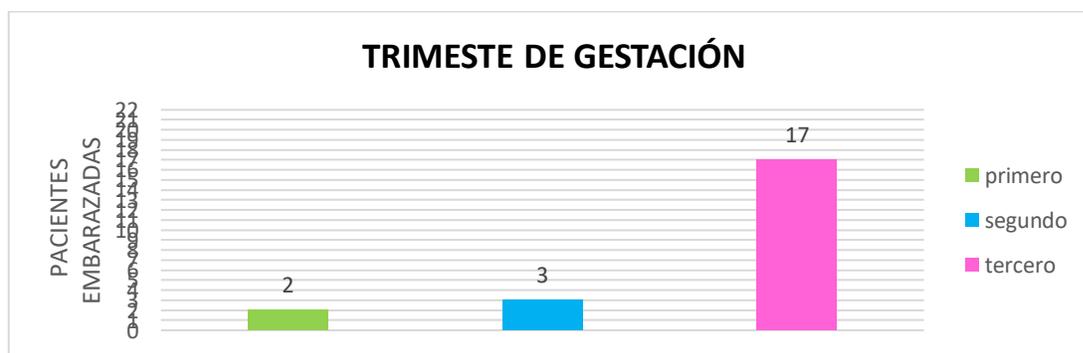


Fig.3 Trimestre de gestación

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Las 22 pacientes eran residentes del estado de Michoacán, el 27.2% (6 pacientes) de Morelia; 9% (2 pacientes) de Queréndaro y 2 9% de Penjamillo. El restante 50% (11 pacientes) eran de diferentes municipios y localidades.

Un menor porcentaje de pacientes fue infectada por SARS COV-2 durante el primer trimestre de embarazo 9.09% (2 pacientes); seguidas del 13.6 % (3 pacientes) en el segundo trimestre de embarazo y predominantemente el 77.2 % (17 pacientes) adquirió la infección durante el tercer trimestre de gestación. **(Figura 4).**

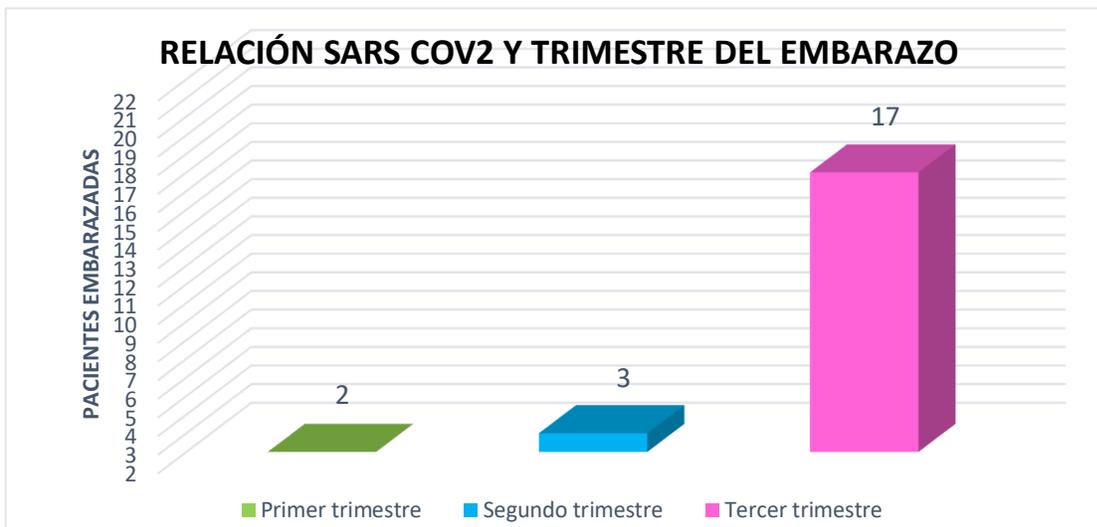


Figura 4. Relación SARS COV-2 y Trimestre del Embarazo.

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Respecto a la vía de resolución del parto, se obtuvo que el 59.09 % (13 pacientes) fueron intervenidas por cesárea, mientras que el resto 40.9 % (9 pacientes) llegó a la resolución del parto por vía vaginal.

En cuanto al estado de vacunación de las pacientes incluidas en el estudio se obtuvo que en su mayoría 54.54 % (12 pacientes), no fueron inmunizadas contra SARS-COV2 ,

seguidas de aquellas receptoras de la vacuna de Pfizer-BioNTech ® 31.81 % (7 pacientes); en tercer lugar, el 9.09 % (2 pacientes) estuvieron aquellas que recibieron la vacuna de Astra Zeneca y por último, solo el 4.54 % (1 paciente) recibió la vacuna de Moderna. **(Figura 5).**

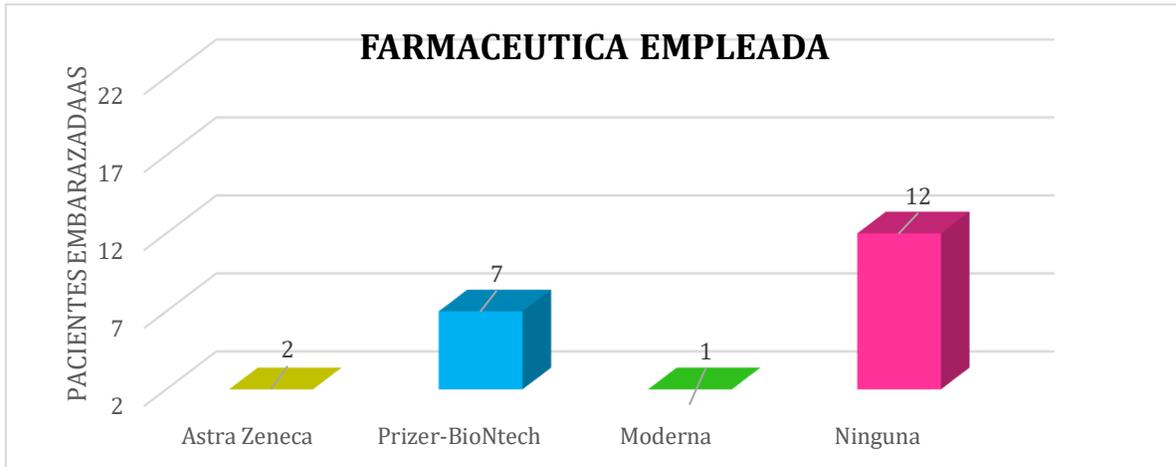


Figura 5. Estado de vacunación y farmacéutica empleada

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Referente al curso clínico del COVID-19 dentro del grupo en estudio, la mayoría de las pacientes, debuto con un cuadro leve de la infección 68.18 % (15 pacientes); cuadro moderado 22.7 % (5 pacientes) y cuadro severo 9.09 % (2 pacientes), estas últimas requiriendo ventilación mecánica **(Figura 6-7).**

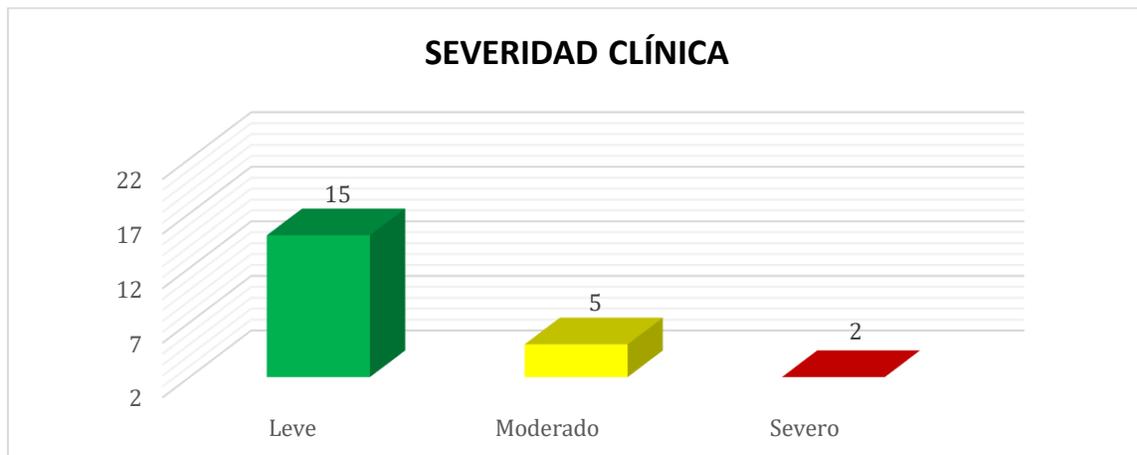


Figura 6 Severidad clínica

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

En la población de embarazadas estudiadas, se identificaron diversas comorbilidades. El 9.09 % (2 pacientes) presentaba diabetes gestacional, igualmente el 9.09 % (2 pacientes) mostraban obesidad grado II, mientras que un 9.09 % (3 pacientes) presentaba anemia. Un porcentaje similar del 9.09 % (2 pacientes) tenía un embarazo de alto riesgo (a los 16 años). Además, el 4.54 % (1 paciente) tenía TORCH, otro 4.54 % (1 paciente) cursaba con hipertensión arterial sistémica, y otro 4.54 % (1 paciente) tenía bloqueo de rama derecha. Las 10 pacientes restantes no presentaban ninguna comorbilidad (**Tabla 1**).

Tabla 1. Comorbilidades de los pacientes COVID-19 según su frecuencia.

VARIABLES	TOTAL DE PACIENTES (No=22)
Diabetes gestacional	2 (9.09%)
Obesidad grado II	2 (9.09%)
Anemia	3 (13.6%)
Embarazo de alto riesgo (16 años)	2 (9.09%)
TORCH	1 (4.54%)
Hipertensión Arterial Sistémica	1 (4.54%)
Bloqueo de rama derecha	1 (4.54%)

Durante la infección por COVID-19 y el embarazo, solo se presentaron complicaciones en el 9.09% (2 pacientes) de los casos. Una de ellas, de 30 años de edad, tenía obesidad grado II, era multigesta y estaba en la semana 39.3 de gestación. La segunda paciente, de 18 años y sin comorbilidades conocidas, era primigesta y estaba en la semana 27.5 de gestación. Ambas requirieron ventilación mecánica, y solo la segunda paciente necesitó ser ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos. Para el resto de las pacientes, el 90% (20 pacientes), no fue necesario el uso de dicho soporte ni el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. (**Figura 7**).

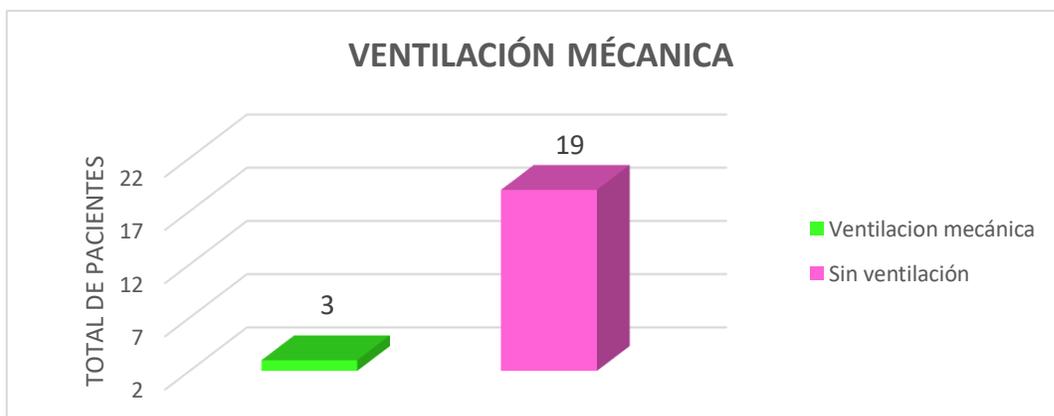


Figura 7. Soporte ventilatorio

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Entre las complicaciones secundarias a la infección por SARS-COV-2, se presentaron cuatro casos de aborto. Ninguna de estas pacientes estaba vacunada contra COVID-19. Una paciente de 16 años de edad, con 13.2 de gestación, y otra de 24 años de edad, en la semana 18 de gestación, necesitaron someterse a histerectomía total debido a un aborto séptico causado por la ruptura prematura de membranas de larga duración.

Otra paciente, de 18 años y secundigesta, con un embarazo de 27.5 semanas y sin enfermedades crónico-degenerativas conocidas, tenía antecedentes gineco-obstétricos de aborto. Presentaba un cuadro anémico y una evolución clínica severa de la infección por COVID-19, que resultó en un desenlace tórpido y letal de la enfermedad.

Se analizaron los días de hospitalización de cada paciente respecto a dicha variable. En el presente trabajo se observó que las pacientes con una edad gestacional pretérmino y un peso placentario bajo, requirieron una mayor estancia hospitalaria. Las gestantes de mayor edad y peso placentario más alto, requirieron un menor número de días de hospitalización (<10 días) sin presencia de complicaciones.

Evolución clínica de las pacientes y características placentarias

Dentro de las características placentarias cuantitativas de este estudio fueron el peso placentario y la edad gestacional, las cuales tienen una concordancia sincrónica entre sí y su normal evolución. Cabe señalar que en este estudio se incluyeron 2 placentas del primer

trimestre de embarazo, 3 en el segundo trimestre y el resto (17 placentas) del tercer trimestre del embarazo (**Figura 8**).

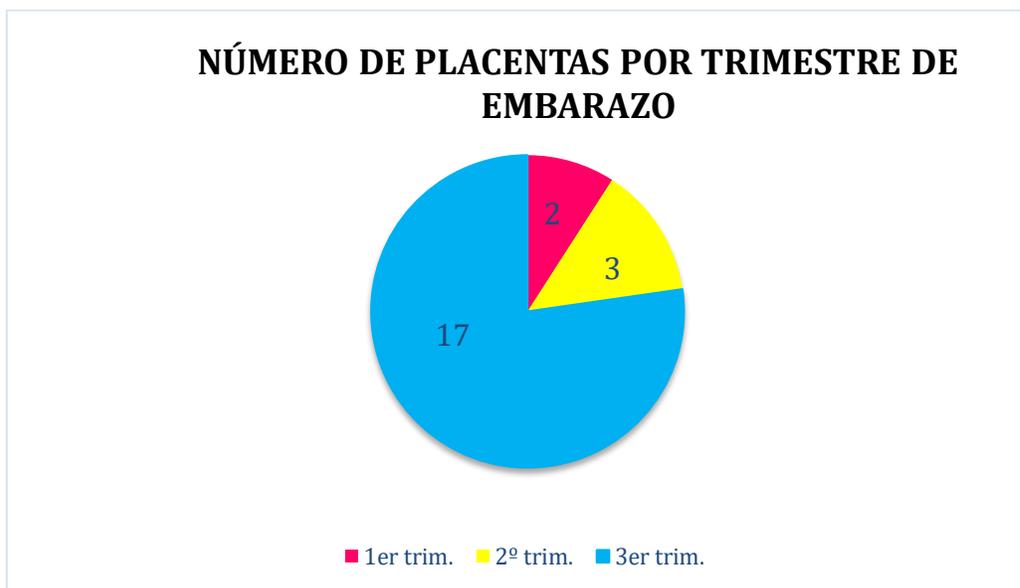


Figura 8. Número de placentas por trimestre de embarazo

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Al analizar la morfología macroscópica del disco placentario, el 68.2% (15 placentas) eran ovoides, 18.2 % (4 placentas) redondas y 13.6% (3 placentas) del primer trimestre de gestación presentaban forma irregular, secundario a la disolución de continuidad en la superficie placentaria.

La integridad placentaria, por su parte, tendió a presentarse completa en 73.30 % (17 placentas) las cual eran correspondientes a una mayor edad gestacional y en aquellas con edad gestacional pre termino encontrándose incompletas 22.70 % (5 placentas). (**Figura 9**).

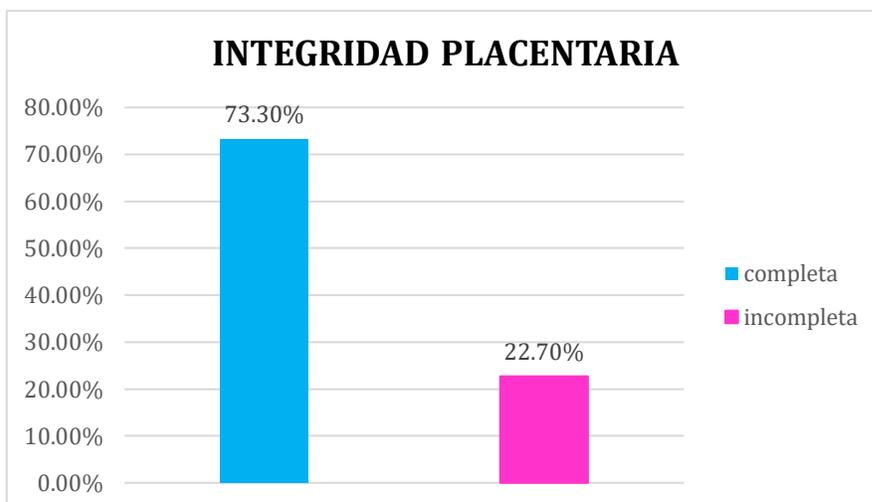


Figura 9. Integridad de la placenta

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Referente al peso placentario se obtuvo una media 405.45 gr, moda de 417 gr con un peso máximo de 617 gr en un espécimen de embarazo a término de 40.4 SDG y peso mínimo 71 gr en una placenta producto de óbito de 8 SDG.



IMAGEN 1.

A).Feto de 13.2 SDG del sexo masculino, madre de 16 años con infección COVID-19 y disco placentario

B) feto de 8 SDG sexo masculino, madre de 34 años con infección COVID-19 y restos ovulo-placentario

Es conocido desde años atrás, que la presencia de calcificaciones está en relación directa con el envejecimiento placentario, en nuestro estudio este hecho no se vio reflejado. Ya que en el 18.18 % (4 placentas) con edad gestacional menor se encontraron presentes. No se observaron en el 81.82 % (18 placentas) (**Figura 10**).

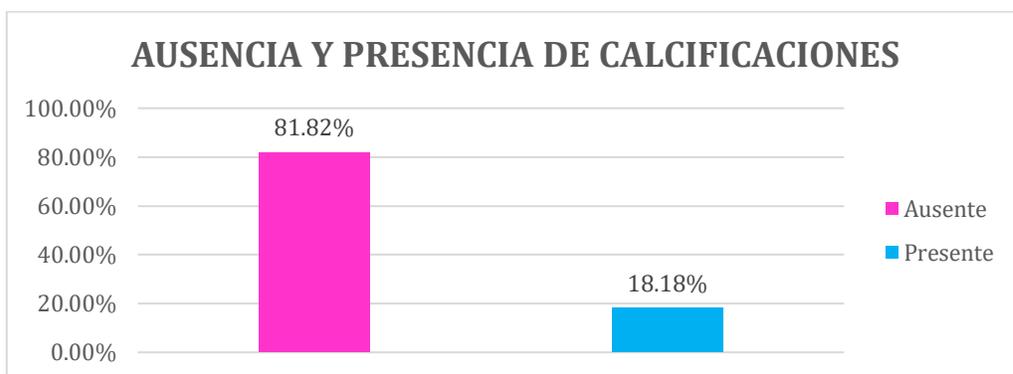


Figura 10. Ausencia y presencia de calcificaciones macroscópicas

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

La presencia de infartos identificados macroscópicamente no tuvo relación con la edad gestacional y peso placentario. Encontrándose en una sola placenta producto de madre de 27 años multigesta con embarazo de 34.4 SDG.



Imagen 2. A) Placenta producto de embarazo 34.4 SDG con infección COVID-19 B) Cortes longitudinales seriados; del disco placentario, donde se observan múltiples lesiones nodulares blanquecinas, con zonas focales de apariencia hemorrágica e infartos focales.

La presencia de hemorragia o coágulos analizados macroscópicamente se identificó en el 50 % de los especímenes (11 placentas) y estuvo ausente 45.45 % (10 placentas).

En lo que concierne al número de cotiledones se identificaron <10 cotiledones, en el 18.2 % (4 placentas pre término). La presencia de 10-20 cotiledones se encontró en 81 % (18 placentas con edad gestacional a término y posttérmino). (Figura 11).

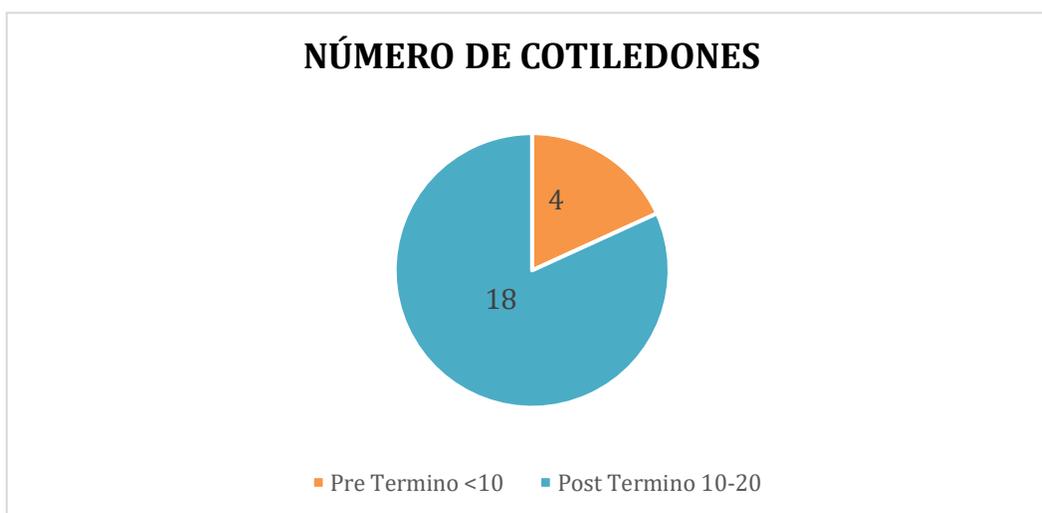


Figura 11. Número de cotiledones

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

La integridad de las membranas estuvo directamente relacionada con un mayor peso placentario y edad gestacional a término, encontrándose completas en un 86.3 % (19 placentas) e incompletas 13.6 % (3 placentas) con edad gestacional pre término. (**Figura 12**).

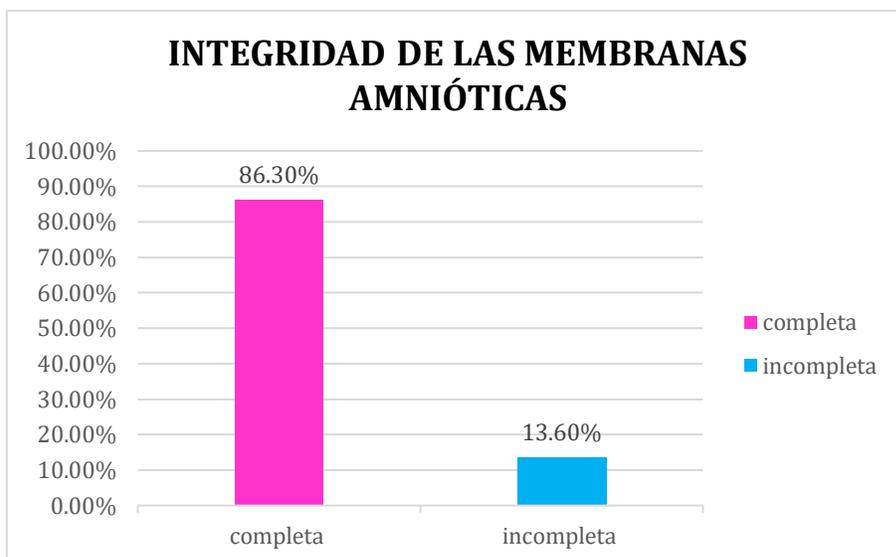


Figura 12. Integridad de las membranas amnióticas

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

El color de las membranas amnióticas tuvo relación con la edad gestacional encontrándose translucidas en placentas a término 72 % (16 placentas) y opacas y teñidas de meconio con placentas pretérmino (4 placentas) y en 0.09 % (1 placenta) posttérmino.

En cuanto a las características del cordón umbilical, destaca la morfología y la conformación por un sistema tri vascular, compuesto por 2 arterias y 1 vena en las 22 placentas examinadas. La inserción del cordón fue excéntrica 54 % (12 placentas); marginal 22 % (5 placentas) y central 22% (5 placentas) (**Figura 13**).

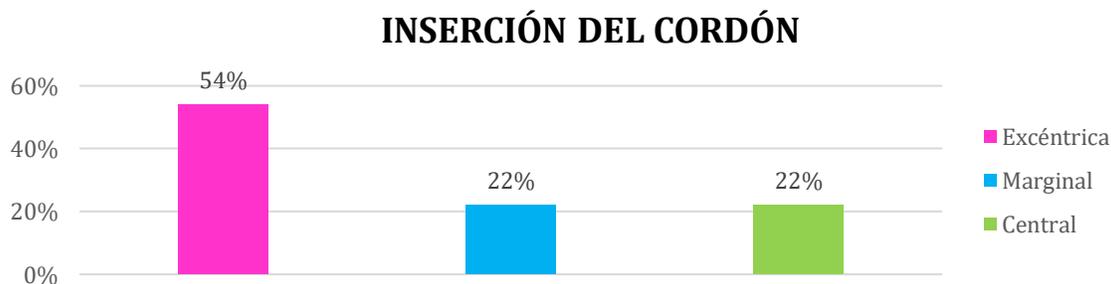


Figura 13. Inserción del Cordón umbilical

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Referente a la longitud del condón umbilical todos los tejidos placentarios midieron < 40 cm de longitud, el diámetro < 1 cm, se presentó en el 22 % (5 placentas); el 77 % restante de los tejidos evaluados midieron 1-2 cm de diámetro. **(Figura 14).**

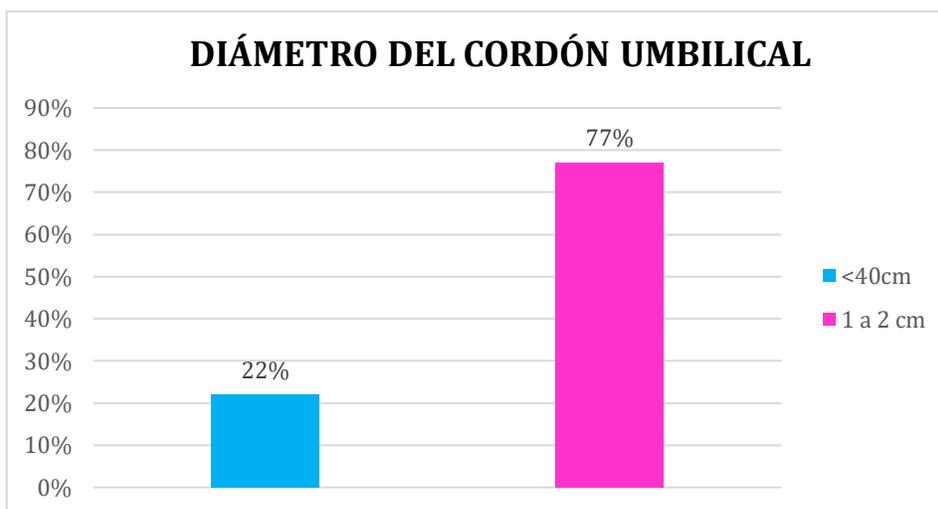


Figura 14. Diámetro del Cordón umbilical

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva

Al observar los cortes histológicos para analizar las variables de estudio en los tejidos placentarios, en relación con la maduración de las vellosidades coriónicas, se observó que la mayoría 77.3 % (17 placentas), eran del tercer trimestre del embarazo), 13.6 % (3 placentas) del segundo trimestre y 9.1% (2 placentas) del primer trimestre, con una mediana de 3.00; desviación estándar de 64; una mínima de 1.00 y máxima de 3.00 **(Figura 15).**

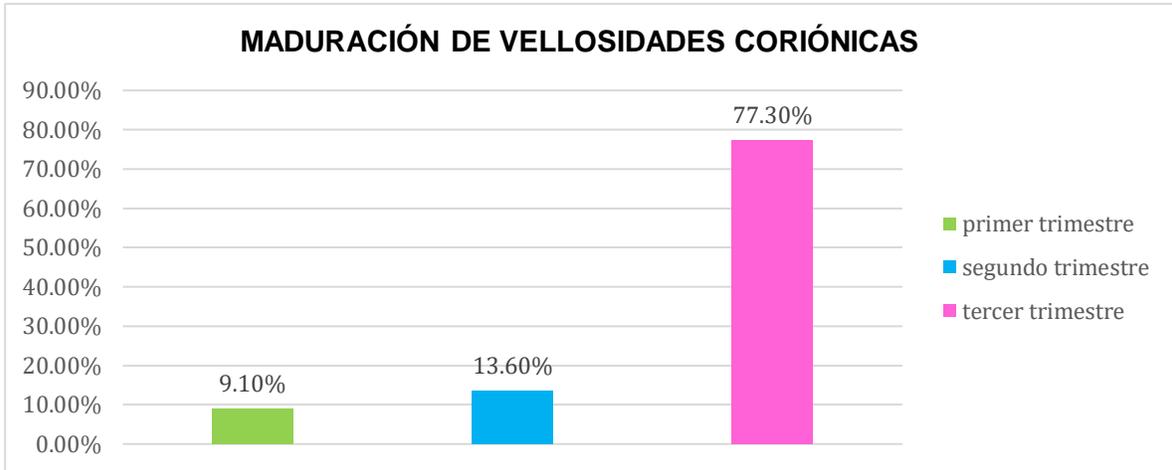


Figura 15. Maduración de vellosidades coriónicas

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

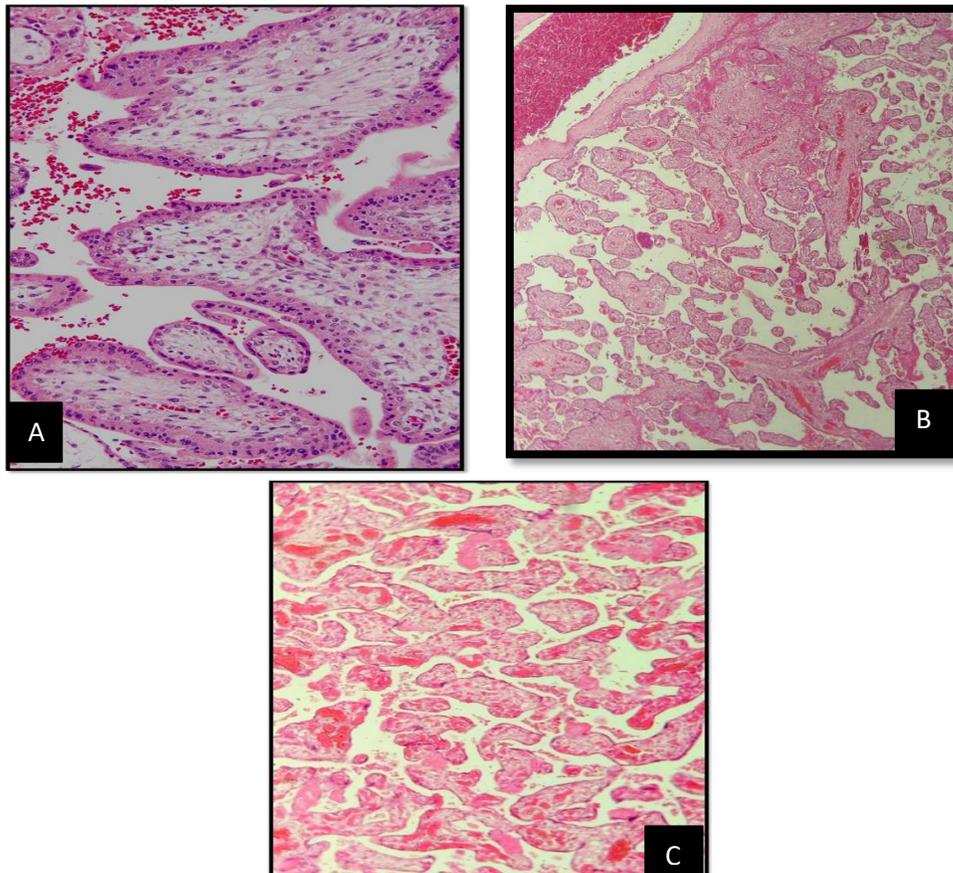


Imagen 3. Fotomicrofias teñidas (HE); donde se ilustran Vellosidades coriales infectadas por Covid-19. A) Primer trimestre B) Segundo trimestre C) Tercer trimestre.

La presencia de corioamnionitis aguda, se presenta de forma moderada en 40.9 % (9 placentas); y ausente 59% (13 placentas restantes). **Figura 16.**

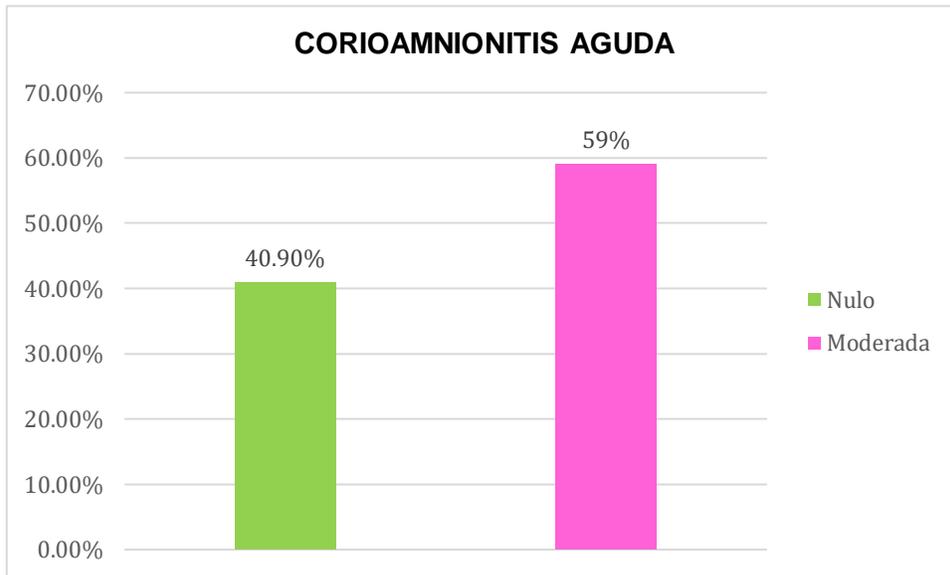


Figura 16. Corioamnionitis aguda

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

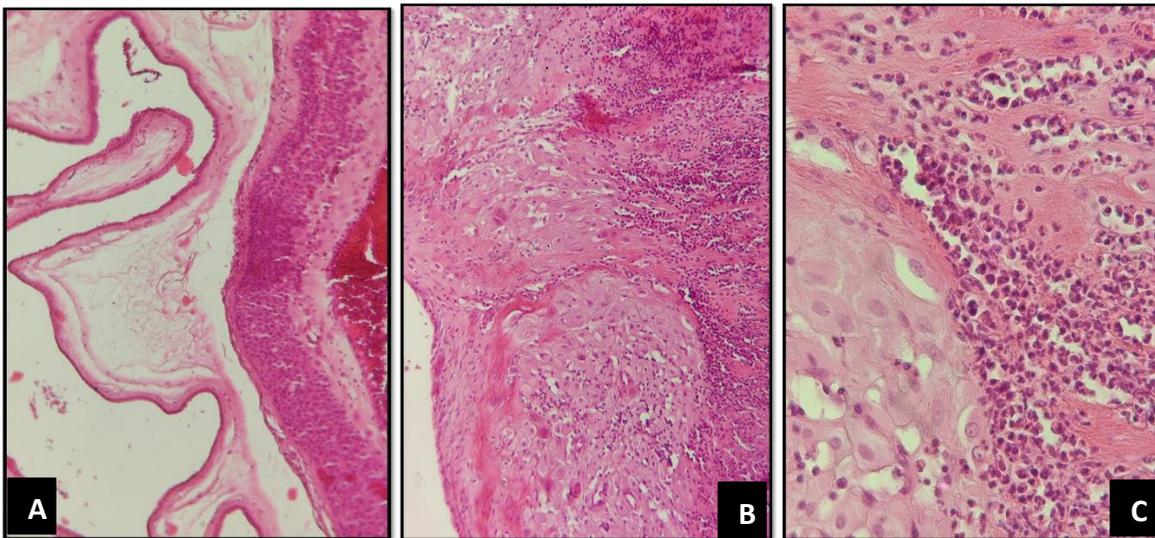


Figura 4. Fotomicrofía teñida con H/E 10X. Presencia de infiltrado inflamatorio agudo con predominio de neutrófilos y linfocitos: A) Amnioitis leve B) Deciduoamnioits moderada C) Deciduoamniotis moderada 40X .

En un 90.4 % (21 placentas) presentaron corioamniotitis crónica, en 4.5 % (1 placenta) se encontró de forma moderada, la cual corresponde a producto óbito de 18 SDG , de madre 24 años no vacuna, la cual curso con cuadro clínico leve de Covid-19 y se realizó histerectomía por aborto séptico.

La amnioitis aguda leve se observó en 13.6% (3 placentas), moderada 27.2 % (6 placentas) y ausente en la mayoría de las placentas examinadas 59 % (13 placentas).

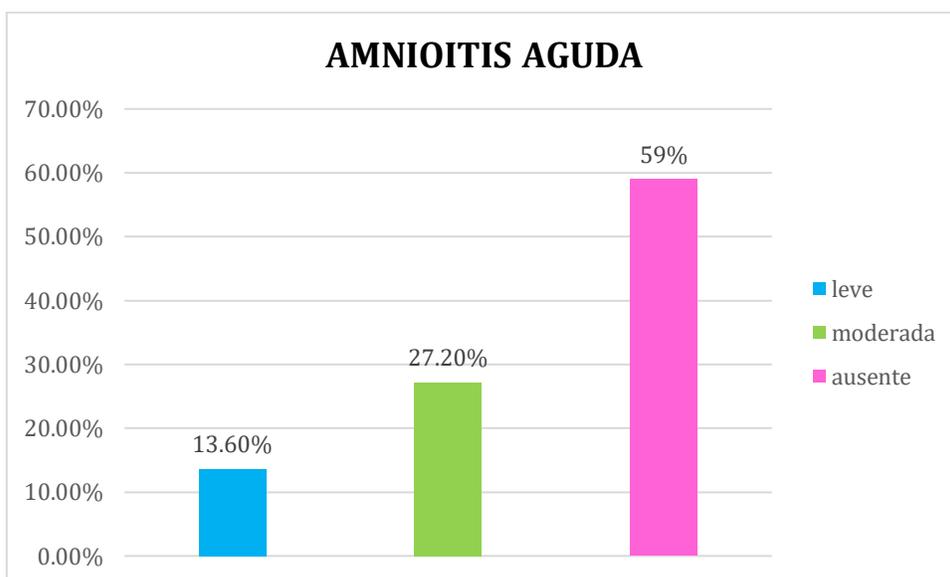


Figura 17. Amnioitis aguda

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

La amnioitis crónica se observó en 13.6 % (3 placentas) del tercer trimestre de gestación y no se identificó en la mayoría de los casos 86 % (19 placentas).

La deciduoamnioitis aguda se observó en 18.1 % (4 placentas) de manera nula en (81%) representando mayoría de los casos. **Figura 18.**

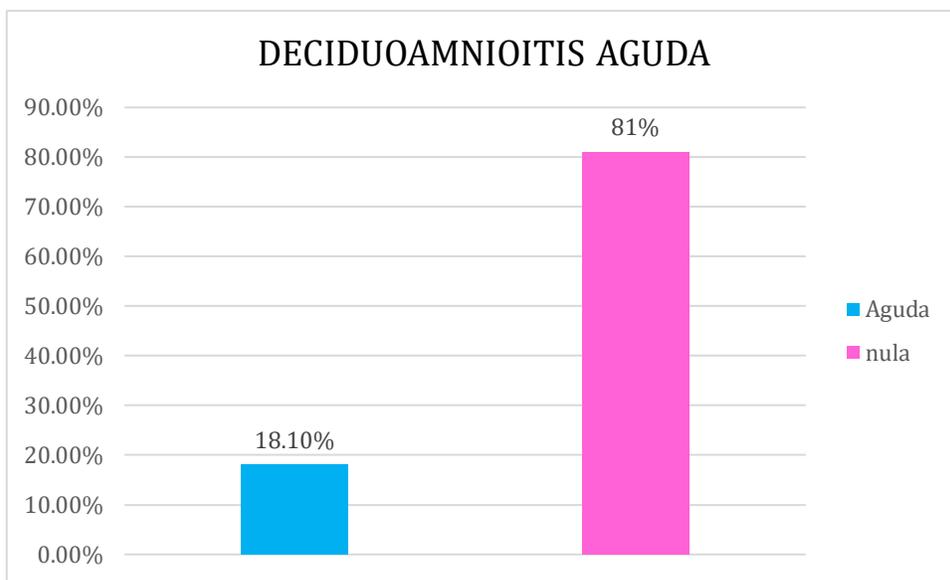


Figura 18. Deciduoamnionitis aguda

Fuente: Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

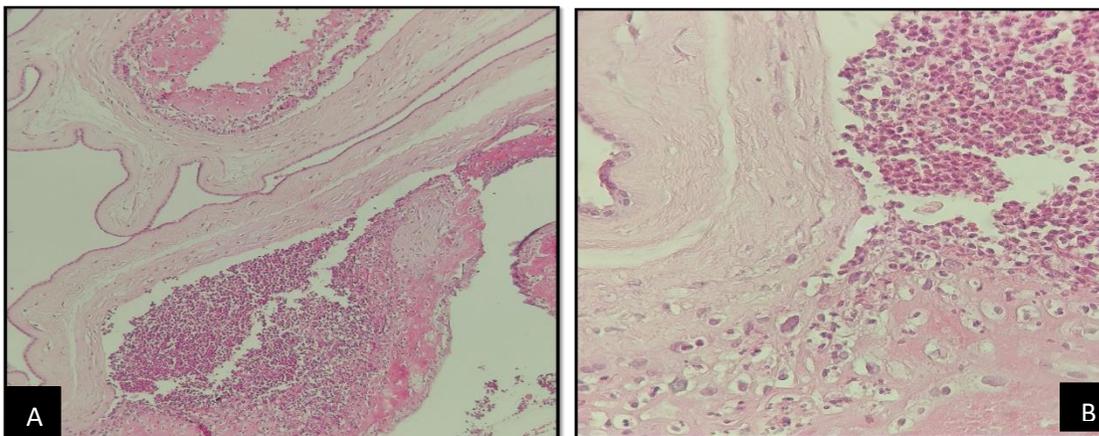


Imagen 5. Fotomicrografías teñidas con H/E. A) vista panorámica 10x. B) 40 x. Deciduoamnionitis aguda. presencia de infiltrado inflamatorio agudo en decidua y membranas extra placentarias.

La deciduoamnionitis crónica no fue detectada en ninguno de los tejidos placentarios examinados.

La presencia de fibrina intervellosa y perivellosa no se plasmó en la mayoría de los casos 68.1 % (15 placentas), de manera moderada en 13.6 % (3 placentas) leve en 18.1 % (4 placentas). **Figura 19.**

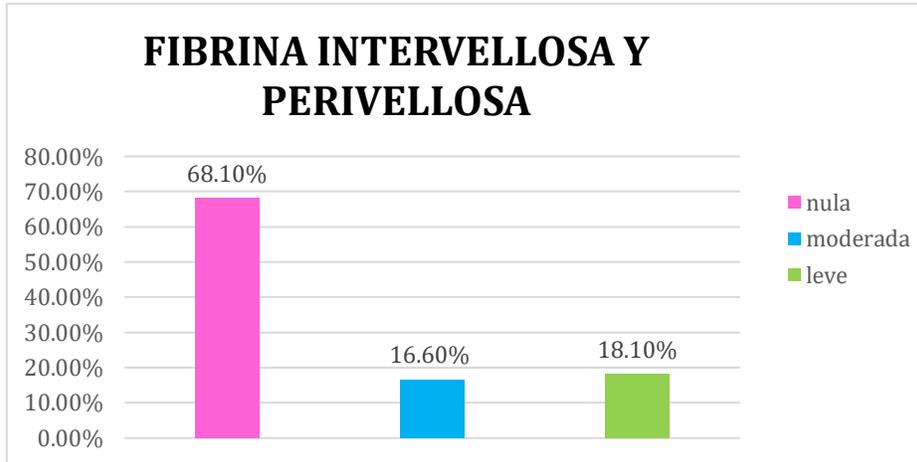


Figura 19. Fibrina intervellosa y perivellosa

Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

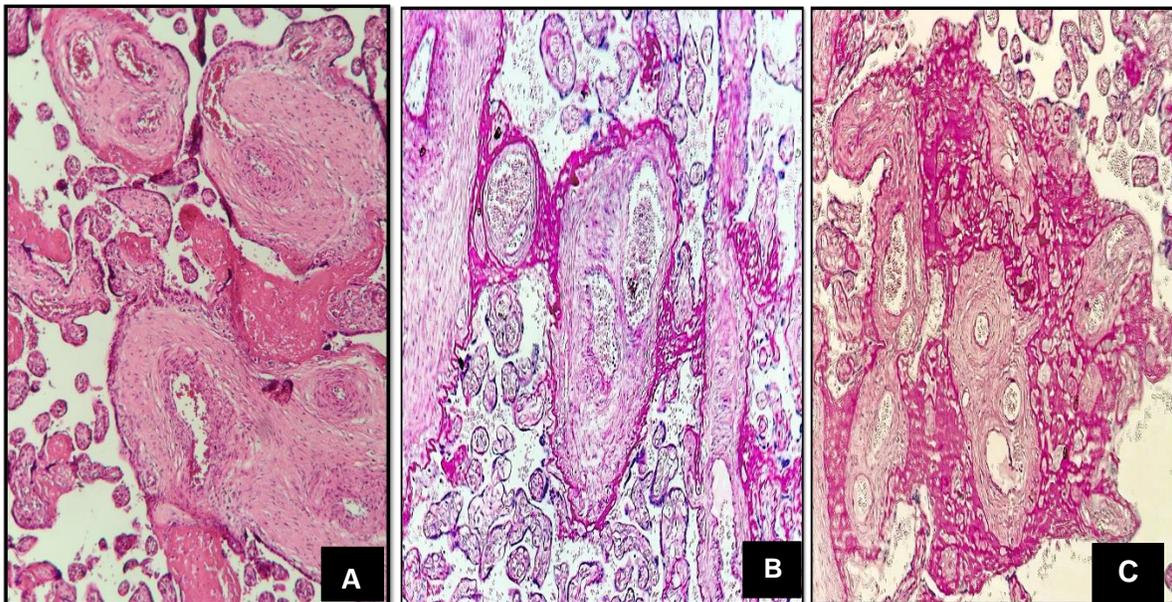


Imagen 6. Fotomicrografías teñidas H/E. A) Vellosidades coriales en las cuales se interponen áreas irregulares de aspecto eosinófilo de localización inter y perivillosa, los cuales corresponden a fibrina inter-perivillosa leve B) Vellosidades coriales con presencia de fibrina inter-perivillosa moderada C) Vellosidades coriales con presencia de fibrina inter-perivillosa severa.

La funisitis la encontramos de manera moderada en el 13.63 % (3 placentas), de pacientes que cursaron con embarazo pretérmino y ausente en el 81.81% (19 placetas) con embarazo post término (**Figura 20**).



Figura 20. Funisitis

Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

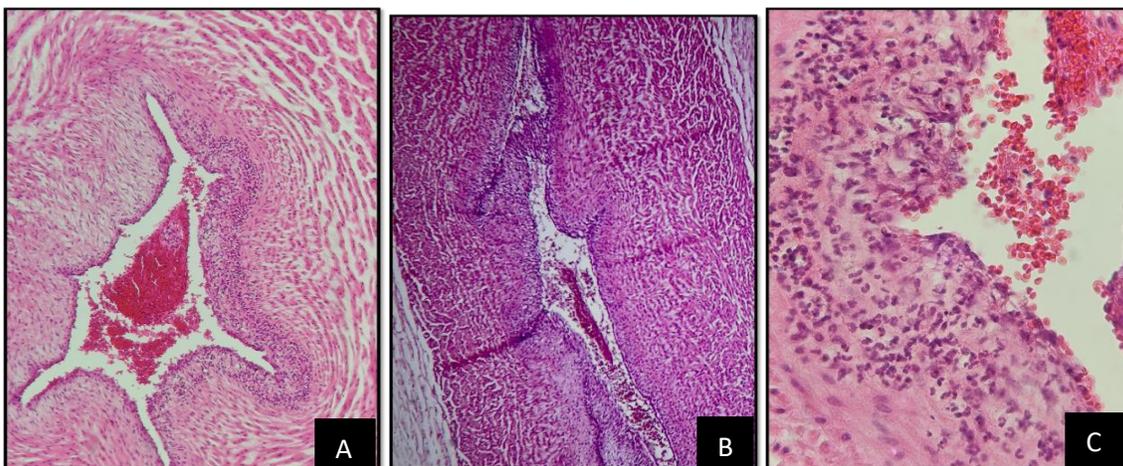


Imagen 7. Fotomicrofias teñidas H/E. A-B 10x.) Arteria y vena umbilical, con presencia de infiltrado inflamatorio agudo perivascular con escasos fibroblastos C 40x.) A mayor aumento se evidencia infiltrado inflamatorio de tipo agudo de predominio linfocítico.

La hipoplasia de las vellosidades coriónicas no tuvo relación con el peso y edad gestacional, encontrándose; solo en 22.7% (5 placentas) de pacientes de edad gestacional avanzada y

con peso dentro de rangos normales, las cuales cursaron con un cuadro moderado de la enfermedad, de tal manera que en la mayoría de las placentas procesadas no se identificó 77% (17 placentas). **Figura 21.**

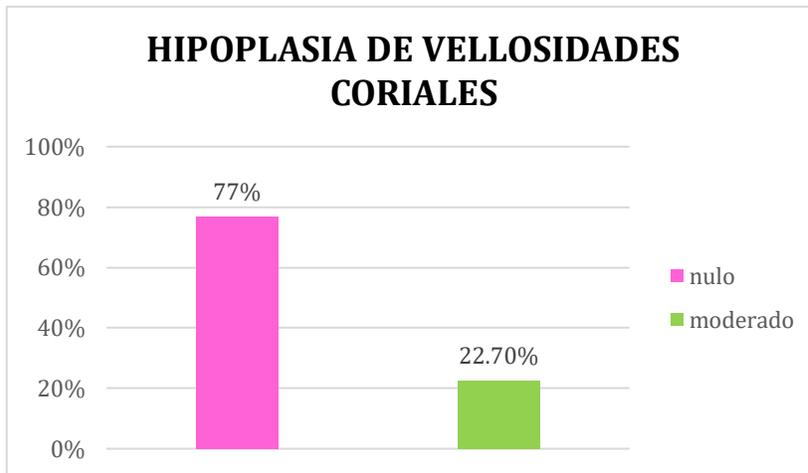


Figura 21. Hipoplasia de vellosidades coriales

Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

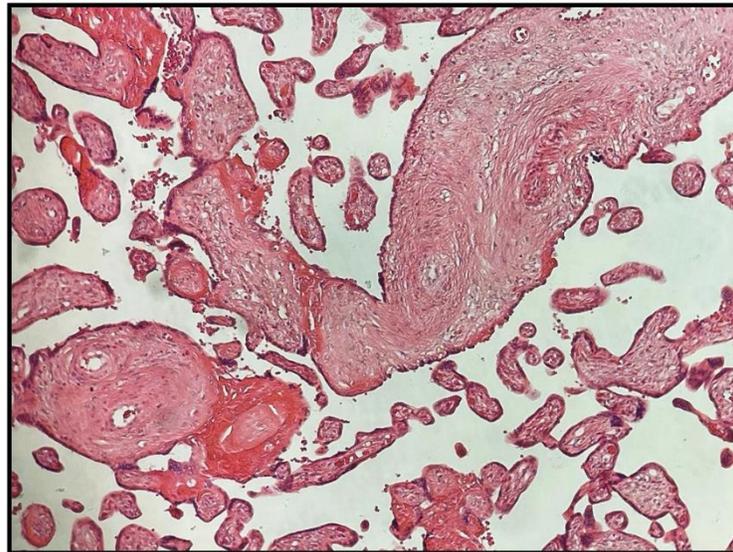


Imagen 8. Corte histológico teñido con H/E de placenta a término con embarazo de 38.5 SDG en donde se observa variación en el tamaño, calibre y vascularización de las vellosidades, con presencia de hipoplasia de vellosidades coriónicas.

Los nodos sincitiales fueron uno de los cambios que con mayor frecuencia se encontró en las placentas evaluadas, encontrando este hallazgo en la mayoría de trabajos, estudios y artículos publicados, relacionado con datos de hipoperfusión placentaria. Resultando ausentes en este estudio el 36.36 % (8 placentas), de manera leve 13.63 % (3 placentas), moderada en la mayoría de las placentas 45.45 % (10 placentas) y de forma severa 4.54 % (1 placenta); con peso de 71 gr, morfología incompleta; producto de óbito de 8 SDG madre de 24 años primigesta; cursando de manera moderada con la enfermedad. **(Figura 22).**

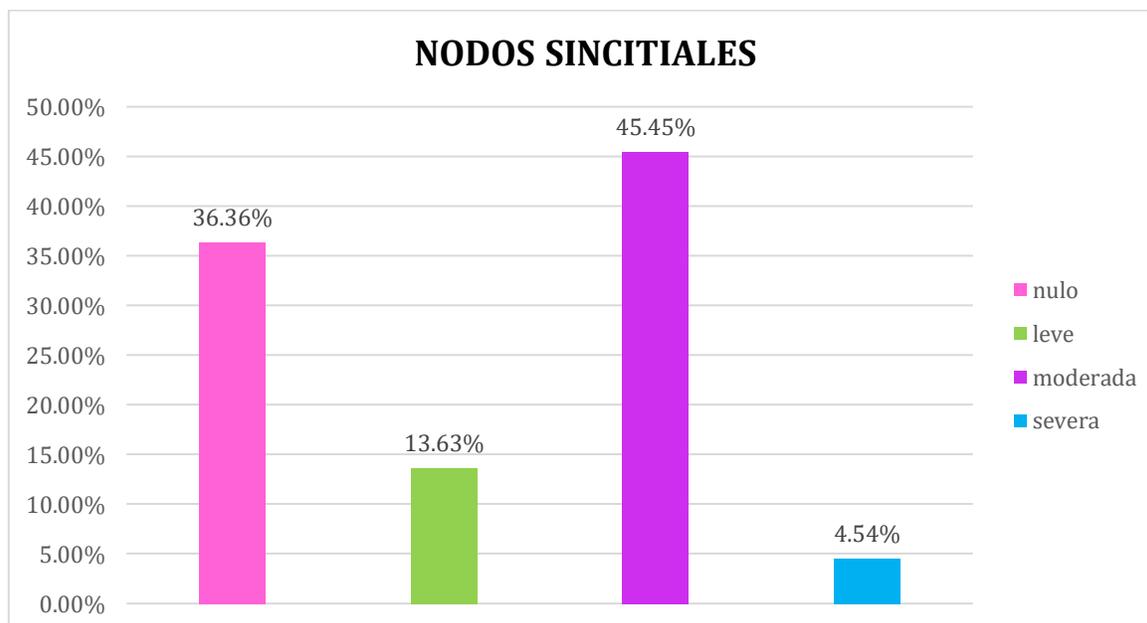


Figura 22. Nodos sincitiales

Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

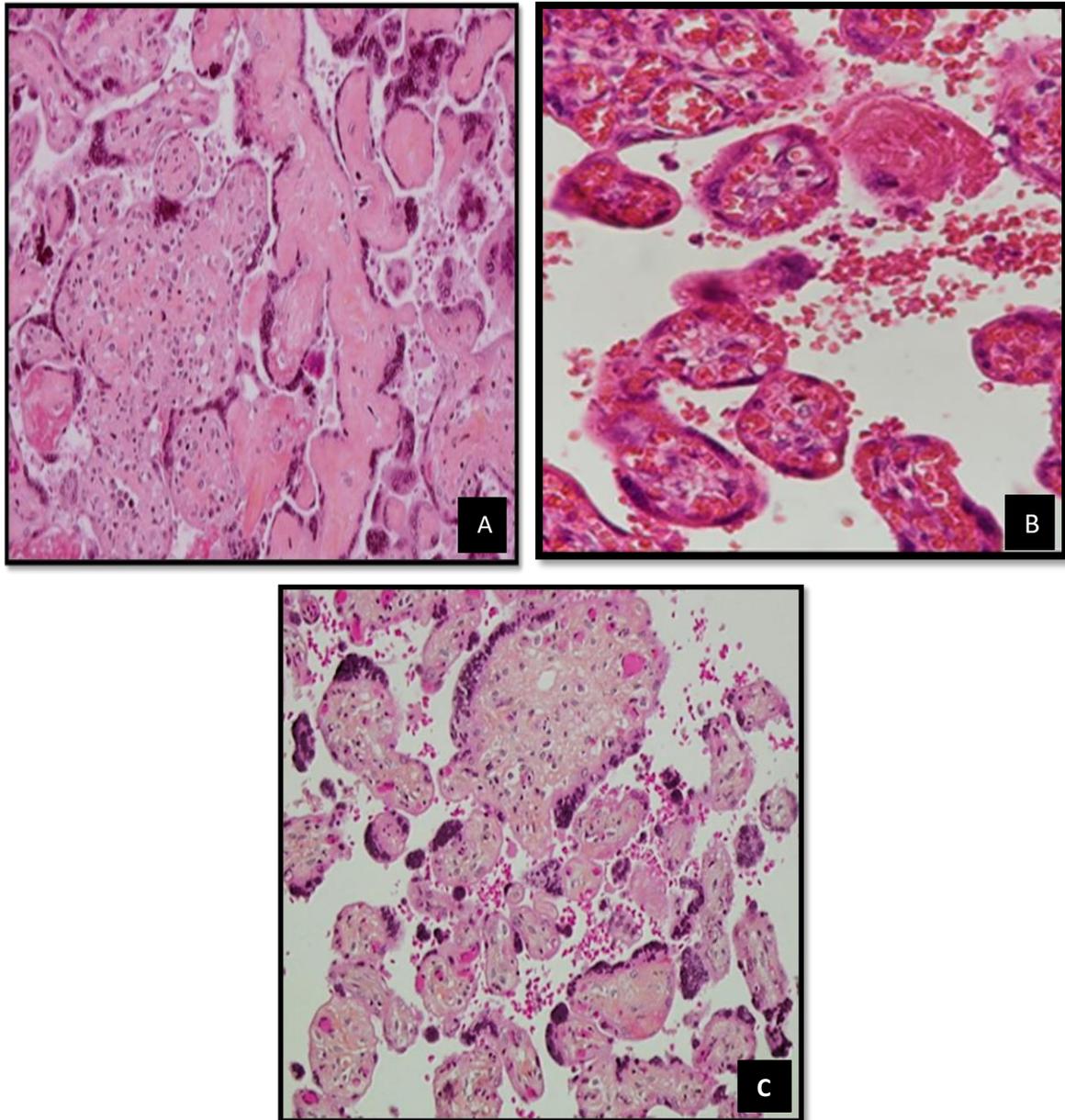


Imagen 9. Fotomicrografías teñidas con H/E. Velloidades coriónicas del tercer trimestre del embarazo con presencia de nodos sincitiales A) Nodos sincitiales leve B) Nodos sincitiales moderado C) Nodos sincitiales severa.

La hemorragia intraparenquimatosa no se encontró en la mayoría de las placentas 72.72 % (16 placentas); estuvo presente 13.63 % (3 placentas) con edad gestacional avanzada y peso adecuado placentario para la edad gestacional, y en forma grave se presentó 4.54 %

(1 placenta) con bajo peso placentario 1 gr, incompleta; producto de óbito de 8 SDG madre de 24 primigesta, cursando de manera moderada con la enfermedad.

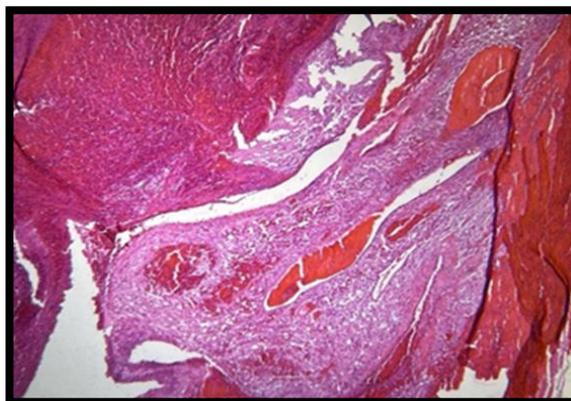


Imagen 10. Zona de hemorragia reciente intraparenquimatosa

Las microcalcificaciones estuvieron ausentes la mitad de los casos 50 % (11 placentas), se observaron en forma leve 18.18 % (4 placentas), en forma moderada 22.72 % (5 placentas), de manera severa 9.09 % (2 placentas) del tercer trimestre de gestación y peso placentario < 400 gr. **Figura 23.**

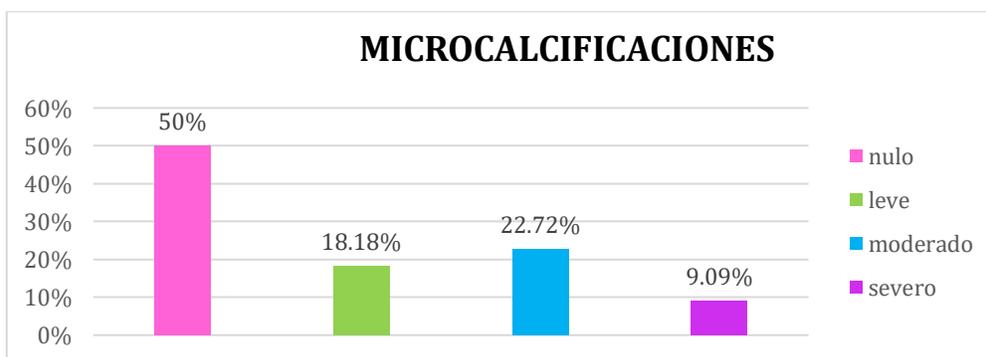


Figura 23. Microcalcificaciones

Fuente de datos: Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

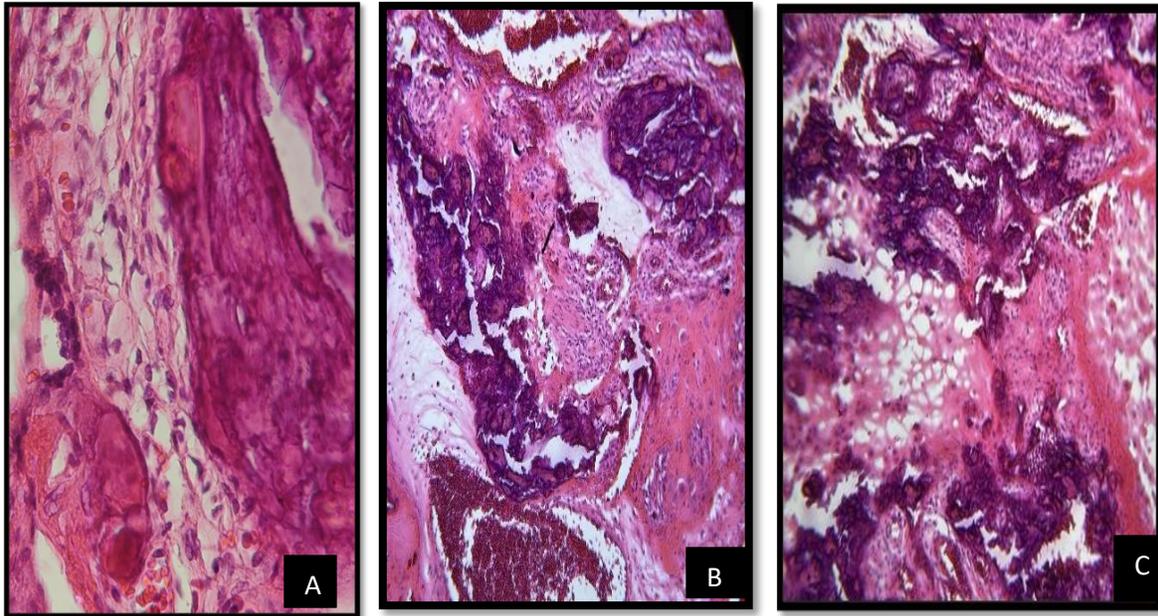


Imagen 11. Fotomicrografías. Donde se observan entre las vellosidades corionicas, figuras amorfas, de bordes espiculados, sobrepuestas de aspecto basófilo, las cuales corresponden a calcificaciones distróficas. A) Microcalcificaciones leves B) Microcalcificaciones moderadas C) Microcalcificaciones Severas

Las zonas de infarto no se observaron en la mayoría de las placentas 45.45 % (10 placentas) de forma leve 13.63 % (3 placentas), de manera moderada 27.27 % (6 placentas) y de forma severa 13.63 % (3 placentas); La categoría severa corresponde a el primer caso, un producto de óbito de 8 semanas de gestación con un peso de 71 gr; el segundo caso con embarazo del segundo trimestre de gestación, con edad gestacional de 35 semanas de gestación con peso placentario bajo (< 370 gr); y el tercero, un embarazo a término de 38 .5 semanas de gestación, correspondiente a la paciente fallecida dentro del estudio, con un peso placentario de (550gr). **Figura 24**

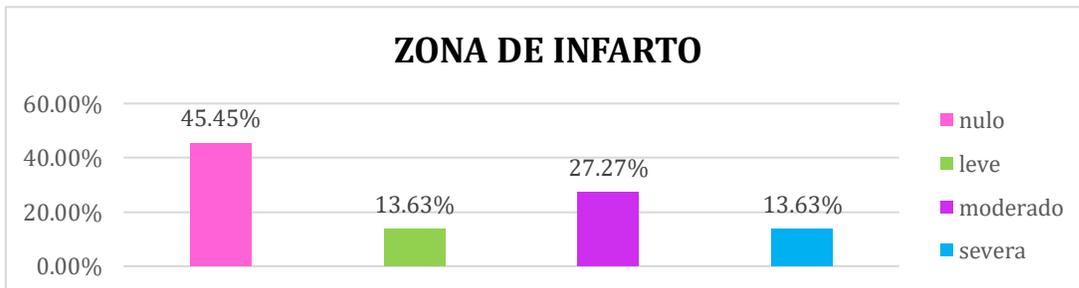


Figura 24. Zonas de infarto

Fuente de datos: Fuente de datos: Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

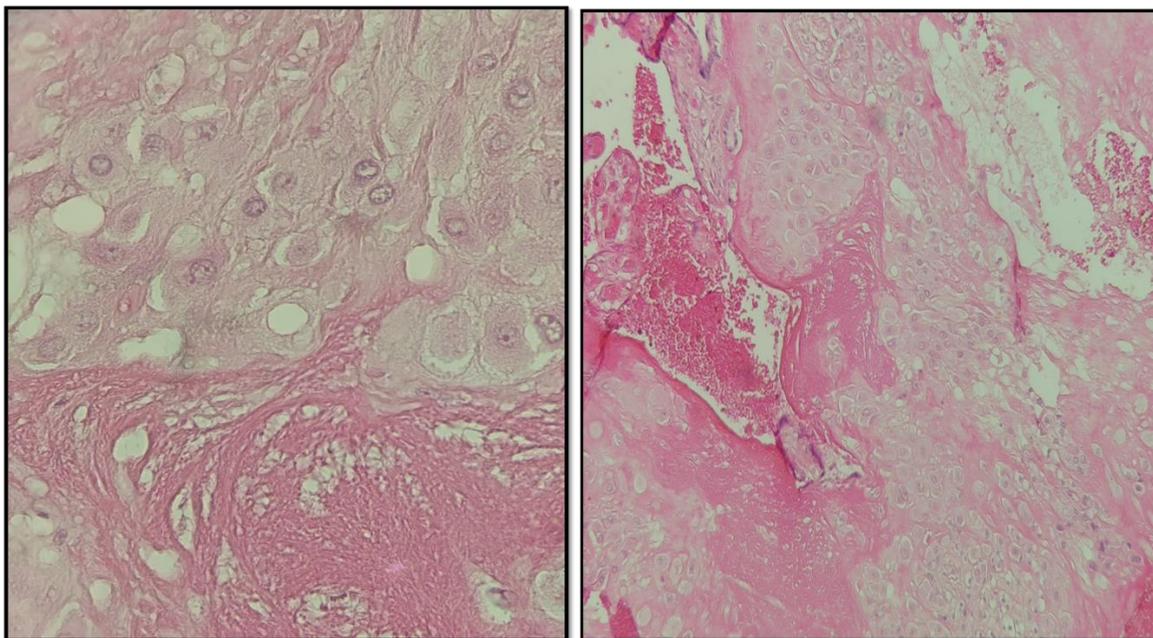


Imagen 12. Fotomicrografías teñidas H/E. Se observan zonas de infarto en placentas de madres infectadas por COVID-19 de 35 y 38.5 SDG .

La hialinización perivillosa en los cortes histológicos se encontró ausente en el 36.36 % (8 placentas); hialinización perivillosa leve 13.63 % (3 placentas), hialinización perivillosa moderada en 27.27 % (6 placentas) y hialinización severa 22.72 % (4 placentas a término).

Figura 25.

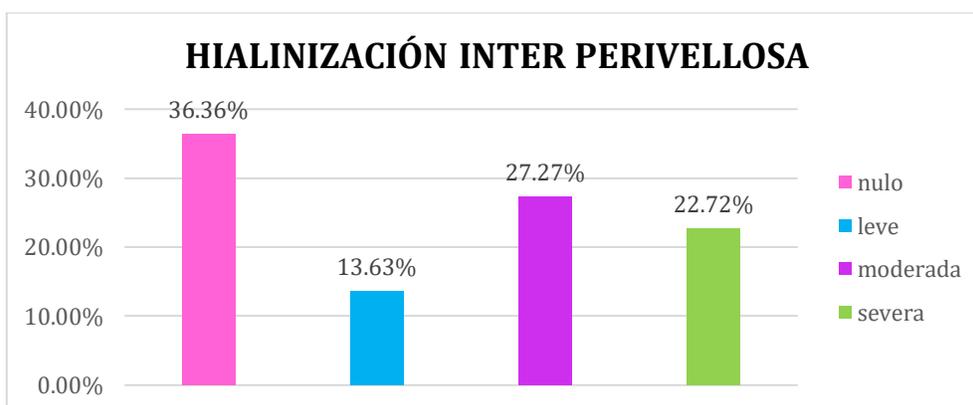


Figura 25. Hialinización inter peri vellosa

Fuente de datos: Fuente de datos: Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

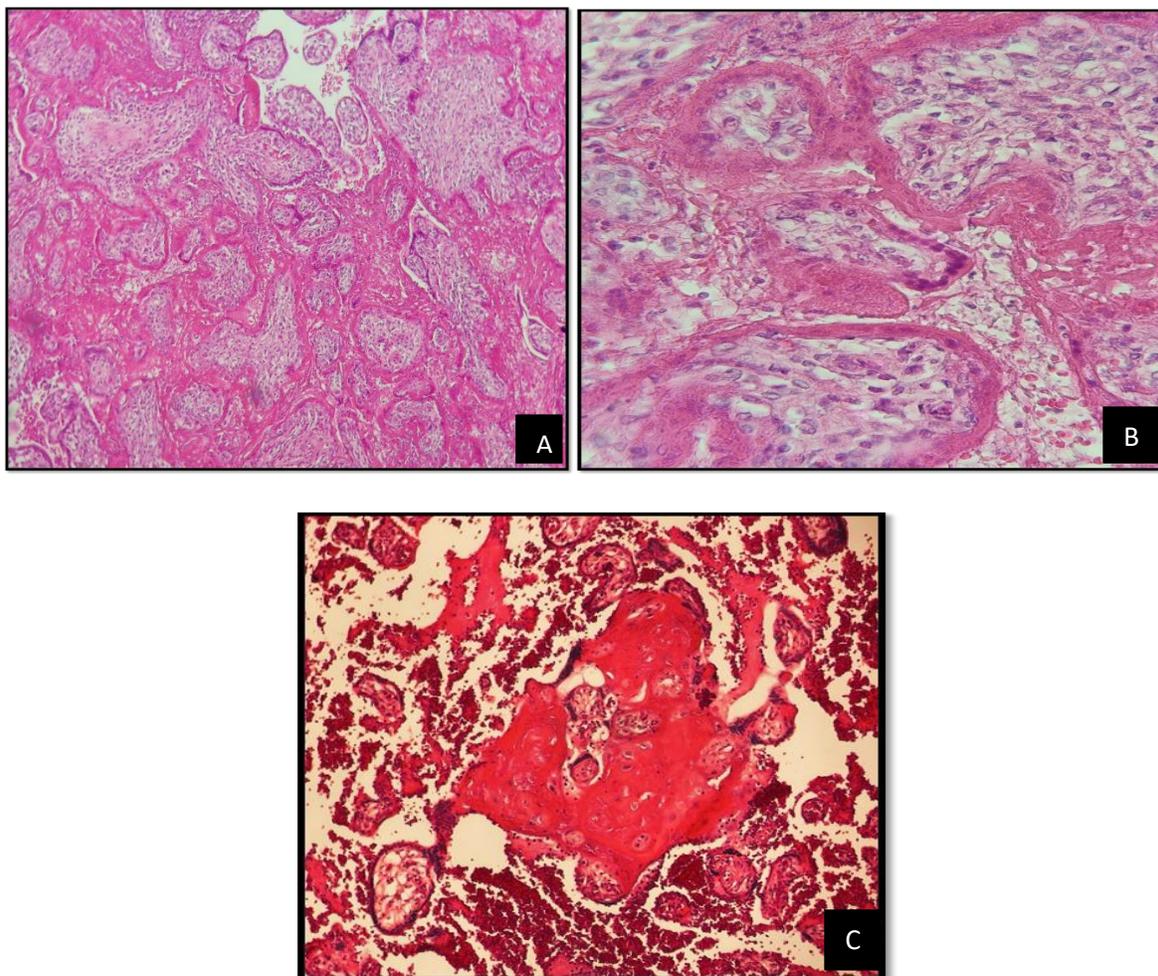


Imagen 13. Fotomicrografías teñidas con H/E. Se observan vellosidades coriales del primer y tercer trimestre donde se interponen áreas irregulares de aspecto eosinófilo de localización inter y perivillosa, las cuales corresponden a zonas de hialinización. A) Hialinización inter-perivillosa de manera leve en vellosidades coriales B) Hialinización inter-perivillosa de manera moderada en vellosidades coriales C) Hialinización inter-perivillosa de forma severa en vellosidades coriales.

Los cambios histológicos observados en el grupo de pacientes con sintomatología de COVID-19 leve, fueron 68.18 % (15 placentas). Dentro de estos se observaron con más frecuencia los nodos sincitiales en 36.36 % (8 placentas) y corioamnionitis aguda en 31.81 % (7 placentas). **Figura 26.**

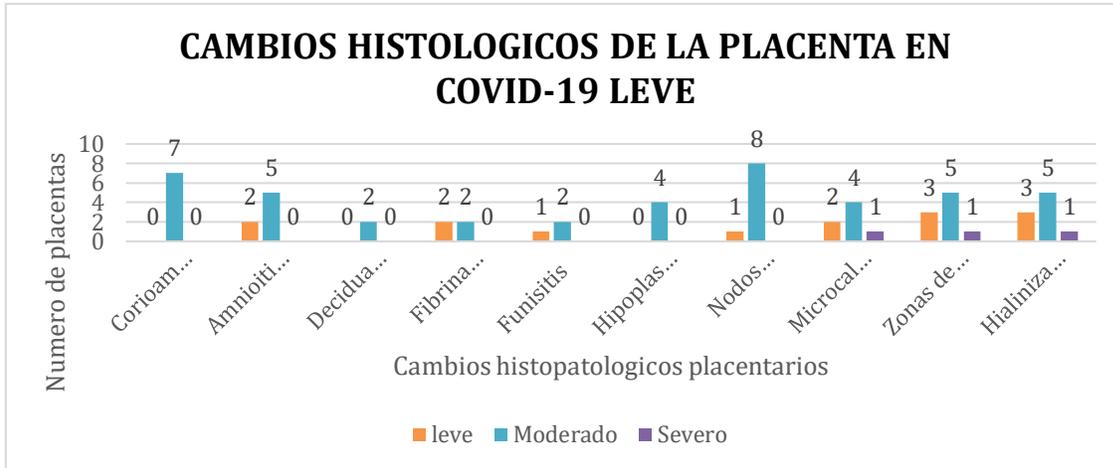


Figura 26. Cambios histológicos de la placenta en COVID-19 Leve.

Fuente de datos: Fuente de datos: Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Respecto de los cambios histológicos en las placentas examinadas dentro del grupo de estudio, en pacientes que cursaron con cuadro de COVID-19 moderado se registraron en el 22.72 % (5 pacientes) se encontró con una mayor incidencia la corioamnionitis aguda moderada 9.09 % (2 placentas); deciduoamnionitis aguda moderada en 9.09% (2 placentas); nodos sincitiales 9.09% (2 placentas) en una de forma leve y la última de manera moderada y hialinización inter y perivellosa en 13.63% (3 placentas) dos de en forma severa y una de manera moderada . **Figura 27.**

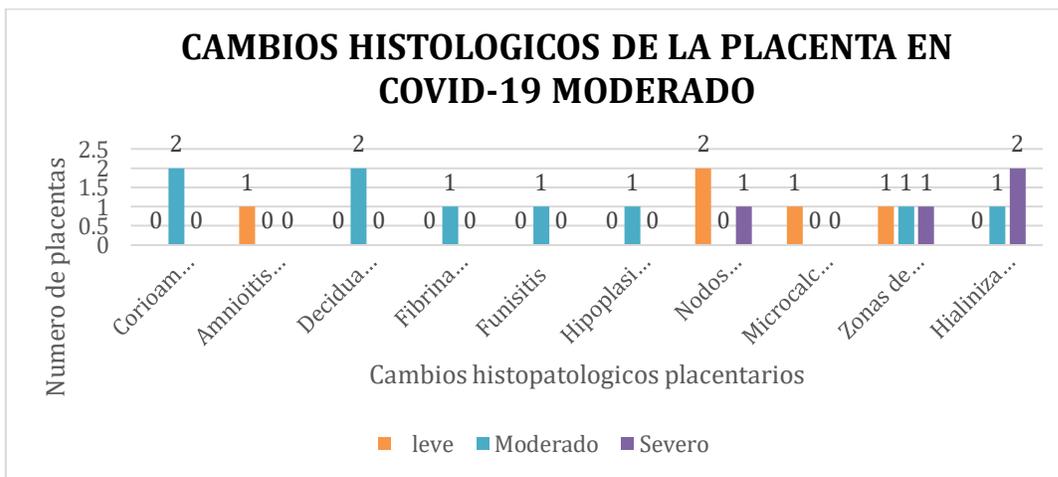


Figura 27. Cambios histopatológicos de la placenta en COVID-19 Moderado.

Fuente de datos: Fuente de datos: Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dentro del las pacientes que cursaron con un cuadro clínico severo fueron 9.09% (2 pacientes) y los hallazgos identificados fueron deciduamniotis aguda de forma moderada en 9.09 (2 placentas); amnioitis aguda moderada en 4.5 % (1 placenta); fibrina inter-perivellosa moderada 4.5% (1 placenta); nodos sincitiales moderado 4.5% (1 placenta); microcalcificaciones 9.09% ;(2 pacientes) en una de forma moderada y la segunda de manera severa; zonas de infarto 0.09% (2 placentas) en de forma moderado y severo; hialinización intervallosa y perivellosa en 9.09% (2 pacientes) en una de forma moderada y en otra severa.

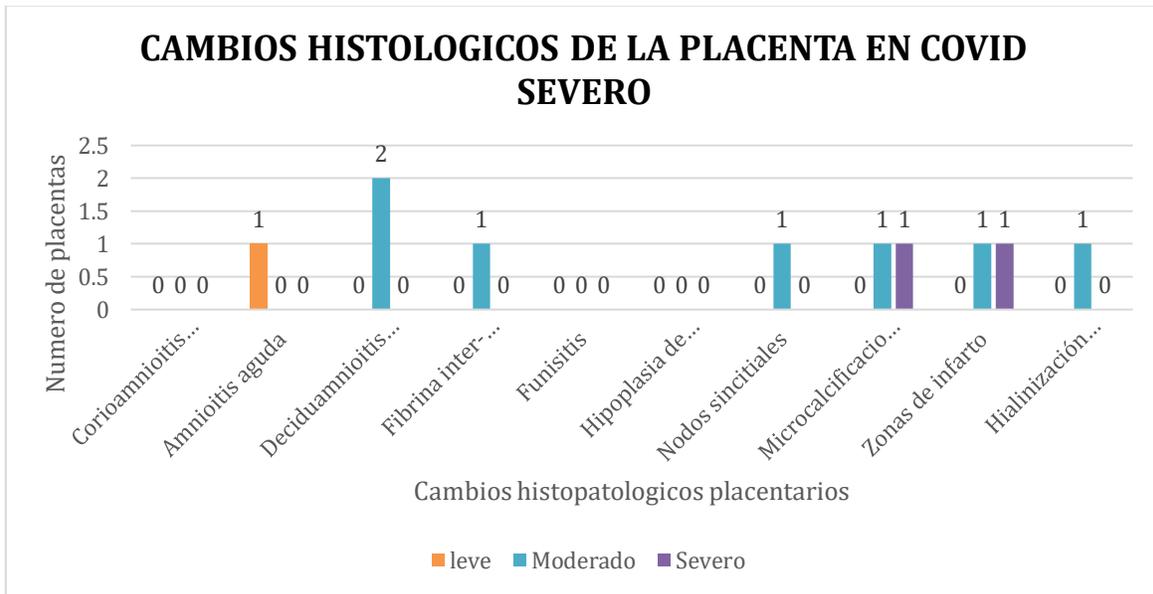


Figura 28. Cambios histológicos de la placenta en COVID Severo.

Fuente de datos: Fuente de datos: Fuente de datos Archivo del Departamento Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Otros cambios encontrados

Se presentaron cambios microscópicos aislados como hematoma retroplacentario, flebitis moderada e hipertrofia y obliteración vascular del cordón, focos de necrosis en amnios, corangiosis, hipoplasia vellosa distal, maduración vellosa acelerada, el edema y cambios mixoides en el cordón umbilical se encontraron en 6 placentas, sin tener una correlación clínica, peso y edad gestacional.

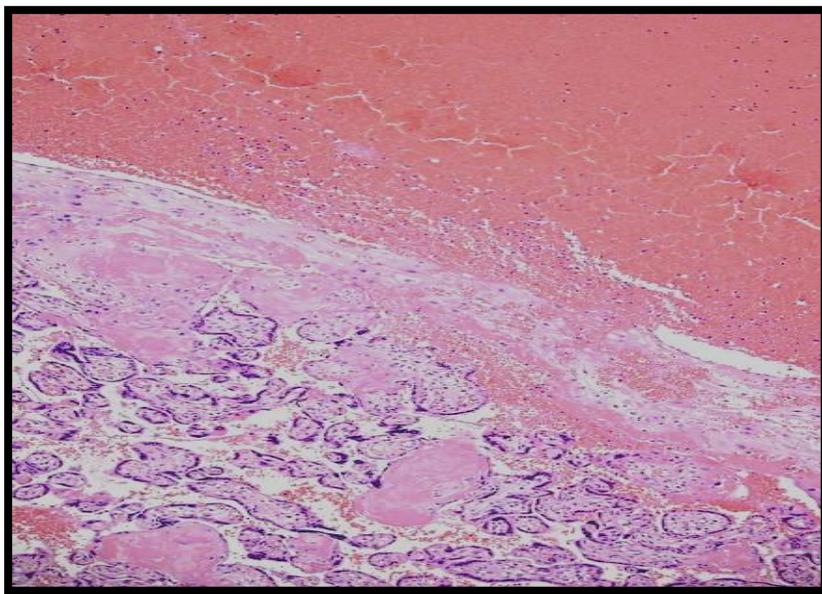


Imagen 14. Fotomicrografía H/E panorámica, con presencia de Hematoma retroplacentario e infarto del parénquima circundante.

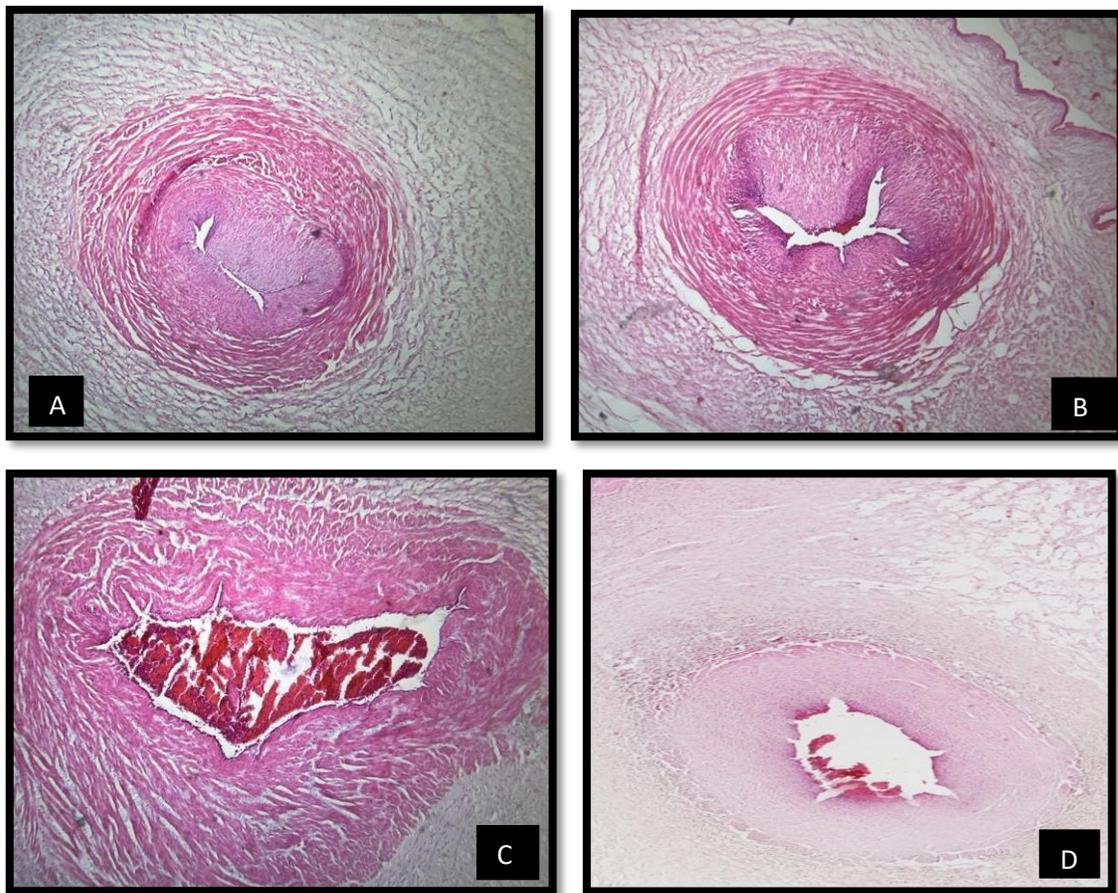


Imagen 15. A y B) Se observan 2 arterias y vena umbilical con obliteración luminal, C) cambios mixoides y edema en gelatina de wharton

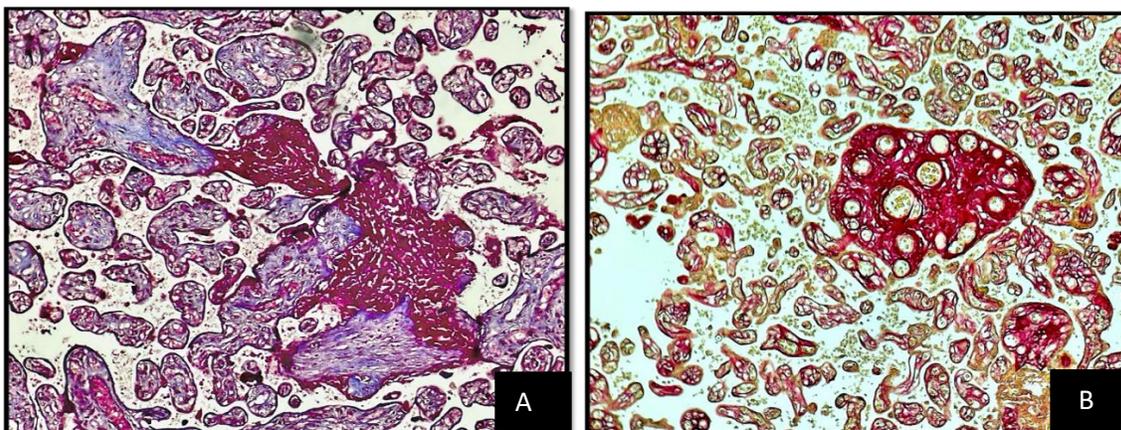


Imagen 16. Se realizaron tinciones especiales para confirmar la presencia fibrina inter-peri vellosa en los especímenes examinados: A) Tinción tricrómico de Masson con presencia de fibrina inter-perivascular teñida de azul. B) Tinción de rojo sirio donde se observa afinidad tintorial en fibrina inter-perivascular.

Por último, es importante señalar que aquellas variables dicotómicas o politómicas que solo estuvieron presentes de forma aislada, individual o nula, en las placentas estudiadas fueron omitidas.

Discusión

Este es el primer estudio en Michoacán que evalúa las variantes histopatológicas en placentas de pacientes COVID-19 en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia Michoacán.

En el análisis descriptivo de los datos se pueden constatar varios de los aspectos ya estudiados por autores en el ámbito internacional, que han descrito los cambios histopatológicos de estas pacientes y sus placentas, no así en población michoacana.

Los hallazgos en este estudio concuerdan con datos reportados en otros artículos sobre la sintomatología del SARS-COV-2 en mujeres embarazadas y los cambios histológicos en sus placentas. (17,33,34)

En nuestro estudio 68.1 % (15 pacientes) manifestaron síntomas leves de la enfermedad. Entre los cambios histológicos observados en sus placentas se encontraron: Nodos sincitiales (9 placentas); Zonas de infarto (9 placentas); Hialinización inter-perivelloso (9 placentas); Microcalcificaciones (7 placentas); Corioamnionitis aguda (7 placentas); Amnioitis aguda (7 placentas); Hipoplasia del trofoblasto (4 placentas); Fibrina intervellosa (4 placentas); Funisitis (3 placentas). Deciduoamnionitis aguda (2 placentas).

En el 22.7% (5 pacientes), manifestaron sintomatología moderada, presentando hallazgos histológicos placentarios que incluyeron: Nodos sincitiales (3 placentas); Zonas de infarto (3 placentas); Hialinización inter-perivelloso (3 placentas); Corioamnionitis aguda (2 placentas); Deciduoamnionitis aguda (2 placentas); Amnioitis aguda (1 placenta); Fibrina intervellosa (1 placenta); Funisitis (1 placenta); Hipoplasia del trofoblasto (1 placenta); Microcalcificaciones (1 placenta).

El 9.09% (2 pacientes) experimentaron un curso grave de la enfermedad, presentando en sus placentas varias condiciones severas, como múltiples microcalcificaciones, amnioitis

aguda, nodos sincitiales, zonas de infarto, deciduoamnioitis aguda, hialinización y fibrina perivelloso, ya sea de forma severa o moderada. En este grupo, una paciente de 18 años desarrolló anemia (normo-normo) y experimentó complicaciones y un empeoramiento del cuadro infeccioso, resultando en un desenlace fatal.

Estos hallazgos observados se relacionaron con cuadros severos de hipoperfusión pulmonar en las madres durante la gestación y la infección grave por SARS-COV-2 y coinciden con las investigaciones publicadas (17,33,34).

Laguila y colaboradores demostraron que las mujeres inmunizadas pueden transmitir anticuerpos IgG anti SARS-COV-2 por medio de la placenta, brindando así inmunización pasiva al producto(s) de la gestación. Esto se ha confirmado por la presencia de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical o en el suero del recién nacido después del nacimiento. (35)

Prácticamente la mitad del grupo (45.5%) de las pacientes estaban inmunizadas contra SARS COV-2. Este antecedente es relevante, ya que se observó que las pacientes no vacunadas presentaron síntomas graves y requirieron estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos.

Si bien algunas de las características solo fueron estudiadas por medio de un análisis histopatológico, mediante tinciones con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y rojo sirio, de cortes de parafina, con otros procedimientos se puede abrir la pauta para realizar futuros estudios con análisis mediante inmunohistoquímica, estudios moleculares, FISH e hibridación in situ, como se ha hecho en otros centros hospitalarios e investigación.

Sin embargo, en este estudio se analizan, observan y confirman características previamente reportadas en diferentes artículos, como alteraciones en la perfusión vascular placentaria, incluyendo intervalositis, hialinización perivelloso, nodos sincitiales, zonas de calcificaciones, infartos, amnioitis, corioamnionitis aguda y fibrina intervalosa (27,36).

A pesar de no analizarse en este estudio las muertes fetales asociadas a cambios coriónicos y trofoblásticos, esto se abordará en una futura publicación. Sin embargo, se recopiló información sobre la perfusión vascular materna y fetal. (30)

Dentro de los aspectos histopatológicos hay que destacar algunos hechos, en nuestro estudio, como el número de cotiledones, la integridad de la cara materna, el peso y la edad gestacional de la placenta mostraron relación con complicaciones en la perfusión placentaria. Estas características, analizadas como variables cuantitativas, podrían ofrecer indicadores sobre la salud materna y placentaria. Aunque no se estableció una relación causal, estos datos podrían ser relevantes en la evaluación macroscópica en este tipo de especímenes.

Otro aspecto obtenido en este estudio es sobre las membranas placentarias las cuales están relacionadas con la edad gestacional: a medida que avanza la gestación, tienden a volverse opacas. Además, su apariencia y color pueden alterarse en presencia de infecciones intrauterinas.

De forma destacable, algo que se puede apreciar en cuanto al análisis de los cambios encontrados tales como la hialinización y fibrina perivelloso, microcalcificaciones, la presencia de infartos, hemorragia; en varios elementos de la placenta, en sus formas de leve, moderada y severo; es que la mayoría de los casos, corresponden a placentas de mayor peso y de edad gestacional más avanzada. La observación concuerda con lo ya descrito por Levitan y colaboradores (30), cuyo grupo de trabajo concluyó que las pacientes embarazadas con diagnóstico positivo a SARS-COV-2 llegaban a concluir la gestación a término y sus placentas ser del tercer trimestre teniendo más probabilidades de ser infectadas y presentar alteraciones en perfusión materna y fetal. Esto se pueden constatar con los resultados de la presente investigación, ya que se destacan aspectos ligados a la inadecuada perfusión y vascularidad placentaria. (37)

En una paciente con hipertensión, obesidad y embarazo a término (39.3 SDG), inmunizada contra el COVID-19, su placenta mostró alteraciones como hipoplasia de las vellosidades, hialinización perivelloso y microcalcificaciones, que podrían o no estar relacionadas con el SARS-COV-2. Estas alteraciones, en este caso específico, podrían asociarse a un control prenatal inadecuado. Es crucial reconocer la importancia de la fase pre-analítica en los resultados de estudios como este. Este aspecto puede limitar investigaciones en centros hospitalarios con protocolos poco definidos o mal aplicados en el envío y recepción de muestras patológicas.

A propósito de las limitaciones en estudios de esta índole y con este tipo de características, también se suman a nuestro estudio otras limitaciones tales como: el tamaño de la muestra, la necesidad de protocolos para el manejo, envío, recepción y almacenamiento de las placentas, así como también en cuestiones técnicas como la disponibilidad de estudios moleculares y de inmunohistoquímica.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que el análisis de los hallazgos clínicos, macroscópicos y microscópicos de las placentas es de gran utilidad para entender con mayor claridad la fisiopatología de los cambios histológicos y el curso clínico de los pacientes embarazadas e infectadas con COVID19. Dicho esfuerzo queda bien ejemplificado en la reciente pandemia por SARS-COV-2, en la cual se pudo presenciar en tiempo real y de manera contundente el desarrollo del conocimiento científico a partir de los hallazgos producto del esfuerzo de diferentes profesionales. En este estudio se pudo evaluar y reforzar algunas de las observaciones ya realizadas, así como generar datos propios de nuestro centro hospitalario en esta línea, los cuales aportarán más información al cuerpo de conocimiento de esta entidad de reciente aparición.

Las características clínicas y la gravedad de las pacientes en este estudio fueron similares a las del ámbito mundial. Histológicamente destacando hallazgos y cambios relacionados con la inadecuada perfusión materna y fetal, como: la hialinización y fibrina inter- perivelloso, hipoplasia del trofoblasto, zonas de infarto, amnioitis y corioamnionitis aguda, nodos sincitiales, microcalcificaciones y alteraciones en los vasos arteriales y venosos placentarios..

A diferencia de lo publicado en artículos citados, en este estudio se identificó en seis tejidos placentarios analizados, la presencia de edema, hemorragia y cambios mixoides en cordón umbilical, sin tener hasta el momento una correlación clara con el peso placentario, edad gestacional y curso clínico de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

Se propone que la hoja de recolección de datos utilizada para este protocolo se conserve en el servicio de Anatomía Patológica como parte del expediente de los pacientes con diagnóstico de COVID-19, la cual servirá también como base de datos para futuras investigaciones.

Es de suma importancia conocer los cambios histopatológicos de las placentas COVID-19, ya que es necesario estudiar y protocolizar los mismos para que de esta manera se pueda: dar a conocer futuros tratamientos y protocolos de abordaje del binomio, disminuir posibles secuelas en el producto secundarias a deficiente perfusión placentaria, y plantear adecuadamente el curso del embarazo para prevenir la alta tasa de muertes materno-fetales, sin soslayar que servirá de base para futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Informes de situación de la enfermedad por coronavirus (COVID-2019) 27 de julio 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-july-2021>
3. Aviso Epidemiológico COVID-19 Durante el embarazo disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/avisoepidemiologico-covid-19-durante-el-embarazo-262415>
4. Informe epidemiológico semanal de embarazadas y puérperas estudiadas bajo sospecha de COVID-19, semana epidemiológica Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informesepidemiologicos-de-embarazadas-y-puerperas-estudiadasante-sospecha-de-covid-19>
5. Informe semanal de muerte materna, semana epidemiológica 30-2021. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-semanalespara-la-vigilancia-epidemiologica-de-muertes-maternas-2021>

6. Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida. Actualizado 11 de mayo de 2021. Disponible en:

https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2021/05/LineamientoSMP_COVID19Actualizacion_110521.pdf

7. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Actualizado: Mayo de 2021. Disponible en:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/656239/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral.pdf.

8.- [Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica \(sinave.gob.mx\)](http://sinave.gob.mx).

9.- Jefatura de Estadística del Hospital General "Dr. Miguel Silva". Secretaria de Salud del Estado Michoacán.

10.-Faye-Petersen, O. M., Heller, D. S., & Joshi, V. V. Development of the placenta. Handbook of Placental Patología. 2 ed. London: Taylor & francis.2017.p.16-20.

11.-Redline RW, Boyd TK, Roberts DJ, editores. Placental and gestational pathology. Cambridge University Press; 2017

12.-Baergen RN. Manual of benirschke and Kaufmann's: Pathology of the human placenta. New York, NY: Springer New York; 2011.

13.-De Salud, S. (s. f.). Dirección General de Epidemiología. gob.mx. <https://www.gob.mx/salud/acciones-yprogramas/direccion-general-de-epidemiologia>

14.-Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-June 7, 2020. 2020;69(25):769–75.

15.-Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Gervasoni F, et al. Preterm birth is not associated with asymptomatic/mild SARS-CoV-2 infection per se: Pre-pregnancy state is what matters. PLoS One [Internet]. 2021;16(8)

16.-Little C, Alsen M, Barlow J, Naymagon L, Tremblay D, Genden E, et al. The impact of socioeconomic status on the clinical outcomes of COVID-19; A retrospective cohort study. J Community Health [Internet]. 2021;46(4):794–802.

17.- Centers for Disease Control and Prevention. Health Equity Considerations and Racial and Ethnic Minority Groups. Retrieved August 11, 2020, from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/health-equity/race-ethnicity.html>.

- 18.-Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13–29.
- 19.-Orjuela S, Elizabeth T. Identificación y clasificación de los efectos adversos durante el uso de la anestesia epidural en el trabajo de parto. 2022.
- 20.-Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):35-53.
- 21.-Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020;11(1):5164.
- 22.-WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(2):232–41.
- 23.-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 Pathol*. 2020;33(11):2092–103.
- 24.-Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 2020
- 25.-Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020;2.
- 26.-Schwartz DA, Bugatti M, Santoro A, Facchetti F. Molecular pathology demonstration of SARS-CoV-2 in cytotrophoblast from placental tissue with chronic histiocytic intervillitis, trophoblast necrosis and COVID-19. *J Dev Biol*. 2021;9(3):33.
- 27.-Fatih, T. A. Ş., Erdemci, F., Fırat, A. Ş. I. R., MARAŞLI, M., & Deveci, E. Histopathological examination of the placenta after delivery in pregnant women with COVID-19. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 2022. 5(3), 868-874.
- 28.-Watkins JC, Torous VF, Roberts DJ. Defining severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) placentitis. *Arch Pathol Lab Med*. 145(11), 1341–1349.
- 29.-Garrido-Pontnou, M., Navarro, A., Camacho, J., Crispi, F., Alguacil-Guillén, M., Moreno-Baró, A., Hernandez-Losa, J., Sesé, M., Ramón Y Cajal, S., Garcia Ruíz, I., Serrano, B.,

Garcia-Aguilar, P., Suy, A., Ferreres, J. C., & Nadal, A.. Diffuse trophoblast damage is the hallmark of SARS-CoV-2-associated fetal demise. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*,2021; 34(9), 1704–1709.

30.-Levitan D, London V, McLaren RA, Mann JD, Cheng K, Silver M, et al. Histologic and immunohistochemical evaluation of 65 placentas from women with polymerase chain reaction-proven severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Arch Pathol Lab Med*; 2021;145(6):648–56.

31.-Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology* 2020;77(6):994–9.

32.-Roberts DJ, Edlow AG, Romero RJ, Coyne CB, Ting DT, Hornick JL, et al. A standardized definition of placental infection by SARS-CoV-2, a consensus statement from the National Institutes of Health/Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development SARS-CoV-2 Placental Infection Workshop. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):593.

33.-Hantoushzadeh, S., Saeednejad, R., Shariat, M., & Moradi, R. Pathological Examination of the Placenta in COVID-19–Positive Mothers: A Short Communication. *Iranian Journal of Pathology*, 2023; 18(2), 217.

34.-Heeralall, C., Ibrahim, U. H., Lazarus, L., Gathiram, P., & Mackraj, I. The effects of COVID-19 on placental morphology. *Placenta*. 2023.

35.-Laguila Altoé, A., Marques Mambriz, A. P., Cardozo, D. M., Valentini Zacarias, J. M., Laguila Visentainer, J. E., & Bahls-Pinto, L. D. Vaccine protection through placenta and breastfeeding: the unmet topic in COVID-19 pandemic. *Frontiers in Immunology* 2022;13: 910138.

36.-Colley, C. S., Hutchinson, J. C., Whitten, S. M., Siassakos, D., Sebire, N. J., & Hillman, S. L. Routine placental histopathology findings from women testing positive for SARS-CoV-2 during pregnancy: Retrospective cohort comparative study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.2023.

37.-Boyraz, B., James, K., Hornick, J. L., & Roberts, D. J. Placental pathology from COVID-19–recovered (nonacute) patients. *Human Pathology*,2022. 125, 18-22.

VIII.- Anexos:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS EN PLACENTAS DE PACIENTES COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

Subrayar o completar los datos que se solicitan.

Folio de estudio _____

Analizar las características clínicas y sociodemográficas de las embarazadas con SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.	Edad Madre:	Años cumplidos _____
	Edad Gestacional	SDG _____
	Lugar de Residencia	Municipio _____
	Paridad	a) Primípara b) Multípara
	Embarazo:	a) Único b) Múltiple
	Semana de gestación en la que se Contrajo la infección	SDG: _____
	Resultado positivo para COVID-19 por PCR O antígeno.	a) Negativo b) Positivo
	Vía resolución del parto	a) Parto b) Cesaría
	Curso del cuadro clínico de SARS-COV-2	a) Leve b) Moderada c) Severo
	Signos y síntomas	a) Fiebre b) Tos c) Disnea d) Cefalea e) Náuseas/Vómito

		f) Diarrea g) Mialgias/Artralgias h) Anosmia i) Ageusia j) Fatiga k) Otros
	Comorbilidad de las embarazadas	a) Hipertensión arterial sistémica. b) Diabetes Mellitus. c) Enfermedad cardiovascular d) Enfermedad pulmonar crónica e) Enfermedad renal crónica. f) Enfermedad hepática g) Cáncer i) Otra j) Ninguna
	Ventilación mecánica	a) Si b) No
	Unidad de Cuidados Intensivos	a) Si b) No
	Complicación post- COVID-19 en las mujeres embarazadas.	a) Lesión Renal Aguda. b) Infección agregada c) Eventos Tromboembólicos d) Falla multiorgánica e) Ninguna f) Otra
	Días de estancia Intrahospitalaria	Número de días: _____
Reconocer las características macroscópicas y microscópicas de la placenta de las embarazadas con SARS-CoV-	Forma de la Placenta	a) Redonda b) Ovoide c) Otra
	Peso de la placenta	Peso: _____ gr.
	Dimensiones de la placenta	Números Enteros: Largo _____ Ancho _____

2 atendidas en el Hospital General "Dr. Miguel Silva"		Espesor_____
	Integridad de la placenta	a)Completa b)Incompleta
	Color y textura de la placenta	a) Rojo vinoso b) Verde c) Otro
	Anormalidades en la morfología macroscópica de placentarias	a)Calcificaciones b) Infartos o trombos c) Hemorragias o coágulos d) Lóbulos adicionales e) Deposito de fibrina f) Otra
	Cara materna de la placenta	a) Completa b) Incompleta
	Número de cotiledones	a) >10 b) 10-15 c) 15-20
	Maduración de las vellosidades coriales	a)Primer trimestre b)Segundo trimestre c)Tercer trimestre
	Características de Membranas amnióticas	a)Completa b)Incompleta
	Color de la cara fetal	a)Parduzca b)Verdosa

		c) Amarilla d) Violácea
	Inserción del cordón umbilical	a) Central b) Excéntrico c) Marginal
	Vasos sanguíneos del cordón umbilical	Presencia de dos arterias y una vena a) Si b) No
	Alteraciones del cordón umbilical	a) Nudos falsos b) Nudos verdaderos c) Edema d) Estenosis
	Longitud del cordón umbilical	a) <40 cm b) 41-70 cm c) >75 cm
	Diámetro del cordón umbilical	Medición en centímetros (cm) a) 1-2 cm b) < 2 cm
	Características de la membrana amniótica	a) Completa b) Incompleta
	Cambios microscópicos de la placenta con COVID-19:	a) Corioamnionitis aguda Leve Moderado Severo Nulo b) Coriamnionitis crónica Leve Moderado Severo

		<p>Nulo</p> <p>c) Amnioitis aguda</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>d) Amnioitis crónica</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>e) Deciduo-amnioitis aguda</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>f) Deciduo-amnioitis crónica</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>g) Necrosis trofoblástica</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>h) Fibrina Intervellosa</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p>
--	--	---

		Severo Nulo i)Fibrina subcorionica Leve Moderado Severo Nulo J)Trombos intervallosos Leve Moderado Severo Nulo k)Hiperplasia de vellosidades coriales Leve Moderado Severo Nulo l)Corangiosis Leve Moderado Severo Nulo m)Villitis Leve Moderado Severo Nulo n)Funisitis
--	--	--

		<p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>o)Hipoplasia de las vellosidades</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>p)Intervelosis histiocitica</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Grave</p> <p>Severo</p> <p>q)Cariorrexis</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>r)Cambio de Tenney-Parker (nodos sinusales)</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p>
--	--	---

		<p>s)Células de hofbauer</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>t)Hemorragia parenquimatosa</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>u)Calcificaciones</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p> <p>v))Microcalcificaciones</p> <p>Leve</p> <p>Moderado</p> <p>Severo</p> <p>Nulo</p>
--	--	---