



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE  
IXTAPALUCA**

**PROYECTO TERMINAL**

**“Hallazgos histológicos en placentas de pacientes con infección por  
COVID-19 atendidas en un Centro de Tercer Nivel”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO  
MARIA DEL SOL LUNA SERRANO**

**M.C. ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**ASESORES DEL PROYECTO TERMINAL:**

**MÉDICO MATERNO FETAL TITO RAMÍREZ LOZADA  
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

**PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ENERO DEL 2021**

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO

**"Hallazgos histológicos en placentas de pacientes con infección por COVID-19 atendidas en un Centro de Tercer Nivel"**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

**MARIA DEL SOL LUNA SERRANO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ENERO 2021

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

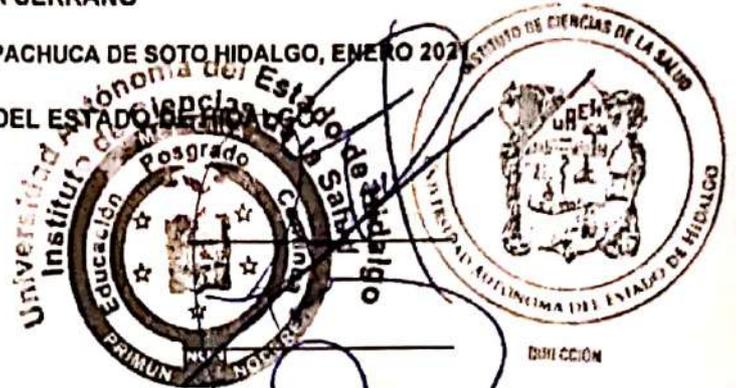
POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M.C. ESP. ALMA ROSA SANCHEZ CONEJO  
DIRECTORA GENERAL DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

DR. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

M.C. ESP. TITO RAMÍREZ LOZADA  
MEDICINA MATERNO FETAL  
ASESOR CLINICO/METODOLÓGICO DEL PROYECTO TERMINAL



*[Handwritten signatures and lines]*



HOSPITAL REGIONAL  
ALTA ESPECIALIDAD  
IXTAPALUCA

**Dirección General**

Página. 2



Ixtapaluca, Estado de México, a 05 de enero 2021

**DPEI/HRAEI/0088/2021**

**Asunto:** Carta de liberación de proyecto terminal

**Dra. María del Sol Luna Serrano**  
**Médico Residente de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia**  
**Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca**

Para los efectos administrativos que haya lugar, me permito certificar que la **Dra. María del Sol Luna Serrano** Médico Residente de 4to. grado de la **Especialidad Médica en Ginecología y Obstetricia**, con aval académico de la **Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH)** concluyó satisfactoriamente su **Proyecto Terminal** para la obtención de Título de Médico Especialista, que lleva por título "Hallazgos histológicos en placentas de pacientes con infección por COVID-19 atendidas en un centro de Tercer Nivel".

Por lo anterior, para los efectos que convengan al interesado se emite la presente carta de Liberación e impresión de Proyecto Terminal.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**DIRECTOR PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA**

**DR. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO**

GAA/eomh



## AGRADECIMIENTOS

Le dedico el siguiente proyecto a mi familia, en especial a mis padres por haberme apoyado en el transcurso de estos 4 años de manera económica y moral, sin ustedes no lo hubiera logrado; siempre han sido el pilar fundamental en esta batalla.

También te lo dedico a ti mi hijo, Alejandro Sánchez Luna, la razón de mi existencia y de seguir adelante, por ti no deje de luchar para ser una gran especialista.

“La permanencia, perseverancia y persistencia a pesar de todos los obstáculos, desalientos e imposibilidades: eso es lo que distingue las almas fuertes de las débiles”

*Thomas Carlyle*

## ÍNDICE

RESUMEN .....	7
1. INTRODUCCIÓN .....	9
Generalidades de SARS-CoV2.....	9
Generalidades de la infección en el embarazo .....	9
Transmisión vertical.....	10
Hallazgos histopatológicos en la placenta .....	11
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS .....	12
Historia y epidemiología de COVID-19 en México y el Mundo .....	12
Mortalidad por COVID-19 en México y el mundo.....	14
Morbilidad y mortalidad materna en México por COVID -19.....	14
Hallazgos histopatológicos placentarios en mujeres con COVID-19 .....	17
3. JUSTIFICACIÓN.....	22
4. OBJETIVOS.....	22
Objetivo general.....	23
Objetivos específicos .....	23
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	24
6. HIPÓTESIS .....	26
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	27
Diseño del estudio .....	27
Periodo del estudio .....	27
Criterios de selección .....	27
Muestreo.....	28
Tamaño de la muestra.....	28
Procedimientos .....	28

Definición y operacionalización de las variables de estudio .....	29
8. MARCO TEORICO.....	32
Definición operacional de infección por COVID-19 en México.....	32
Cuadro clínico y evolución de los pacientes con COVID 19 .....	33
Cambios fisiológicos que predisponen a la infección por COVID 19 en el embarazo.....	35
Transmisión vertical en la paciente embarazada.....	36
Estudios previos sobre hallazgos histopatológicos placentarios por COVID-19 .....	39
9. PROPUESTA DE SOLUCIÓN .....	44
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	45
11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	46
<i>Recursos materiales</i> .....	46
<i>Recursos humanos</i> .....	46
<i>Recursos financieros</i> .....	46
<i>Factibilidad</i> .....	46
12. RESULTADOS .....	47
Características demográficas, obstétricas y comorbilidades de las pacientes incluidas.....	47
Resultados de las pruebas diagnósticas .....	49
Gravedad de la enfermedad al diagnóstico y evolución materna .....	50
Características neonatales .....	52
Tasa de positividad para SARS-CoV2 de los neonatos y complicaciones ...	53
Análisis histopatológico de las placentas.....	56
13. DISCUSIÓN .....	61
13.1 Características generales de las pacientes .....	61

13.2 Severidad de la Infección.....	62
13.3 Comorbilidades y complicaciones maternas.....	64
13.4 Características generales de los neonatos.....	64
13.5 Positividad de los neonatos.....	65
13.6 Hallazgos histológicos de las placentas.....	67
14. CONCLUSIONES.....	70
15. RECOMENDACIONES.....	73
16. SUGERENCIAS.....	75
BIBLIOGRAFÍA.....	76
ANEXOS.....	84
Anexo 1. Algoritmo de clasificación de la severidad del COVID-19.....	84
Anexo 2. Algoritmo para la atención obstétrica por COVID-19.....	85
Anexo 3. Algoritmo para la atención obstétrica por COVID-19 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.....	86
Anexo 4. Hoja de recolección de datos.....	87

## RESUMEN

### HALLAZGOS HISTOLÓGICOS EN PLACENTAS DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 ATENDIDAS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

**Introducción.** La infección por el coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19) representa un reto de salud pública actualmente por ser una nueva cepa viral con un potencial de transmisión y mortalidad mayor que otros virus respiratorios como el de influenza H1N1. En la mujer embarazada aún no es claro si ocurre transmisión vertical.

**Objetivo general.** Describir los hallazgos histológicos en placentas de pacientes con infección por COVID-19 atendidas en un Centro de Tercer Nivel.

**Metodología.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo a partir de casos de pacientes embarazadas que ingresaron por sospecha infección por SARS-CoV2 al Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, con resolución del embarazo en mismo hospital. De las madres y de los neonatos se registró información clínica relevante. De la placenta se realizó un análisis histopatológico obteniendo información sobre el peso, características de las membranas, del cordón umbilical y del parénquima placentario. Finalmente, se realizó un análisis estadístico descriptivo en SPSS v.25 para Mac.

**Resultados.** Se incluyeron 11 pacientes, 12 neonatos y 12 placentas, ya que una de las pacientes contaba con diagnóstico de embarazo múltiple bicorionico biamniótico. La edad media de las pacientes fue  $24.0 \pm 2.9$  años, las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad (54.5%), diabetes mellitus (18.2%) e hipertensión arterial (18.2%). En 54.5% se confirmó el diagnóstico de SARS-CoV2 por RT-PCR y en 81.8% de los casos por TAC de tórax (CO-RADS). La severidad del COVID-19 en las pacientes fue enfermedad leve en el 54.5% de los casos, grave en el 18.2% y crítica en el 27.3% de los casos. Una paciente falleció por complicaciones relacionadas a Influenza H1N1. Ocurrió un óbito el cual fue prematuro extremo (8%); y de los 11 neonatos nacidos vivos, ocho

fueron pretérmino (68%) y tres de término (25%). La tasa de positividad para SARS-CoV2 entre los nacidos vivos a las 72 hrs, fue de 36.4%. El 90.9% de los neonatos nacidos vivos tuvieron alguna complicación, sin embargo, la mayoría de ellas asociadas a prematurez y a condiciones maternas existentes durante el embarazo o a factores externos, sin repercusiones en las puntuaciones de Apgar. Dentro los hallazgos histológicos placentarios, en las membranas amnióticas y en el cordón umbilical (CU) no se encontraron anomalías histológicas. El 25% del CU estaban congestivos y edematosos, y el 8% presentaron trombosis y oclusión parcial. En el parénquima placentario de neonatos positivos para COVID-19 tuvieron lesiones inflamatorias (25%-corioamnionitis crónica + fusinitis), edema o hialinización de vellosidades en (50%), fibrosis (25%), infartos subcorionicos (25%) vasculopatía en la decidua (25%) y corangiosis (50%). En el parénquima de neonatos negativos para COVID-19 se encontraron principalmente infartos subcorionicos (29%), calcificaciones focales (29%), corangiosis (29%) y hemorragia intervillositaria (43%). Solo tres de las placentas pertenecientes a neonatos positivos para SARS-CoV2 y la del óbito presentaron hallazgos histopatológicos sugestivos de la infección, compatibles a lo descrito en la literatura.

**Conclusiones.** Los hallazgos histológicos placentarios encontrados no se consideran patognomónicos de la infección, sin embargo, nuestros resultados aportan evidencia sobre la afectación de la placenta por el SARS-CoV2 y sugieren la posible transmisión vertical por vía transplacentaria, ya que el SARS-CoV2 induce cambios histopatológicos característicos en las placentas de madres positivas para COVID-19; con hallazgos distintos en placentas de neonatos positivos y negativos para SARS-Co2.

**Palabras clave.** COVID-19, placenta, histopatología, transmisión vertical.

# 1. INTRODUCCIÓN

## **Generalidades de SARS-CoV2**

El COVID-19 es la actual enfermedad de neumonía causada por el virus SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2) (1). Desde su surgimiento en Wuhan China, en Diciembre de 2019, ha causado 1 millón de muertos en el mundo y alrededor de 75,000 en México (2,3).

En México, el COVID-19 en embarazadas es la principal causa de muerte materna en lo que va del 2020; ya que el 19% de los decesos en el periodo de embarazo y puerperio han sido por dicha enfermedad (4). Por lo tanto, el COVID-19 es un serio problema de salud para la embarazada.

El SARS-CoV2 es un virus de ARN de sentido positivo, no segmentado y envuelto que forma parte de la subfamilia del sarbecovirus, ortocoronavirinae, que se distribuye ampliamente en humanos y otros mamíferos (5). Su diámetro es de aproximadamente 65 a 125 nm, contiene hebras simples de ARN y está provisto de puntas en forma de corona en la superficie exterior. El SARS-CoV2 es un nuevo coronavirus  $\beta$  después del SARS-CoV y MERS-CoV previamente identificados que condujeron a insuficiencia pulmonar e infección del tracto respiratorio potencialmente mortal (6).

## **Generalidades de la infección en el embarazo**

Las mujeres embarazadas y sus fetos representan una población de alto riesgo durante los brotes de enfermedades infecciosas debido a diversos cambios fisiológicos y mecánicos en el embarazo que aumentan la susceptibilidad a las infecciones respiratorias que contribuyen a una rápida progresión a insuficiencia respiratoria en la gestante. Entre otros cambios, ocurre un predominio de

linfocitos T-helper 2 (Th2) más que Th1, que protegen al feto y deja a la madre vulnerable a las infecciones virales (7).

El pronóstico es malo después de la infección en comparación con las mujeres que no están embarazadas, debido a que ocurren cambios en las hormonas reproductivas y el sistema inmunológico durante el embarazo que las hacen colectivamente más susceptibles a ciertas infecciones. Más importante aún, se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina (ECA) -2, el receptor del SARS-CoV-2, está muy aumentada durante el embarazo, lo que puede contribuir a la susceptibilidad al SARS-CoV-2 (8).

En las mujeres embarazadas con COVID-19, la obesidad, el asma y las enfermedades cardiovasculares aumentan la morbilidad durante el embarazo. Los informes actuales describen una mayor tasa de partos prematuros y cesáreas y algunos desenlaces adversos en el feto y neonato(9,10). Se ha informado además, que las mujeres positivas para SARS-CoV2 tienen un cuadro clínico similar a la preeclampsia, mayor prevalencia de preeclampsia; pero además, las mujeres embarazadas también desarrollan cuadros clínicos moderados y severos como la población no embarazada que las pone en riesgo de muerte (11).

### **Transmisión vertical**

Se ha descrito que existe una elevada probabilidad de que exista una transmisión vertical del SARS-CoV2(12). Si bien no en todos los casos, revisiones sistemáticas han encontrado una tasa de positividad en nacidos de madres con COVID-19 de 1.01%-4.65% (12,13). Aunado a lo anterior, un estudio previo ha reportado una fuerte expresión de las proteínas S y N del SARS-CoV-2 en la placenta de una mujer embarazada COVID-19 cuyo recién nacido dio positivo en la prueba de ARN viral y desarrolló neumonía COVID-19 poco después del nacimiento (14). Además, se han identificado antígenos, ARN y/o partículas del

SARS-CoV-2 morfológicamente compatibles con el coronavirus en el sincitiotrofoblasto vellosos, células endoteliales, fibroblastos, macrófagos maternos y células de Hofbauer y células mononucleares intravasculares fetales (15).

### **Hallazgos histopatológicos en la placenta**

Si bien, no en todos los estudios se han encontrado anomalías en las placentas de mujeres positivas para SARS-CoV2, los hallazgos histopatológicos más comunes en placentas y anexos de embarazadas con COVID-19 son trombosis, intervellitis crónica, infiltración de macrófagos y depósitos de fibrina en el lado fetal, e infiltrados de macrófagos y arteriopatía de la decidua en el lado materno(16–20).

El objetivo del presente estudio es describir los hallazgos histológicos en placentas de pacientes embarazadas con infección por COVID-19 atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, con la finalidad de determinar si los hallazgos histopatológicos pueden justificar las complicaciones fetales y maternas, así como corroborar o descartar la transmisión vertical transplacentaria.

## 2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

### **Historia y epidemiología de COVID-19 en México y el Mundo**

En diciembre de 2019, se informó un brote de neumonía de origen desconocido en Wuhan, provincia de Hubei, China, caracterizada por fiebre, tos seca y fatiga, así como por síntomas gastrointestinales ocasionales. La mayoría de estos casos estaban vinculados epidemiológicamente al mercado mayorista de mariscos de Huanan. El brote inicial se informó en el mercado en diciembre de 2019 e involucró a aproximadamente el 66% del personal que allí laboraba. Cronológicamente, desde el 18 de diciembre de 2019 hasta el 29 de diciembre de 2019, cinco pacientes fueron hospitalizados con síndrome de dificultad respiratoria aguda y uno de estos pacientes falleció; para el 2 de enero de 2020, 41 pacientes ingresados en el hospital habían sido identificados como infectados por COVID-19, confirmados por laboratorio, y casi la mitad de estos pacientes tenían enfermedades subyacentes, como diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular (21,22).

La inoculación de líquido de lavado broncoalveolar obtenido de pacientes con neumonía de origen desconocido en células epiteliales de las vías respiratorias humanas y líneas celulares Vero E6 y Huh7 condujo al aislamiento de un nuevo beta-coronavirus, el SARS-CoV-2, anteriormente denominado 2019-nCov. Previamente en 2003, otro coronavirus que causaba neumonía misteriosa, también se identificó por primera vez en el sudeste de China, especialmente en la provincia de Guangdong, y se denominó coronavirus del SARS (Síndrome Agudo Respiratorio Grave, por sus siglas en inglés), mientras que, en el 2012, en el medio oriente se originó el MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) también causado por un coronavirus (23,24).

El mercado se cerró el 1 de enero de 2020, después del anuncio de una alerta epidemiológica por parte de la autoridad local de salud el 31 de diciembre de

2019. Sin embargo, en el mes siguiente (enero 2020) miles de personas en China, incluidas muchas provincias (como Hubei, Zhejiang, Guangdong, Henan, Hunan, etc.) y ciudades (Beijing y Shanghai) presentaron una propagación desenfrenada de la enfermedad. Además, para el 30 de enero se identificó la enfermedad por el SARS-CoV-2 en otros países como Taiwán, Tailandia, Vietnam, Malasia, Nepal, Sri Lanka, Camboya, Japón, Singapur, República de Corea, Emiratos Árabes Unidos, EE.UU., Filipinas, India, Australia, Canadá, Finlandia, Francia y Alemania. Hasta el momento, el SARS-CoV-2 ha afectado a más de 240 países y se ha convertido en un importante problema de salud mundial (22,25).

El COVID-19 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020 y fue comenzada en Wuhan, China (26).

En el mundo, hasta el día de hoy (25 de septiembre de 2020), hay 32.2 millones enfermos por COVID-19 (EE.UU. Brasil y India son los países con más contagios, respectivamente). En países como Europa, la incidencia es alrededor de 2000 casos por millón de personas, mientras que globalmente es de 1866; en EE.UU. es de 11,634 y en América Latina va desde 98 casos en Belice hasta 12,674 en Panamá. Hasta la fecha hay 188 regiones afectadas (2,27).

En México, hay 715,457 casos confirmados de COVID-19, alrededor de 22,000 casos activos y 84,348 sospechosos. El 52.01% de los casos son del sexo masculino. Los estados más afectados son la Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato, Nuevo León, Veracruz, Tabasco y Puebla. La incidencia es de 5652 casos por millón de personas (4).

## **Mortalidad por COVID-19 en México y el mundo**

En México al 19 de Julio de 2020 han ocurrido 75,439 defunciones. Globalmente, las defunciones ascienden hasta 981,808 (principalmente en EE. UU, Brasil, India, México y Reino Unido). Las tasas de mortalidad son altas (4).

Las personas con mayor riesgo de morir por la infección son las personas de la tercera edad (mayores de 60 años) o con comorbilidades crónicas como hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como obesidad, enfermedades renales y otras enfermedades respiratorias; no obstante se han registrado numerosas complicaciones y fallecimientos en pacientes más jóvenes, o bien, sin comorbilidades asociadas (4,28,29). Además, la mortalidad está asociada con la neumonía severa y con factores de riesgo como la ya mencionada edad avanzada y falla orgánica. La mortalidad hospitalaria se encuentra alrededor del 28%. EE.UU. es el país con mayor número de muertes (140,563), seguido de Brasil (79,488) y el Reino Unido (45,385); México se encuentra en el cuarto lugar de mortalidad. Además, la OMS ha estipulado que la tasa de mortalidad de COVID-19 es 10 veces más alta que la de la influenza o la gripe (4,28–30).

## **Morbilidad y mortalidad materna en México por COVID -19**

En México, la Dirección General de Epidemiología emitió el 17 de Agosto de este año la última actualización del informe epidemiológico Semanal de Embarazadas y puérperas estudiadas, ante sospecha de COVID-19, en el que señala que se han notificado en el país y hasta el 17 de Agosto 2020, 4,331 mujeres con embarazo/puerperio en seguimiento por infección por COVID-19, incluidas 112 defunciones (letalidad de 2.58%), en las que se confirmó la infección por SARS COV 2, al realizar el análisis por separado de este grupo observamos que la letalidad de las puérperas es del 8.77%. Las entidades federativas con más casos reportados son, Ciudad de México con 515, Tabasco con 328 y Estado de

México con 320, Nuevo León 226, Sonora 213, Guanajuato 218 y Veracruz 208. Sin embargo, las entidades con la razón de muerte más elevada son Tabasco, Baja California, Quintana Roo y Sinaloa.

La razón de Mortalidad Materna para COVID 19 es de 8.8 x 100,000 RNV a la semana epidemiológica 33 y representa el 20.6 % de las muertes maternas reportadas, siendo esta la primera causa de muerte materna en lo que va del 2020 (70).

Las comorbilidades más frecuentemente encontradas en las mujeres que fallecieron son obesidad, diabetes, hipertensión y asma.

La razón de muerte materna asociada a COVID-19 es de 7.3 por 100 mil nacimientos. Las principales causas de defunción reportadas fueron: COVID-19 (18.5%), enfermedad hipertensiva, edema y proteinuria en el embarazo, el parto y el puerperio (16.7%); hemorragia obstétrica (16.5%); probable COVID-19 (6.2%); Aborto (5.5%). Cabe resaltar que las causas indirectas no infecciosas representaron el 18.3% del total de las defunciones y que el grupo de edad con mayor número de muertes maternas es el de 30 a 34 años. Las entidades con más defunciones maternas son Estado de México, Chiapas, Chihuahua, Jalisco, Ciudad de México y Puebla (70).

En general, se acepta que las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad graves por infecciones respiratorias específicas, como el H1N1 y la neumonía por varicela. Esto incluye un mayor riesgo de enfermedad cuando se infecta con virus de la misma familia como COVID-19 y otras infecciones respiratorias virales, como influenza. Con respecto al COVID-19, los datos actualmente disponibles son limitados, y no indican que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de infección o morbilidad (por ejemplo, necesidad de una unidad de cuidados intensivos, admisión o mortalidad) en comparación con los individuos de la población general. Una intensa respuesta inflamatoria se ha informado como una de las características clave del COVID-19 grave y como hay una inmunosupresión relativa en el embarazo, esto puede

explicar por qué muchas mujeres embarazadas no desarrollan síntomas respiratorios graves. Sin embargo, las mujeres embarazadas con comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de enfermedad grave compatible con la población general con comorbilidades similares.

Las características de COVID-19 en el embarazo son fiebre, tos, disnea y linfopenia, etc. La dificultad para respirar es descrita en hasta el 18% de los pacientes con COVID-19. En algunos casos, esto puede ser difícil de distinguir de disnea fisiológica debido al aumento de demandas de oxígeno materno, del metabolismo elevado, anemia gestacional y consumo de oxígeno fetal, que son comunes en el embarazo. Los síntomas de presentación pueden variar, y las mujeres presentan un espectro de manifestaciones clínicas que van desde síntomas leves y signos de enfermedad grave, incluida la neumonía con o sin síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la insuficiencia renal y la disfunción multiorgánica pueden requerir un diagnóstico crítico avanzado inmediato y asistencia médica (71).

Entre las principales preocupaciones del ginecoobstetra está la posible transmisión vertical (prenatal o intraparto) del virus. Al recordar su similitud con el SARS-CoV1, éste tenía un bajo riesgo de transmisión vertical. Así, en conjunto con los informes que se tienen hasta ahora en la bibliografía, no hay evidencia suficiente de transmisión vertical (72).

Wang y Dong reportaron dos casos de posible transmisión vertical. El primero con positividad del neonato a las 36 horas de la cesárea. Los autores afirman haber tenido las medidas de contención y prevención adecuadas, pero no descartan la transmisión horizontal. En el segundo caso, el recién nacido tuvo elevación de los anticuerpos 2 horas después del nacimiento. La elevación del anticuerpo IgM sugiere que el neonato tuvo una infección in útero, porque no tienen paso transplacentario y suelen elevarse 3-7 días posteriores al contagio; sin embargo,

nunca tuvo PCR positiva para carga viral en 4 pruebas en distintos días y el recién nacido permaneció asintomático (72).

### **Hallazgos histopatológicos placentarios en mujeres con COVID-19**

A continuación, se presentan algunos estudios previos en los cuales se han presentado hallazgos histopatológicos en placentas de mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV2.

En un estudio realizado por Baergen y cols. se describe la patología y la información clínica de 20 placentas cuya madre dio positivo para COVID-19. Para ello, 10 placentas fueron estudiadas; debido a la naturaleza infecciosa del tejido, se realizó la fijación durante 48 h antes de la disección; la información clínica se recuperó de la historia clínica electrónica o de la hoja de acceso a patología quirúrgica; no se realizaron pruebas para COVID-19 en el tejido placentario. En los resultados se encontró que 4 madres tuvieron síntomas como fiebre, neumonía, hipoxia aguda y disnea; las restantes eran asintomáticas. En todos los casos, los lactantes tuvieron Apgar de 8 o 9 a los 5 min y fueron ingresados en la sala de recién nacidos sanos y dados de alta sin secuelas; todos resultaron negativos a COVID-19. Las lesiones estudiadas se clasificaron según los criterios de Amsterdam; la lesión más común fue la mala perfusión vascular fetal en 45%; en 3 casos, esta fue la presencia de depósito de fibrina intramural en 1 o 2 focos, 2 casos mostraron solo focos de cariorrexis estroma vascular vellosa, mientras que los restantes mostraron múltiples lesiones; algunos casos mostraron trombos intramurales no oclusivos muy recientes; además, en todos los casos, la mala perfusión vascular fetal fue de bajo grado. Otros hallazgos incluyeron macrófagos de meconio, lesiones de mala perfusión vascular materna y aumento focal en el depósito de fibrina perivilloso; un caso, en el que el paciente tenía neumonía e hipoxia, mostró evidencia de infección ascendente con corioamnionitis aguda y funisitis aguda; 4 casos mostraron vellosidades crónicas, que fue de alto grado en 2 casos y se asoció a vasculopatía obliterante

en 1 caso. Esto hallazgos sugieren que la infección materna por COVID-19 podría estar asociada con la propensión a la trombosis en la circulación fetal (16).

Chen y cols. elaboraron un estudio con el objetivo de investigar las características clínicas y la patología placentaria de la infección COVID-19 en el embarazo y evaluar el potencial de transmisión vertical intrauterina. Se estudiaron 3 placentas de mujeres embarazadas con infección confirmada (todas dieron a luz por cesárea de emergencia) y se recopiló su material clínico que incluía tejido placentario y tomografía computarizada de pulmón, y los resultados de laboratorio. Se observó que las 3 pacientes presentaron fiebre pero no leucopenia ni linfopenia; los bebés dieron negativo COVID-19; 1 bebé prematuro tenía bajo peso al nacer; hubo varios grados de depósito de fibrina dentro y alrededor de las vellosidades con aumentos de nódulos sincitiales locales en las 3 placentas; 1 caso mostró la morfología concomitante de hemangioma coriónico y otro con infarto placentario masivo; no se observó ningún cambio patológico de la villitis y la corioamnionitis; todas las muestras fueron negativas para COVID-19. En conclusión, el estudio patológico sugiere que no existen cambios morfológicos relacionados con la infección en las 3 placentas (18).

Mulvey y cols. estudiaron la patología placentaria de 5 partos a término de pacientes con COVID-19 y se compararon con 5 controles sanos. Los autores observaron que todas presentaban características histológicas indicativas de mala perfusión vascular fetal caracterizada por vellosidades avasculares focales y trombos en vasos fetales más grandes; se observó trombosis franca de los vasos de la placa coriónica fetal en 3 casos, mientras que en 2 casos la trombosis del vaso más grande estaba confinada en las vellosidades de los vasos sanguíneos; también se observaron lesiones distales en las vellosidades indicativas de una mala perfusión fetal en 2 casos representados en un caso como un caso focal de la vellosidad vascular y en otro caso vascular; la deposición de complemento vascular en las placentas no fue anormal y la tinción para ARN viral y proteína de pico viral fue negativa; otros hallazgos fueron:

aumento focal de la corangiosis focal de fibrina perivillosa, inserción furcada del cordón umbilical y meconio. Ninguno de los 5 controles mostró mala perfusión vascular fetal, vellosidades avasculares y trombosis en los vasos más grandes. El estudio concluyó que si bien, todos los casos resultaron saludables, estos hallazgos indican la naturaleza sistémica de la infección por COVID-19 y, específicamente, el hallazgo de trombosis vascular sin depósito de complemento puede reflejar la naturaleza sistémica de los efectos procoagulantes de COVID-19 no relacionados con la activación sistémica del complemento (19).

Lokken y cols. desarrollaron un estudio para describir la enfermedad materna y los resultados obstétricos asociados con la enfermedad por COVID-19 en el embarazo. Se identificaron un total de 46 pacientes embarazadas con COVID-19 positivo y el 93.5% eran sintomáticas y la mayoría estaban en su segundo o tercer trimestre; los síntomas se resolvieron en una mediana de 24 días. En particular, 16% fueron hospitalizadas, incluida 1 ingresada en la UCI. 15% se clasificaron como enfermedad grave y casi todos los pacientes tenían sobrepeso, obesidad, asma u otras comorbilidades; de los 8 partos que ocurrieron, hubo 1 parto prematuro a las 33 semanas para mejorar el estado pulmonar en una mujer con obesidad de clase III y 1 muerte fetal de etiología desconocida. En un caso, se realizó una autopsia fetal con evaluación macroscópica e histopatológica de los tejidos fetales y la placenta; el examen post mortem de la placenta reveló villitis crónica grave, pero sin inclusiones virales; la prueba de PCR cualitativa de tejidos placentarios y fetales fue negativa para SARS-CoV-2 y citomegalovirus; la etiología en este caso no estaba clara. Los autores concluyeron que la enfermedad grave por COVID-19 se produjo principalmente en mujeres con sobrepeso u obesas y que puede aumentar sinérgicamente el riesgo de un parto prematuro (31).

Panichaya y cols. reportaron el caso de una mujer embarazada de 43 años sin enfermedad subyacente a las 18 semanas de gestación que presentó fiebre y malestar en el pecho; dio positivo para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, pero no

recibió ningún tratamiento debido a síntomas leves. Los resultados del cariotipo que se informaron al 10 día de ingreso y demostraron síndrome de Down fetal, por lo que la paciente decidió la interrupción del embarazo y después de 2 resultados negativos para SARS-CoV-2, se administró misoprostol; el parto vaginal se realizó con éxito sin complicaciones. El resultado para SARS-CoV-2 de la placenta y del feto fue negativo; no se realizó autopsia fetal, pero el examen de la placenta no reveló una inclusión viral definida, un organismo o una inflamación de la membrana extraplacentaria; el muestreo de tejidos placentarios reveló vellosidades dismórficas que pueden ser el resultado clínico del síndrome de Down fetal. Los autores concluyeron que el embarazo no agravó el COVID-19 y que la infección prolongada tampoco causó complicaciones del embarazo en esta paciente, desafortunadamente, este informe no puede excluir la transmisión vertical, ya que se detectó SARS-CoV-2 en placenta con cambios histológicos inflamatorios (32).

Finalmente, Algarroba y cols. presentaron el caso de rápido deterioro clínico en una mujer de 40 años con 28 semanas de gestación causado por COVID-19 grave; esta acudió a emergencias con disnea, tos e hipoxia e ingreso con neumonía por sepsis; su estado clínico se deterioró necesitando oxígeno; fue intubada, sedada y se le inició una infusión de norepinefrina debido a la hipotensión para mantener la perfusión adecuada de la placenta; en el 4 día desarrolló acidosis metabólica, su estado continuó deteriorándose y se procedió al parto para optimizar el tratamiento materno y disminuir la morbilidad fetal; se le realizó una cesárea sin complicaciones y la paciente pudo recuperarse después de esto; él bebe dio negativo a COVID-19. Utilizaron microscopía electrónica para evaluar la posible transmisión viral en la placenta, se visualizó e identificó los viriones de coronavirus que invaden los sincitiotrofoblastos en las vellosidades placentarias. Se informó que los cortes de la placenta mostraron vellosidades coriónicas maduras con edema velloso focal y un área de vasculopatía decidual en la superficie materna; el estudio de una sección gruesa mostró las vellosidades terminales que contienen vasos sanguíneos fetales y

esta área se utilizó para la microscopía donde se observó que contenía sincitiotrofbastos, fibroblastos, células endoteliales y glóbulos rojos fetales; un solo virión fue visible invadiendo un sincitiotrofbasto, el cual se volvió a visualizar con un aumento mayor; también se visualizó un solo virión en una microvellosidad. Se concluyó que estos hallazgos contribuyen aún más a la evidencia de infección placentaria con SARS-CoV-2; sin embargo, no hubo evidencia de infección fetal (33).

Se ha demostrado que la placenta posee receptores ACE2 en el citotrofbasto veloso y el sincitiotrofbasto y se ha postulado que hallazgos sugieren que el coronavirus entra en las células huésped a través de estos receptores ACE2, y por lo tanto, pueden inducir cambios histopatológicos en la placenta (34).

Los hallazgos histopatológicos que se han reportado en las placentas de madres con COVID-19 se pueden clasificar en hallazgos en la cara materna y hallazgos en la cara fetal (16–20).

En el lado fetal de la placenta, se han descrito trombosis en placa coriónica y en las vellosidades del tallo; también, intervellositis crónica, infiltrado de macrófagos y deposición de fibrina. Por otro lado, en la cara materna de la placenta se han descrito infiltrados de macrófagos y arteriopatía en la decidua (16-20).

### 3. JUSTIFICACIÓN

La realización de este estudio es importante dado que la infección por SARS-CoV2 es un problema de salud en México y el mundo. El Estado de México es el segundo estado con más número de casos; cuya transmisión comunitaria se encuentra activa y ha ocasionado un importante número de muertos (3,35,36). La afectación de embarazadas es común; hasta el momento han fallecido alrededor de 100 mujeres embarazadas por COVID-19.

Si bien, no hay evidencia contundente de transmisión vertical en mujeres embarazadas infectadas con COVID-19, la infección materna puede causar anomalías placentarias que pueden ocasionar resultados perinatales adversos graves como parto prematuro y sufrimiento fetal (37).

Algunos estudios no han encontrado evidencia contundente de transmisión vertical, como los realizados por Chen y cols.(18), Muvery y cols.(38), Ying y cols.(39) o Peng y cols.(40) quienes no encontraron positividad del SARS-CoV2 en la placenta ni positividad en los neonatos estudiados. Mientras que otros estudios, si apoyan una transmisión vertical, incluyendo los realizados por Patané y cols.(17), Penfield y cols.,(41) Shane y cols.(20) o Algarroba y cols.(33).

Por lo tanto, este estudio contribuirá a aclarar si la transmisión vertical de la infección por SARS-CoV2 es posible, y si ocurren anomalías histológicas placentarias en las pacientes infectadas con COVID-19, lo cual tiene relevancia clínica, epidemiológica y pronóstica. Dado que aún no se conocen por completo diversos aspectos del COVID-19, incluyendo los relacionados con la transmisión vertical y las anomalías placentarias histológicas porque es una enfermedad infecciosa emergente, este estudio aportará información valiosa a la literatura y podría conducir a la realización de futuros estudios. Pero, sobre todo ayudará a saber si los hallazgos histopatológicos pueden justificar las complicaciones maternas y neonatales (parto prematuro, sufrimiento fetal, etc).

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir los hallazgos histológicos en placentas de pacientes con infección por COVID-19 atendidas en un Centro de Tercer Nivel.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características generales de las gestantes con infección por COVID-19.
2. Determinar la severidad de la infección por COVID 19.
5. Identificar las comorbilidades y complicaciones maternas.
6. Describir las características generales de los neonatos (Capurro, puntuación Apgar, peso al nacer).
7. Determinar la tasa positividad de los neonatos a SARS-CoV2 al nacimiento y a las 72 horas.
8. Describir los hallazgos microscópicos anormales de los anexos fetales.

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el COVID-19 ya es una de las primeras causas de mortalidad; en embarazadas es la principal causa de muerte materna en lo que va del 2020; ya que el 19% de los decesos en el periodo de embarazo y puerperio han sido por COVID-19. El número de mujeres embarazadas con COVID-19 ya supera los 3000 casos. El 88% de los diagnósticos se han realizado durante el embarazo y el 12% restante en el periodo posterior al parto (4).

Se ha encontrado que la transmisión vertical del SARS-CoV-2 es posible, aunque existe aún poca evidencia (37). En una revisión sistemática que incluyó un total de 1287 mujeres embarazadas se encontró que 13 recién nacidos dieron positivo también a COVID-19 mediante PCR, dando una tasa de 1.01% de transmisión (12). Mientras que, en otra revisión sistemática, se encontró que de 86 neonatos de madres con COVID-19 sometidos a prueba de PCR para COVID-19, 4 dieron positivo, lo que da una tasa de infección del 4.65% (13).

Aunque la mayoría de las infecciones por COVID-19 en mujeres embarazadas son leves, están surgiendo datos que demuestran una patología placentaria significativa a pesar de la falta de niveles detectables del virus en todas las placentas (42,43). Hasta el momento se desconoce si el virus se replica en la placenta y es una causa de anomalías placentarias (42,44). Sin embargo, se han encontrado algunas anomalías histopatológicas en el parénquima placentario, las membranas y el cordón umbilical que sugieren que bajo alguna circunstancias el virus altera estos tejidos (45).

Sin embargo, aún falta por incrementar las observaciones dado que no en todos los estudios se han encontrado tales alteraciones, se requiere mayor evidencia que corrobore o descarte la evidencia disponible y que ayude a determinar si los hallazgos histopatológicos pueden justificar las complicaciones maternas y fetales.

Con base en lo anterior, en el presente estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuáles son los hallazgos histológicos en placentas de pacientes con infección por COVID-19 atendidas en un Centro de Tercer Nivel?**

## **6. HIPÓTESIS**

Aunque metodológica y estadísticamente los estudios descriptivos no requieren hipótesis, se presenta la siguiente hipótesis, con base en lo reportado en la literatura:

Los hallazgos histopatológicos más comunes en placentas y anexos de embarazadas con COVID-19 son trombosis, intervillositis crónica, infiltración de macrófagos y depósitos de fibrina en el lado fetal, e infiltrados de macrófagos y arteriopatía de la decidua en el lado materno (8-42).

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de los hallazgos histológicos en placentas de pacientes con infección por COVID-19, atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), en el periodo comprendido entre el 1 de marzo al 31 de Agosto de 2020.

### **Periodo del estudio**

1 de marzo al 31 de Agosto de 2020.

### **Criterios de selección**

#### *Criterios de inclusión*

- Placentas de pacientes con infección por SARS-CoV2 confirmada por PCR de hisopado nasofaríngeo y/o tomografía axial computada de tórax (CORADS 3 o mayor) que fueron atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca durante el periodo de estudio.
- Recién nacidos de mujeres con infección por COVID-19.

#### *Criterios de no inclusión*

- Pacientes que ingresaron como sospechosas de infección por COVID-19 y se descartó.
- Pacientes enviadas de otras unidades en el puerperio con el diagnóstico de COVID-19.
- Recién nacidos enviados de otras unidades con el diagnóstico de infección por COVID-19.

### *Criterios de eliminación*

- Expedientes incompletos.

### **Muestreo**

Placentas de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

### **Tamaño de la muestra**

Pacientes embarazadas positivas a infección por SARS-CoV2 diagnosticadas y atendidas en el HRAE Ixtapaluca, sus recién nacidos y las placentas de las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.

### **Procedimientos**

1. El protocolo fue sometido a aprobación de los Comités Locales de Bioética e Investigación en Salud del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.
2. Dado que se se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo no se requirió de consentimiento informado.
3. Se registró información general de las pacientes en una hoja de Excel incluyendo, edad cronológica, edad gestacional, comorbilidades, severidad de la enfermedad, complicaciones maternas médicas y obstétricas.
4. Del neonato se registró el Capurro, puntuación Apgar, peso al nacer, el resultado de la PCR al nacer y a las 72 horas, complicaciones neonatales y razón del egreso.
5. En las placentas se realizó un análisis macroscópico e histopatológico obteniendo la información: peso, características de las membranas, del cordón umbilical y del parénquima placentario.
6. A los datos obtenidos se les aplicaron pruebas de estadística descriptiva.

## Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>A. Estadístico</b>
<b>Edad</b>	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Edad en años registrada en el expediente	Discreta	Cuantitativa	Media, desviación estándar
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de enfermedades adicionales al COVID-19 en los pacientes.	Enfermedades registradas en antecedentes personales patológicos	Nominal	Cualitativa	Frecuencias simples y porcentajes
<b>Severidad de la enfermedad</b>	Gravedad de la infección por COVID-19, con base en las características clínicas y paraclínicas	Asintomática o Leve  Severa o grave  Crítica	Ordinal	Cualitativa	Frecuencias simples y porcentajes
<b>Edad gestacional</b>	Semanas de gestación al momento de la atención por COVID y resolución del embarazo.	Semanas y días al momento del término del embarazo	Discreta	Cuantitativa	Media, desviación estándar
<b>Complicaciones maternas médicas</b>	Desarrollo de padecimientos médicos en la madre secundarios al COVID-19.	Complicaciones no obstétricas asociadas a COVID-19	Nominal	Cualitativa	Frecuencias simples y porcentajes
<b>Complicaciones maternas obstétricas</b>	Desarrollo de enfermedades obstétricas en la madre a consecuencia o no del COVID-19.	Complicaciones obstétricas asociadas a COVID-19	Nominal	Cualitativa	Frecuencias simples y porcentajes
<b>Sexo</b>	Características sexuales del neonato que lo definen como	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa	Frecuencias simples y porcentajes

	masculino o femenino				
<b>Peso al nacer</b>	Masa del neonato expresada en gramos al nacimiento.	Gramos	Continua	Cuantitativa	Media, desviación estándar
<b>Apgar</b>	Puntos obtenidos en la valoración APGAR al minuto y a los 5' postnatales.	Puntaje de 0 – 10 determinada al minuto y a los cinco minutos del nacimiento	Discreta	Cuantitativa	Media, desviación estándar
<b>Capurro</b>	Estimación de la edad gestacional con el método de Capurro, el cual considera la forma de la oreja, el tamaño de la glándula mamaria, formación del pezón, textura de la piel y pliegues plantares.	Semanas y días	Continua	Cuantitativa	Media, desviación estándar
<b>Resultado de la PCR</b>	Resultado de la prueba diagnóstica para COVID-19 realizada por RT-PCR a la madre y los neonatos.	Positiva Negativa	Nominal	Cualitativa	Frecuencias , porcentajes
<b>Complicaciones perinatales</b>	Desarrollo de enfermedades neonatales posiblemente secundarias a COVID-19 u otras condiciones neonatales	Se registrarán durante el seguimiento de la paciente y/o mediante revisión de registros del expediente. Complicaciones in útero y del recién nacido	Nominal	Cualitativa	Frecuencias , porcentajes
<b>Razón de egreso</b>	Motivo de egreso del paciente; por mejoría o defunción.	Mejoría Defunción Buscar todas las opciones del	Nominal	Cualitativa	Frecuencias , porcentajes

		expediente electrónico			
<b>Peso placentario</b>	Masa de placenta expresada en gramos.	Gramos	Continua	Cuantitativa	Media, desviación estándar
<b>Características de las membranas</b>	Características de las membranas amnióticas	Hallazgos macro y microscópicos anormales	Nominal	Cualitativa	Frecuencias, porcentajes
<b>Características del cordón umbilical</b>	Características del cordón umbilical	Hallazgos macro y microscópicos anormales.	Nominal	Cualitativa	Frecuencias, porcentajes
<b>Características del parénquima placentario</b>	Características del parénquima placentario	Hallazgos macro y microscópicos anormales.	Nominal	Cualitativa	Frecuencias, porcentajes

## 8. MARCO TEORICO

### **Definición operacional de infección por COVID-19 en México**

A continuación, se presentan las definiciones operacionales de infección por COVID-19 en México de acuerdo al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) (3,36).

#### **Caso sospechoso:**

Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea (dato de gravedad) o cefalea\*

Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas menores:

- Mialgias
- Artralgias
- Odinofagia
- Escalofríos
- Dolor torácico(3,36).

\*En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir la cefalea.

Esta definición se hace oficial a partir del día martes 25 de agosto del presente año; por tal motivo, solicitamos amablemente su apoyo para que, a través de las entidades federativas e instituciones a su digno cargo, sea difundida y operacionalizada, con las unidades de todo el Sector Salud para su notificación oportuna al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) (3,36).

#### **Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave:**

Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Leve y además presente dificultad para respirar y esté hospitalizado (3,36).

**Caso confirmado:**

Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE\*\* \*En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea (3,36).

**Cuadro clínico y evolución de los pacientes con COVID 19***Signos y síntomas*

Los principales son fiebre (87.9%), tos seca (67.7%), astenia (38.1%), expectoración (33.4%), disnea (18.6 %), dolor de garganta (13.9%), cefalea (13.6%), mialgia o artralgia (14.8%), escalofríos (11.4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4.8%), diarrea (3.7%), hemoptisis (0.9%) y congestión conjuntival (0.8%). Otros incluyen la falta de aliento, rinorrea, dolor en el pecho y dolor muscular (1). A continuación, se describen distintas formas de presentación del COVID.

*Enfermedad leve*

La enfermedad es leve en la mayoría de las personas (80%). Los síntomas más comunes son fiebre (50%) y tos (38%). Todos los pacientes se recuperaron con terapia sintomática y no hay muertes, principalmente en pacientes sin comorbilidades y jóvenes. Además de los síntomas mencionados, la enfermedad leve puede incluir la producción de esputo (28%), dolor de cabeza (8%) y hemoptisis. Este grado de enfermedad es ambulatorio, por lo que no necesita de hospitalización. Por otro lado, existen casos asintomáticos que no enferman, pero si pueden contagiar el virus (46,47).

*Neumonía moderada*

En aquellos pacientes que desarrollan neumonía, se describen moteado múltiple y opacidad en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax. La sintomatología de leve a moderada puede ser ya un indicador de la presencia de neumonía. En

estos casos existe hospitalización y los síntomas más frecuentes en este momento son la fiebre, la astenia y la tos. Sólo el 43.8% de los pacientes tienen fiebre en el momento del ingreso, aunque durante su estancia en el hospital la gran mayoría la desarrollan. Además, el 11% de los pacientes críticamente enfermos no presentan fiebre al inicio de los síntomas. El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar. Los hallazgos de laboratorio son consistentes con el síndrome hiperinflamatorio observado en otras infecciones como SARS-CoV-1 y la gripe aviar, y se ha observado una elevación progresiva de los niveles de neutrófilos, indicadores de inflamación y de daño miocárdico con la progresión de la enfermedad (48,49).

#### *Neumonía severa*

En Europa se informó que, entre los casos confirmados, 30% requirieron ingreso y 4% se consideraban en estado crítico, definido como la necesidad de ventilación mecánica u otro criterio de ser atendidos en UCI. El 13.8% de los pacientes evolucionan a neumonía severa con síntomas y signos como disnea, taquipnea  $\geq 30$  min, saturación  $O_2 \leq 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ , y/o infiltrados pulmonares de  $\geq 50\%$  de los campos radiológicos en 24-48% (50,51).

#### *Enfermedad grave*

La enfermedad grave puede presentarse con infección respiratoria aguda grave, incluso neumonía grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que se informa en 60% a 70% de los pacientes; sepsis y shock séptico reportados en 30%; miocarditis, arritmia y shock cardiogénico en 20-30%; y lesión renal aguda en 10% a 30% de los pacientes. Aunque la insuficiencia respiratoria es a menudo hipoxémica, la insuficiencia respiratoria hipercapnica también puede verse principalmente debido a tapones de moco. Esto se conlleva eventualmente a falla orgánica múltiple y microtrombosis; esta última documentada en las autopsias (52,53).

Aunque no existe un consenso universal, existen otras clasificaciones de la severidad del COVID-19, que se emplean durante el embarazo como la presentada por Elshafeey y cols. en su revisión sistemática en la cual la clasificaron en leve, grave y crítica. De hecho, entre los 33 estudios encontrados que incluyeron a 385 mujeres embarazadas con infección por COVID-19: el 95.6%) tuvieron enfermedad leve; 3.6% grave; y 0.8% enfermedad crítica (54). Es decir, la presentación clínica y la gravedad de las embarazadas con COVID-19 parecen ser similares a las de las adultas no embarazadas (54).

### **Cambios fisiológicos que predisponen a la infección por COVID 19 en el embarazo**

Las mujeres embarazadas y sus fetos representan una población de alto riesgo durante los brotes de enfermedades infecciosas. Los cambios fisiológicos y mecánicos en el embarazo aumentan la susceptibilidad a las infecciones en general, particularmente cuando el sistema cardiorrespiratorio está afectado, y estimulan la rápida progresión a insuficiencia respiratoria en la gestante. Además, el sesgo del embarazo hacia el dominio del sistema T-helper 2 (Th2), que protege al feto, deja a la madre vulnerable a las infecciones virales, que son contenidas más eficazmente por el sistema Th1(7). Estos desafíos únicos exigen un enfoque integrado de los embarazos afectados por el SARS-CoV-2 en vista de la predisposición a la restricción del crecimiento y otras condiciones durante el trabajo de parto y el parto (7).

Durante el embarazo, en lugar de mantenerse una inmunosupresión a lo largo del embarazo para tolerar al feto, ocurren adaptaciones dinámicas del sistema inmune en las diferentes etapas gestacionales. Así, pasa de un estado proinflamatorio (beneficioso para la implantación y placentación del embrión) en el primer trimestre a un antiinflamatorio. Se requiere un estado inflamatorio (útil para el crecimiento fetal) en el segundo trimestre, pero se alcanza un segundo estado proinflamatorio (preparación para el inicio del parto) en el tercer trimestre (55).

En el embarazo también ocurren cambios en las hormonas reproductivas y el sistema inmunológico que hacen a la mujer más susceptible a ciertas infecciones. Así mismo, durante el embarazo se eleva la expresión y síntesis de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) -2, que dado que es el receptor del SARS-CoV-2, ello podría contribuir a mayor susceptibilidad a contraer COVID-19 (8).

### **Transmisión vertical en la paciente embarazada**

El COVID-19 es la actual enfermedad de neumonía causada por el virus SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2). Fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020 y fue comenzada en Wuhan, China (26).

Las infecciones virales respiratorias aumentan el riesgo de resultados obstétricos y neonatales adversos en el embarazo. El sistema inmunológico materno se altera durante el embarazo para prevenir el rechazo del feto y ayudar en el desarrollo fetal, y algunas infecciones virales causan una enfermedad más grave o prolongada en el embarazo. Anteriormente, el virus SARS-CoV del SARS resultó en altas tasas de aborto espontáneo, muerte materna y parto prematuro, y en la influenza se demostró un riesgo de morbilidad y mortalidad materna más alto. En el caso del COVID-19, el síntoma más común en estas mujeres es la fiebre, pero muchas también experimentan tos, dificultad para respirar y diarrea, sin embargo, aunque la mayoría de las infecciones por COVID-19 en mujeres embarazadas son leves, están surgiendo datos que demuestran una patología placentaria significativa a pesar de la falta de niveles detectables del virus (42,43).

Se ha investigado si el SARS-CoV-2 se replica en la placenta y es una causa de anomalías placentarias que han sido descritas en estos casos, no obstante, no

se ha encontrado suficiente evidencia. También es importante señalar que las anomalías de la placenta que se han descrito por COVID-19, ocurren principalmente en mujeres asintomáticas o con enfermedad leve a moderada, lo que sugiere que esto no se debe simplemente a una enfermedad grave. En muchos casos estas anomalías podrían deberse a comorbilidades maternas como hipertensión, preeclampsia y diabetes gestacional (42,44).

Otra incógnita importante para tomar en cuenta es la transmisión vertical. Este proceso se refiere a cuando una infección puede transmitirse de una mujer embarazada a su feto. Teniendo en cuenta la transmisión vertical de los virus respiratorios de la madre al niño, existen tres patrones potenciales: transplacentario durante el embarazo, a través del canal del parto durante el trabajo de parto y por lactancia después del parto (56).

Se ha encontrado que la transmisión vertical del SARS-CoV-2 es posible, aunque existe aún poca evidencia. El momento de la infección (en el útero, intraparto o posparto) y la tasa de transmisión no están claros. Es importante destacar que se espera que la transmisión tenga diferentes efectos en los tres trimestres del embarazo. El paso transplacentario del virus generalmente aumenta con el avance de la edad gestacional, mientras que la gravedad de las lesiones fetales disminuye desde la muerte embrionaria/fetal en el primer trimestre hasta la infección fetal y la enfermedad impulsada por la respuesta inmune en el segundo y tercer trimestre. Debido a esto, la posibilidad de la transmisión vertical no está 100% confirmada (57–59).

Si bien, no hay evidencia contundente de transmisión vertical en mujeres embarazadas infectadas con COVID-19, la infección materna puede causar problemas graves como parto prematuro y sufrimiento fetal, así como anormalidades placentarias (37).

### *Tasa de positividad de recién nacidos de madres con COVID-19*

En una revisión sistemática que incluyó un total de 1287 mujeres embarazadas que dieron positivo a infección por COVID-19 mediante PCR, se encontró que 13 recién nacidos dieron positivo también a COVID-19 mediante PCR, dando una tasa de 1.01% de transmisión (12).

En otra revisión, se encontró que de 86 neonatos de madres con COVID-19, sometidos a prueba de PCR para COVID-19, 4 dieron positivo, lo que da una tasa de infección del 4.65% (13).

En la revisión sistemática de Elshafeey y cols. por su parte, reportaron que entre 256 recién nacidos cuatro fueron positivos para SARS-CoV2 por RT-PCR (es decir la tasa de positividad fue de 1.6%), lo que sugiere de acuerdo a los autores que posiblemente el COVID-19 no esté asociado con malos resultados maternos o perinatales (54).

### **Hallazgos histológicos de placentas de pacientes infectadas con COVID-19**

Los hallazgos histopatológicos que se han reportado en las placentas de madres con COVID-19 se pueden clasificar en hallazgos en la cara materna y hallazgos en la cara fetal (16-20).

En el lado fetal de la placenta, se han descrito trombosis en placa coriónica y en las vellosidades del tallo; también, intervalositis crónica, infiltrado de macrófagos y deposición de fibrina. Por otro lado, en la cara materna de la placenta se han descrito a) infiltrados de macrófagos y arteriopatía en la decidua.

Estos hallazgos se resumen en el Cuadro 1.

<b>Cuadro I. Anormalidades histológicas descritas en la placenta de pacientes positivas para COVID-19 (16–20)</b>					
<b>Lado fetal</b>				<b>Lado materno</b>	
<b>Trombosis (placa coriónica y vellosidades del tallo)</b>	Intervellositis crónica	Infiltración de macrófagos	Deposición de fibrina	Infiltrado de macrófagos	Arteriopatía en decidua

Fuente: Adaptado con información de los artículos de Algarroba, Golden, Weley, Pnahi y Wenling y cols. (16–20).

### **Estudios previos sobre hallazgos histopatológicos placentarios por COVID-19**

A continuación, se presentan algunos estudios previos en los cuales se han presentado hallazgos histopatológicos en placentas de mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV2.

En un estudio realizado por Baergen y cols. se describe la patología y la información clínica de 20 placentas cuya madre dio positivo para COVID-19. Para ello, 10 placentas fueron estudiadas; debido a la naturaleza infecciosa del tejido, se realizó la fijación durante 48 h antes de la disección; la información clínica se recuperó de la historia clínica electrónica o de la hoja de acceso a patología quirúrgica; no se realizaron pruebas para COVID-19 en el tejido placentario. En los resultados se encontró que 4 madres tuvieron síntomas como fiebre, neumonía, hipoxia aguda y disnea; las restantes eran asintomáticas. En todos los casos, los lactantes tuvieron Apgar de 8 o 9 a los 5 min y fueron ingresados en la sala de recién nacidos sanos y dados de alta sin secuelas; todos resultaron negativos a COVID-19. Las lesiones estudiadas se clasificaron según los criterios de Amsterdam; la lesión más común fue la mala perfusión vascular fetal en 45%; en 3 casos, esta fue la presencia de depósito de fibrina intramural

en 1 o 2 focos, 2 casos mostraron solo focos de cariorrexis estroma vascular vellosa, mientras que los restantes mostraron múltiples lesiones; algunos casos mostraron trombos intramurales no oclusivos muy recientes; además, en todos los casos, la mala perfusión vascular fetal fue de bajo grado. Otros hallazgos incluyeron macrófagos de meconio, lesiones de mala perfusión vascular materna y aumento focal en el depósito de fibrina perivilloso; un caso, en el que el paciente tenía neumonía e hipoxia, mostró evidencia de infección ascendente con corioamnionitis aguda y funisitis aguda; 4 casos mostraron vellosidades crónicas, que fue de alto grado en 2 casos y se asoció a vasculopatía ocluyente en 1 caso. Estos hallazgos sugieren que la infección materna por COVID-19 podría estar asociada con la propensión a la trombosis en la circulación fetal (16).

Chen y cols. elaboraron un estudio con el objetivo de investigar las características clínicas y la patología placentaria de la infección COVID-19 en el embarazo y evaluar el potencial de transmisión vertical intrauterina. Se estudiaron 3 placentas de mujeres embarazadas con infección confirmada (todas dieron a luz por cesárea de emergencia) y se recopiló su material clínico que incluía tejido placentario y tomografía computarizada de pulmón, y los resultados de laboratorio. Se observó que las 3 pacientes presentaron fiebre pero no leucopenia ni linfopenia; los bebés dieron negativo COVID-19; 1 bebé prematuro tenía bajo peso al nacer; hubo varios grados de depósito de fibrina dentro y alrededor de las vellosidades con aumentos de nódulos sincitiales locales en las 3 placentas; 1 caso mostró la morfología concomitante de hemangioma coriónico y otro con infarto placentario masivo; no se observó ningún cambio patológico de la villitis y la corioamnionitis; todas las muestras fueron negativas para COVID-19. En conclusión, el estudio patológico sugiere que no existen cambios morfológicos relacionados con la infección en las 3 placentas (18).

Mulvey y cols. estudiaron la patología placentaria de 5 partos a término de pacientes con COVID-19 y se compararon con 5 controles sanos. Los autores observaron que todas presentaban características histológicas indicativas de

mala perfusión vascular fetal caracterizada por vellosidades avasculares focales y trombos en vasos fetales más grandes; se observó trombosis franca de los vasos de la placa coriónica fetal en 3 casos, mientras que en 2 casos la trombosis del vaso más grande estaba confinada en las vellosidades de los vasos sanguíneos; también se observaron lesiones distales en las vellosidades indicativas de una mala perfusión fetal en 2 casos representados en un caso como un caso focal de la vellosidad vascular y en otro caso vascular; la deposición de complemento vascular en las placentas no fue anormal y la tinción para ARN viral y proteína de pico viral fue negativa; otros hallazgos fueron: aumento focal de la corangiosis focal de fibrina perivillosa, inserción furcada del cordón umbilical y meconio. Ninguno de los 5 controles mostró mala perfusión vascular fetal, vellosidades avasculares y trombosis en los vasos más grandes. El estudio concluyó que si bien, todos los casos resultaron saludables, estos hallazgos indican la naturaleza sistémica de la infección por COVID-19 y, específicamente, el hallazgo de trombosis vascular sin depósito de complemento puede reflejar la naturaleza sistémica de los efectos procoagulantes de COVID-19 no relacionados con la activación sistémica del complemento (19).

Lokken y cols. desarrollaron un estudio para describir la enfermedad materna y los resultados obstétricos asociados con la enfermedad por COVID-19 en el embarazo. Se identificaron un total de 46 pacientes embarazadas con COVID-19 positivo y el 93.5% eran sintomáticas y la mayoría estaban en su segundo o tercer trimestre; los síntomas se resolvieron en una mediana de 24 días. En particular, 16% fueron hospitalizadas, incluida 1 ingresada en la UCI. 15% se clasificaron como enfermedad grave y casi todos los pacientes tenían sobrepeso, obesidad, asma u otras comorbilidades; de los 8 partos que ocurrieron, hubo 1 parto prematuro a las 33 semanas para mejorar el estado pulmonar en una mujer con obesidad de clase III y 1 muerte fetal de etiología desconocida. En un caso, se realizó una autopsia fetal con evaluación macroscópica e histopatológica de los tejidos fetales y la placenta; el examen post mortem de la placenta reveló villitis crónica grave, pero sin inclusiones virales; la prueba de PCR cualitativa de

tejidos placentarios y fetales fue negativa para SARS-CoV-2 y citomegalovirus; la etiología en este caso no estaba clara. Los autores concluyeron que la enfermedad grave por COVID-19 se produjo principalmente en mujeres con sobrepeso u obesas y que puede aumentar sinérgicamente el riesgo de un parto prematuro (31).

Panichaya y cols. reportaron el caso de una mujer embarazada de 43 años sin enfermedad subyacente a las 18 semanas de gestación que presentó fiebre y malestar en el pecho; dio positivo para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, pero no recibió ningún tratamiento debido a síntomas leves. Los resultados del cariotipo que se informaron al 10 día de ingreso y demostraron síndrome de Down fetal, por lo que la paciente decidió la interrupción del embarazo y después de 2 resultados negativos para SARS-CoV-2, se administró misoprostol; el parto vaginal se realizó con éxito sin complicaciones. El resultado para SARS-CoV-2 de la placenta y del feto fue negativo; no se realizó autopsia fetal, pero el examen de la placenta no reveló una inclusión viral definida, un organismo o una inflamación de la membrana extraplacentaria; el muestreo de tejidos placentarios reveló vellosidades dismórficas que pueden ser el resultado clínico del síndrome de Down fetal. Los autores concluyeron que el embarazo no agravó el COVID-19 y que la infección prolongada tampoco causó complicaciones del embarazo en esta paciente, desafortunadamente, este informe no puede excluir la transmisión vertical, ya que se detectó SARS-CoV-2 en placenta con cambios histológicos inflamatorios (32).

Finalmente, Algarroba y cols. presentaron el caso de rápido deterioro clínico en una mujer de 40 años con 28 semanas de gestación causado por COVID-19 grave; esta acudió a emergencias con disnea, tos e hipoxia e ingreso con neumonía por sepsis; su estado clínico se deterioró necesitando oxígeno; fue intubada, sedada y se le inició una infusión de norepinefrina debido a la hipotensión para mantener la perfusión adecuada de la placenta; en el 4 día desarrolló acidosis metabólica, su estado continuó deteriorándose y se procedió

al parto para optimizar el tratamiento materno y disminuir la morbilidad fetal; se le realizó una cesárea sin complicaciones y la paciente pudo recuperarse después de esto; el bebe dio negativo a COVID-19. Utilizaron microscopía electrónica para evaluar la posible transmisión viral en la placenta, se visualizó e identificó los viriones de coronavirus que invaden los sincitiotrofoblastos en las vellosidades placentarias. Se informó que los cortes de la placenta mostraron vellosidades coriónicas maduras con edema veloso focal y un área de vasculopatía decidual en la superficie materna; el estudio de una sección gruesa mostró las vellosidades terminales que contienen vasos sanguíneos fetales y esta área se utilizó para la microscopía donde se observó que contenía sincitiotrofoblastos, fibroblastos, células endoteliales y glóbulos rojos fetales; un solo virión fue visible invadiendo un sincitiotrofoblasto, el cual se volvió a visualizar con un aumento mayor; también se visualizó un solo virión en una microvellosidad. Se concluyó que estos hallazgos contribuyen aún más a la evidencia de infección placentaria con SARS-CoV-2; sin embargo, no hubo evidencia de infección fetal (33).

## **9. PROPUESTA DE SOLUCIÓN**

Dado que se requiere de mayor investigación para identificar otros posibles cambios relacionados con la infección por COVID-19, y caracterizar mejor los casos en que se presentó alguna complicación materna, fetal o neonatal, en el presente estudio describimos los hallazgos histológicos en placentas de pacientes con infección por COVID-19 atendidas en un Centro de Tercer Nivel.

## **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis de los datos obtenidos se aplicó estadística descriptiva para las variables cuantitativas y cualitativas.

## 11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### *Recursos materiales*

- Se requirió de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

### *Recursos humanos*

- Dra. María del Sol Luna Serrano. Residente de Ginecología y Obstetricia.
- Dr. Tito Ramírez Lozada. Médico Materno Fetal, Asesor Clínico y Metodológico.

### *Recursos financieros*

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

### *Factibilidad*

Este estudio se puede llevar a cabo gracias al expediente clínico electrónico que se utiliza en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

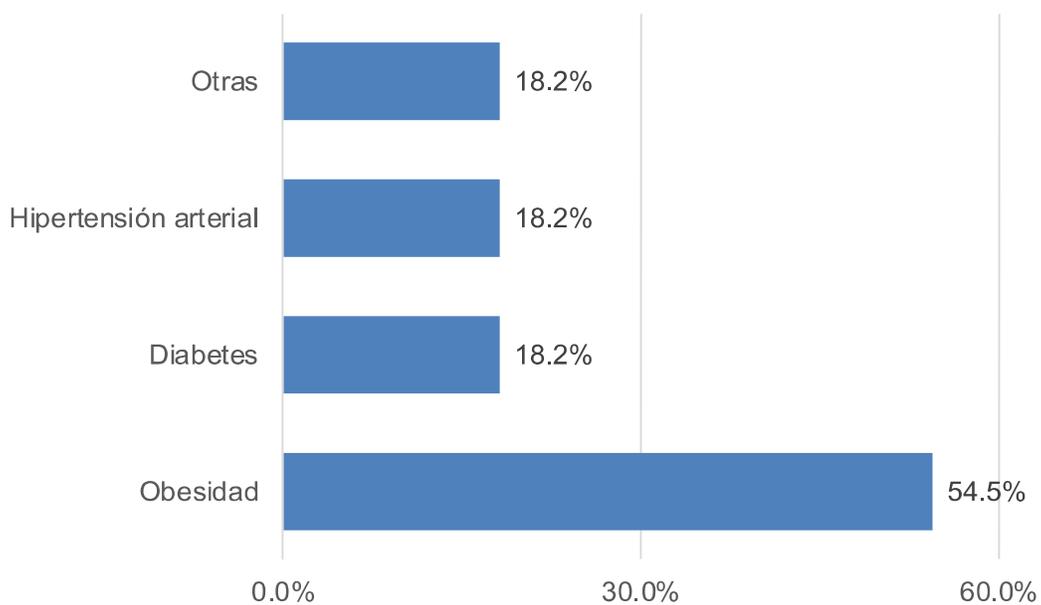
## 12. RESULTADOS

Se incluyeron en el presente estudio un total de 11 pacientes con infección por COVID-19, sus 11 neonatos, un feto óbito y 12 placentas, ya que una de las pacientes contaba con diagnóstico de embarazo múltiple bicorionico biamniótico. A continuación, se describen las características clínicas de las pacientes y su evolución, de los neonatos y los hallazgos histopatológicos de las placentas.

### **Características demográficas, obstétricas y comorbilidades de las pacientes incluidas**

La edad media de las pacientes fue  $24.0 \pm 2.9$  años (rango 20 a 28 años). Las comorbilidades asociadas más comunes fueron: obesidad (54.5%), diabetes mellitus (18.2%) e hipertensión arterial (18.2%). (Figura 1). La edad gestacional media al término del embarazo fue  $35 \pm 4$  semanas de gestación (rango de 27 a 39 semanas). La vía de nacimiento de los recién nacidos fue cesárea en el 92% de los casos (n=11) para evitar complicaciones respiratorias en la madre y el óbito nació por vaginal (8%; n=1) tras la inducción del trabajo de parto.

Los antecedentes obstétricos se presentan en la Tabla 1.



**Figura 1.** Comorbilidades de las pacientes con sospecha de COVID-19.

<b>Tabla 1. Características obstétricas de las pacientes incluidas</b>				
<i>Característica</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Edad gestacional (semanas)	35	4	27	39
Gesta (eventos)	3	1	1	4
Partos (eventos)	1	1	0	3
Abortos (eventos)	0	1	0	2
Cesáreas (eventos)	1	1	0	3

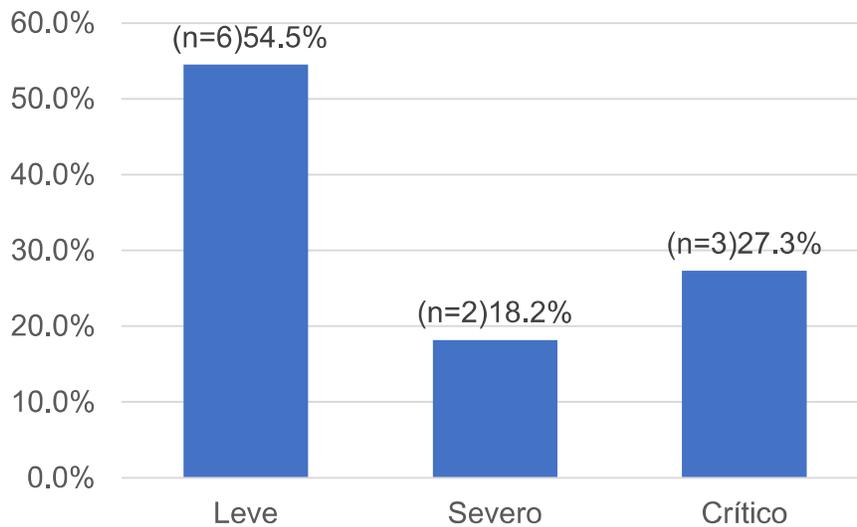
## Resultados de las pruebas diagnósticas

En cuanto a los resultados de las pruebas auxiliares de diagnóstico para infección por COVID-19, se encontró en la tomografía computada un CORADS  $\geq 3$  en 9 pacientes (81.8%) y una RT-PCR nasofaríngea positiva en seis pacientes (54.5%). El resultado de ambas pruebas para cada paciente se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultado de las pruebas diagnósticas de las pacientes para COVID-19			
Paciente	PCR materna	TAC DE TORAX: CO-RADS	COVID-19 positivo
1	Negativo	CORADS 3	Si
2	Negativo	CORADS 5	Si
3	Positivo	CORADS 4	Si
4	Negativo	CORADS 4	Si
5	Positivo	CORADS 3	Si
6	Positivo	CORADS 1	Si
7	Positivo	CORADS 4	Si
8	Negativo	CORADS 5	Si
9	Negativo	CORADS 3	Si
10	Positivo	CORADS 2	Si
11	Positivo	CORADS 4	Si

## Gravedad de la enfermedad al diagnóstico y evolución materna

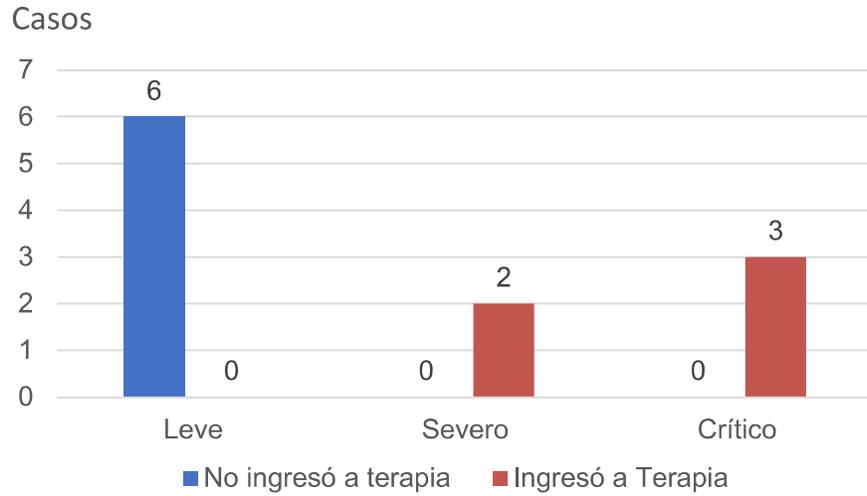
La gravedad de la infección por COVID-19 en las pacientes embarazadas fue: enfermedad leve o asintomática en el 54.5% de los casos (n=6), severa o grave en el 18.2% (n=2) y crítica en el 27.3% de los casos (n=3); (Figura 2).



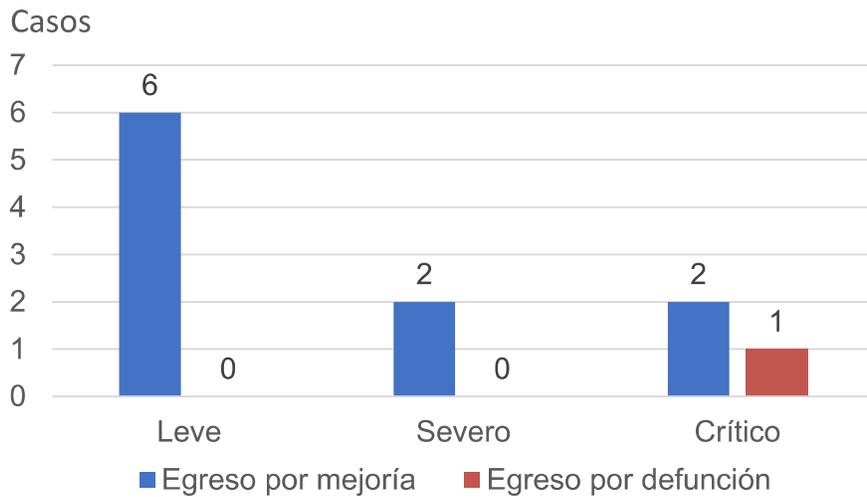
**Figura 2.** Severidad del cuadro de COVID-19 en las pacientes embarazadas.

La estancia hospitalaria media de las pacientes fue de  $12.9 \pm 11.9$  días (rango de 4 a 43 días). Ninguna paciente con cuadro clínico leve ingresó a terapia, las dos con cuadro severo y las 3 con cuadro crítico ingresaron a terapia intensiva, estas últimas requirieron ventilación mecánica (Figura 3).

Finalmente, la recuperación y egreso por mejoría se dio en 10 pacientes (90.9%) y solo en una paciente su egreso fue por defunción; tal defunción fue secundaria a complicaciones por infección por el virus de la influenza H1N1. Todas las pacientes con cuadro leve o severo y dos con cuadro crítico egresaron por mejoría, sin embargo, una de las pacientes en estado crítico, falleció (Figura 4).



**Figura 3.** Ingresos a terapia intensiva según severidad del cuadro clínico de las pacientes embarazadas ( $p=0.002$ , Chi-cuadrada).



**Figura 4.** Egresos por mejoría según severidad del cuadro clínico de las pacientes embarazadas ( $p=0.195$ , Chi-cuadrada).

## Características neonatales

De las 11 pacientes se obtuvieron 12 recién nacidos (uno por embarazo múltiple). De estos, 11 Nacieron vivos (92%) y uno fue óbito (8%). Como se mencionó anteriormente la vía de nacimiento fue cesárea en el 92% de los casos (n=11) para evitar complicaciones respiratorias en la madre y el óbito nació por vaginal (8%; n=1) tras la inducción del trabajo de parto. El sexo de los neonatos fue femenino en el 50% (n=6) y masculino en el 50% (n=6) de los casos. El peso medio al nacimiento fue  $2504 \pm 893$  (rango de 1,115 a 4790 gramos). El APGAR promedio de los recién nacidos vivos, al minuto fue 7 (54.5% de 8, 36.3% de 7 y 9% de 6) y a los 5 minutos fue 8 (72.7% de 9 y 27.2% de 8). Con excepción del óbito, todos los neonatos tuvieron puntuaciones APGAR  $\geq 8$  a los 5 minutos (Tabla 2). El feto óbito era prematuro extremo de 28 sdg (8%), ocho pretérmino (67%, rango de 33 a 36.4 sdg) y tres de término (25%, rango 38 a 39 sdg). Ninguno de los recién nacidos tuvo lactancia materna. (Tabla 2).

<b>Tabla 3. Características de los neonatos (n=12)</b>	
<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
<b>Vía de nacimiento</b>	
<b>Abdominal</b>	11(92)
<b>Vaginal</b>	1(8)
<b>Edad gestacional</b>	
<b>Prematuro extremo<sup>^</sup></b>	1(8)
<b>Pretérmino</b>	8(67)
<b>Término</b>	3(25)
<b>Nacidos vivos</b>	11(92)
<b>Sexo</b>	
<b>Femeninos</b>	50(6)
<b>Masculinos</b>	50(6)
<b>Peso (gramos)</b>	2504 ± 893
<b>APGAR (puntos)*</b>	
<b>1 minuto</b>	7 ± 2
<b>5 minutos</b>	8 ± 2

\*Las variables peso y APGAR se expresa como media ± SD; las demás como frecuencias y porcentajes. <sup>^</sup>Óbito

### **Tasa de positividad para SARS-CoV2 de los neonatos y complicaciones**

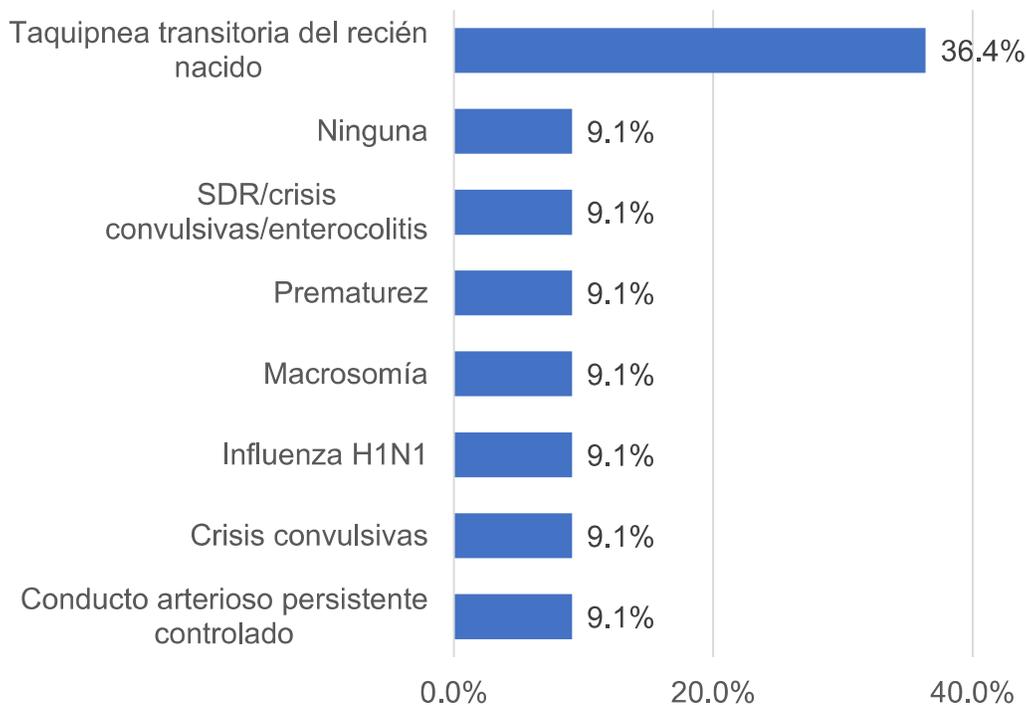
A los 11 neonatos vivos se les realizó RT-PCR para SARS-CoV2, para diagnóstico de COVID-19 al nacimiento y a las 72 horas; con excepción del óbito. El 27% de los neonatos fueron positivos al nacimiento (n=3) y 36.4% fueron positivos (n=4) a las 72 horas, de los cuales 3 ya habían sido positivos al nacimiento y 1 había sido negativo al nacer. Un aspecto a destacar es que de los recién nacidos obtenidos del embarazo múltiple solo uno de los gemelos fue positivo desde su nacimiento y persistió hasta las 72 hrs y el otro se mantuvo negativo. (Tabla 4). La tasa final de positividad para SARS-CoV2 entre los neonatos fue de 36.4% (Tabla 4).

**Tabla 4. Resultados de la PCR al nacimiento y a las 72 horas de los neonatos de madres positivas para SARS-CoV2**

<i><b>Paciente</b></i>	<i><b>Sexo</b></i>	<i><b>Capurro</b></i>	<i><b>PCR al nacimiento</b></i>	<i><b>PCR a las 72 horas</b></i>	<i><b>Positividad</b></i>	<i><b>Tasa de positividad</b></i>
1	Masculino	38	Positivo	Positivo	Si	36.40%
2	Femenino	35	Negativo	Negativo	No	
3	Masculino	34	Positivo	Positivo	Si	
4	Masculino	34	Negativo	Negativo	No	
5	Masculino	36	Negativo	Positivo	Si	
6	Femenino	33	Negativo	Negativo	No	
7	Femenino	36	Negativo	Negativo	No	
<b>8*</b>	<b>Masculino</b>	<b>36</b>	<b>Negativo</b>	<b>Negativo</b>	<b>No</b>	
<b>9*</b>	<b>Femenino</b>	<b>36</b>	<b>Positivo</b>	<b>Positivo</b>	<b>Si</b>	
10	Femenino	38	Negativo	Negativo	No	
11	Masculino	38	Negativo	Negativo	No	

\*Gemelos

El 90.9% de los recién nacidos presentó alguna complicación, siendo la taquipnea transitoria más frecuente (36.4%; n=4)., (Figura 5).



**Figura 5.** Frecuencia de complicaciones entre los neonatos.

Al comparar las complicaciones entre neonatos positivos y negativos para SARS-CoV2, no se encontraron diferencias significativas entre estos (Tabla 4). No hubo mortalidad en los neonatos con PCR positiva y en el grupo de neonatos con PCR negativa hubo una defunción por complicaciones relacionadas a la prematurez (enterocolitis, crisis convulsivas y síndrome de dificultad respiratoria). En cuanto al motivo de egreso de los 11 recién nacidos vivos, el 90.9% (n=10) fue por mejoría y uno (9.1%) por defunción (Tabla 5).

**Tabla 5. Comparación de complicaciones entre neonatos positivos y negativos para SARS-CoV2**

	<b>Positivos</b>	<b>Negativos</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n%</b>	<b>n%</b>	
<b>TTRN</b>	50	29	0.463
<b>Ninguna</b>	0	14	
<b>Conducto arterioso persistente controlado</b>	0	14	
<b>Crisis convulsivas</b>	0	14	
<b>Influenza H1N1</b>	0	14	
<b>Macrosómico</b>	25	0	
<b>Prematurez</b>	25	0	
<b>SDR/ crisis convulsivas/ enterocolitis</b>	0	14	
<b>Mortalidad</b>	0(0)	14 (1)	0.428

### **Análisis histopatológico de las placentas**

En total se analizaron 12 placentas (incluyendo la del óbito). El rango de peso fue de 320 a 830 gramos (media 533 ±138 gramos). Los hallazgos histológicos de los anexos fetales se describieron por separado quedando como, hallazgos de las membranas amnióticas, del cordón umbilical y del parénquima placentario.

#### *Hallazgos de las membranas amnióticas y cordón umbilical*

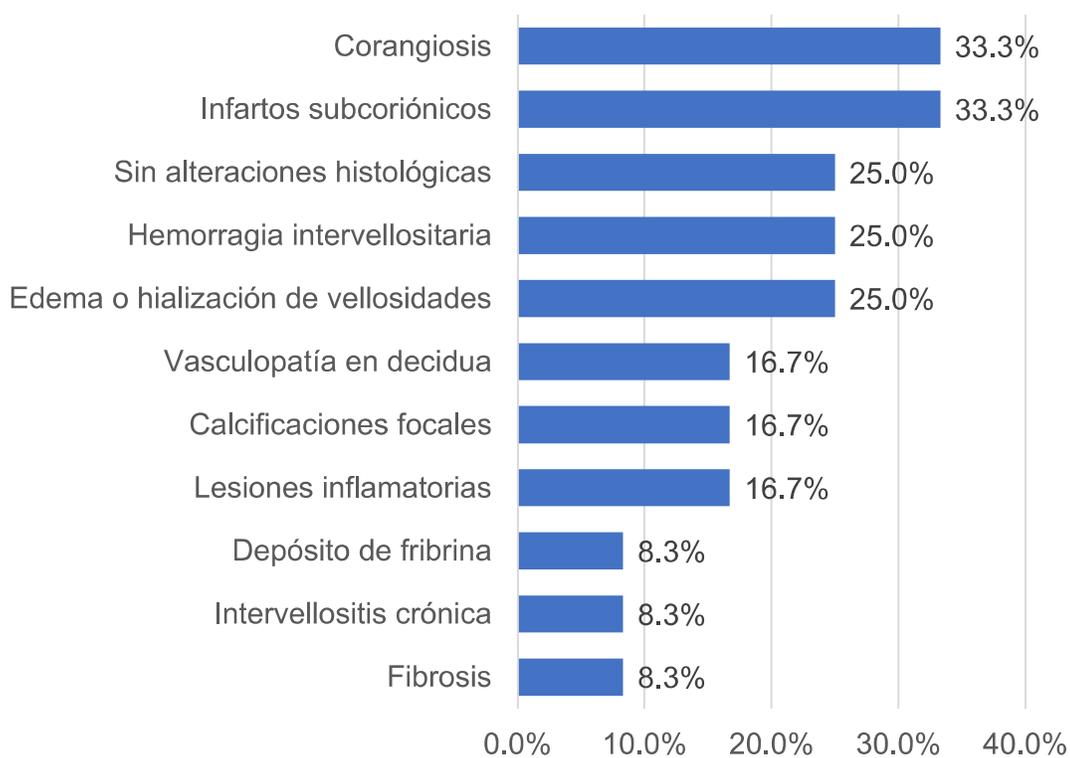
En el análisis histopatológico no se encontraron alteraciones histológicas en las membranas amnióticas y cordón umbilical de las 12 placentas. (Tabla 6 y 7).

<b>Tabla 6. Hallazgos de las membranas amnióticas (n=12)</b>	
<b>Hallazgos</b>	<b>n (%)</b>
<b>Color</b>	
<b>Café oscuro</b>	2(17)
<b>Café claras</b>	3(25)
<b>Blanco translúcidas</b>	4(33)
<b>Despulidas</b>	3(25)
<b>Vasculatura alantocoriónica congestiva-tortuosa</b>	5(42)
<b>Circunmarginación en borde marginal</b>	2(17)
<b>Alteraciones histológicas</b>	0(0)

<b>Tabla 7. Hallazgos del cordón umbilical (n=12)</b>	
<b>Hallazgos</b>	<b>n (%)</b>
<b>Trombosis y oclusión parcial</b>	1(8)
<b>Congestivo y edematoso</b>	3(25)
<b>Anormalidad histopatológica</b>	0(0)

### *Hallazgos del parénquima placentario*

También, se evaluaron anomalías en el parénquima placentario encontrando que solo el 25% (n=3) no tuvieron alteraciones histológicas. Las anomalías más frecuentes fueron la corangiosis y los infartos subcoriónicos (33.3%, n=4, cada una); seguidas por hemorragia intervellositaria y edema o hialinización de vellosidades (25%, n=3 cada una); otros hallazgos histológicos fueron vasculopatía en decidua, calcificaciones focales y lesiones inflamatorias (16.7% n=2, cada una). Mientras que, se encontraron en 8.3% (n=1) de las placentas depósitos de fibrina, intervellositis crónica o fibrosis (Figura 6).



**Figura 6.** Hallazgos histopatológicos en el parénquima placentario.

Finalmente, se compararon las características histológicas de las placentas de neonatos con PRC positiva y negativa para SARS-CoV2. En los recién nacidos con PRC positiva se encontró lesiones inflamatorias (Corioamnionitis crónica + fusinitis) en un caso y no se identificaron anomalías histológicas en los recién nacidos con PRC negativa para SARS-CoV2 (Tabla 8). Se encontró edema o hialinización de vellosidades en 50% de los casos COVID-19 positivo, pero no en las placentas de neonatos negativos ni en el óbito. La fibrosis estuvo presente solo en una de las placentas de casos COVID-19 positivo, pero no en la placenta del óbito ni en los COVID-19 negativos. Se encontraron infartos subcoriónicos en una frecuencia similar en placentas positivas y negativas para SARS-CoV2 y en la placenta del óbito (Tabla 8).

La corangiosis se identificó en 50% de las placentas positivas para SARS-CoV2, en 29% de las placentas negativas para SARS-CoV2, pero no en el óbito. Se encontraron calcificaciones focales y hemorragia intervellositaria solo en placentas de neonatos negativos para SARS-CoV2. En contraste, se presentó vasculopatía decidual en 25% de los casos positivos para SARS-CoV2 y en el óbito, pero no en neonatos negativos para SARS-CoV2. Mientras que, la intervellitis crónica solo se encontró en la placenta del óbito y los depósitos de fibrina solamente se encontraron en la placenta de neonatos negativos para SARS-CoV2 (Tabla 8).

**Tabla 8. Comparación de hallazgos histopatológicos en las placentas de neonatos positivos y negativos para SARS-CoV2 y la placenta del óbito (n=12)**

<b>Hallazgos, n (%)</b>	<b>Neonatos positivos (n=4)</b>	<b>Neonatos negativos (n=7)</b>	<b>Óbito</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Lesiones inflamatorias</b>	1(25)	0(0)	+	0.061
<b>Corioamnionitis</b>	0(0)	0(0)	+	0.061
<b>Corioamnionitis crónica + fusinitis</b>	1(25)	0(0)	-	0.061
<b>Edema o hialización de vellosidades</b>	2(50)	1(14)	-	0.618
<b>Fibrosis</b>	1(25)	0(0)	-	0.417
<b>Infartos subcoriónicos</b>	1(25)	2(28.6)	+	0.463
<b>Corangiosis</b>	2(50)	2(29)	-	0.717
<b>Calcificaciones focales</b>	0(0)	2(29)	-	0.576
<b>Hemorragia intervellositaria</b>	0(0)	3(43)	-	0.427
<b>Vasculopatía en decidua</b>	1(25)	0(0)	+	0.071
<b>Intervellositis crónica</b>	0(0)	0(0)	+	0.083
<b>Depósito de fibrina</b>	0(0)	1(14)	-	1.000
<b>Sin alteraciones histológicas</b>	3(75)	5(71)	+	1.000

## 13. DISCUSIÓN

La infección por el coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19) representa un reto de salud pública actualmente por ser una nueva cepa viral con un potencial de transmisión y mortalidad mayor que otros virus respiratorios como el de influenza H1N1. Hasta este momento aún estamos conociendo todos sus efectos en el organismo y las implicaciones para la salud por ser una patología infecciosa emergente (60).

Con la reciente pandemia del nuevo coronavirus, los hospitales pueden esperar una afluencia de pacientes embarazadas con Covid-19 positivo. Actualmente se sabe muy poco sobre los efectos de Covid-19 sobre la placenta humana y el recién nacido.

### 13.1 Características generales de las pacientes

En el presente estudio se incluyeron 11 pacientes embarazadas con resultado positivo para COVID-19; todas las mujeres embarazadas de nuestra institución se someten a pruebas Covid-19 incluso si es asintomático y todas las madres en este estudio dio positivo por tomografía o PCR para COVID-19; las cuales eran de edades entre 20 y 28 años, cuyos eventos obstétricos fueron resueltos por vía abdominal principalmente (92%); la de menor edad gestacional al ingreso tenía 26.6 semanas de gestación y la de mayor edad 39.3 semanas de gestación; 8 de las 11 pacientes incluidas tuvieron parto pretérmino (72.7%). En comparación con nuestro estudio, en su estudio Baergen y Heller reportaron 20 casos de mujeres con COVID-19 con edades entre 16 y 41 años, la mayoría de las cuales tuvieron partos a término (80%), estas tenían más de 28 años y tuvieron resolución del evento obstétrico por vía vaginal [80%](16). Por su parte, Facchetti y cols. reportaron 15 casos de mujeres embarazadas con COVID-19 con edades entre 27 y 44 años, con parto a término el 87% de ellas, la edad gestacional a la resolución del evento obstétrico fue entre 32 y 41 semanas de gestación, aunque no reportaron la vía de resolución (abdominal o vaginal) (15).

Por otro lado, Mulvey y cols. incluyeron 5 mujeres en edades de 26 a 40 años positivas para COVID-19 con partos a término y resolución del evento obstétrico por vía vaginal en un 80% (38). Pettiroso, Ashraf MA y cols reportaron que, en 22 estudios realizados, el parto prematuro se presentó en el 10% al 100% de casos y la resolución fue por vía abdominal (13). Por lo tanto, las características generales de las pacientes en los distintos estudios se diferencian con nuestro estudio, en que la mayoría de nuestras pacientes eran de menor edad; en cuanto a la vía de resolución y edad gestacional, se observa que un porcentaje alto de nuestras pacientes tuvieron resolución de evento obstétrico por vía abdominal y fueron pretérmino, lo cual se compara con los informes de Pettiroso y cols.

Cabe destacar que el motivo de la interrupción del embarazo y la vía de resolución abdominal en nuestro estudio fueron para evitar complicaciones respiratorias asociadas al COVID-19 en la madre, es por esto que la mayor parte son pretérmino. Algo similar a lo reportado por Ashraf MA y cols en donde se considero la cesarea debido a la incertidumbre del riesgo de transmisión vertical y al alivio de la presión abdominal para una mejor respiración, evitando la hipoxemia materna (13).

### **13.2 Severidad de la Infección**

De las 11 pacientes atendidas en nuestra unidad, 6 (54.5%) cursaron con infección leve o asintomática que solo requirieron de asistencia médica para tratamiento por COVID-19 y resolución del evento obstétrico; cinco de ellas ingresaron a UCI, dos clasificadas como infección severa (18.2%) y 3 en estado crítico (27.3%) que requirieron de ventilación mecánica asistida. Pettiroso E y cols informaron en 13 estudios sobre la incidencia de la gravedad de la infección por COVID-19, encontrando enfermedad severa, que requiere soporte de oxígeno o ventilación no invasiva en un porcentaje del 0-18% y enfermedad crítica en el 0-5% de los casos, en dichos estudios se reportaron 8 muertes maternas, debido a COVID-19 crítico. A diferencia del SARS, el MERS o la

influenza, el embarazo no parece estar asociado con un riesgo elevado de enfermedad materna grave, en comparación con la población no embarazada. En Casi todos los estudios de cohortes que describen la gravedad de la enfermedad, las tasas de enfermedad grave y crítica se aproximan a las de la población general (12); en comparación con nuestro estudio el porcentaje de enfermedad crítica es mayor en nuestras pacientes embarazadas, lo cual refleja el mayor índice de complicaciones y mortalidad en Mexico relacionadas al COVID-19. Por otro lado Pettiroso E y cols tambien mencionan las complicaciones extrapulmonares producidas en algunos casos graves y pacientes críticos, que incluyen insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal , coagulopatía y alteraciones cardiacas, en cada postparto experimentado, lo cual influye para tomar la decisión de resolución del embarazo via cesarea. Li et al, observaron la realización de cesarea en el 40% de los casos en 28 de 33 estudios (12).

Tambien es importante saber que 10 de nuestras pacientes (90.9%) no tuvieron complicaciones y fueron egresadas por mejoría. Cabe resaltar que una de las pacientes estudiadas (9.1%) falleció por complicaciones relacionadas a una infección respiratoria grave debida a Influenza H1N1, en el contexto de tratamiento para infección por COVID-19; la cual ingresó a UCI, requirió ventilación mecánica y tuvo co-infección por influenza H1N1. Es posible que la muerte de esta paciente se viera favorecida por influenza H1N1, otro patógeno viral respiratorio que también causa daño pulmonar extenso, severo, una respuesta inflamatoria sistémica y dificultad respiratoria (73,74). De hecho, existe preocupación entre el personal médico y las autoridades sanitarias por la potencial co-infección de influenza H1N1 y COVID-19 tanto en México como en el mundo (75). Se ha reportado coinfección con otro patógeno respiratorio, incluida la influenza en más del 20% de los pacientes con SARS-CoV-2 positivos que presentaron un síndrome viral respiratorio al comienzo de la pandemia de COVID-19 (76). Ambas patologías respiratorias han afectado a embarazadas causando cuadros de enfermedad respiratoria severa (75,76).

### **13.3 Comorbilidades y complicaciones maternas**

La principal comorbilidad de las pacientes con COVID-19 fue obesidad (en la mitad de las pacientes) y otras frecuentes fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica (cada una, en una quinta parte de ellas). La obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión son un importante factor de riesgo para infección por SARS-CoV y para progresión a patología severa y mortalidad (61–63). De hecho, la prevalencia de obesidad entre las mujeres que fueron atendidas en nuestro hospital es superior a la prevalencia reportada por Martínez-Portilla y cols. en un análisis de 224 mujeres embarazadas mexicanas positivas para SARS-CoV2, entre las cuales la prevalencia de obesidad fue de 16.5%(64). Por su parte, la diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica son dos condiciones también muy comunes entre la población mexicana y en quienes han enfermado de COVID-19 alrededor del mundo(3,65); además, se han reportado también con frecuencia en mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV2 mexicanas (64). La prevalencia de diabetes e hipertensión en embarazadas mexicanas positivas para SARS-CoV2 reportada previamente es de 4.9 y 5.4%, en comparación con 18.2% en nuestro estudio (64).

Baergen y Heller reportaron una frecuencia de hipertensión de 5%, sin casos de diabetes ni obesidad en mujeres embarazadas positivas para SARS-COV2. Mientras Facchetti y cols. reportaron una frecuencia de obesidad de 20%, sin casos de diabetes e hipertensión entre las mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV2 (16). Por lo que, la elevada prevalencia de obesidad, diabetes e hipertensión entre nuestras pacientes parece estar asociada a su elevada frecuencia en la población mexicana.

### **13.4 Características generales de los neonatos**

La mayoría de los neonatos incluidos en el estudio fueron pretérmino (67%), y se obtuvieron por vía abdominal, con una distribución similar por sexo y

puntuaciones medias de APGAR al minuto y a los 5 minutos de 7-8 puntos (92%). Desarrollaron complicaciones alrededor de 91% de los neonatos nacidos de las madres con COVID-19, siendo la mayoría de ellas asociadas a prematuridad y a condiciones maternas existentes durante el embarazo o a factores externos. Las complicaciones fueron taquipnea transitoria del recién nacido, enterocolitis necrotizante/SDR, macrosomía, influenza H1N1, crisis convulsivas y conducto arterioso persistente, siendo la taquipnea transitoria del recién nacido la más prevalente y la que se asocia con más frecuencia a los recién nacidos pretérmino y obtenidos por vía abdominal; uno de los neonatos desarrollo influenza H1N1, en el contexto de que la madre resultó positiva para dicha infección. Las puntuaciones APGAR de los neonatos del presente estudio fueron similares a las reportadas por Facchetti y cols. al igual que la morbilidad neonatal (15). Mientras que, Baergen y Heller y Mulvey y cols. no reportaron la morbilidad neonatal asociada (16,38), Ashraf MA y cols en estudios revisados, de 92 recién nacidos, la puntuación APGAR en el primer minuto varió de 7 a 10, y después de 5 minutos varió de 8 a 10 (13), Chen y cols en un estudio de 9 pacientes embarazadas con COVID-19 que fueron sometidas a cesárea, cuatro fueron pretérmino y cinco a término con puntuaciones de Apgar de 8 a 10 (18); esto refleja que en la mayor parte de las investigaciones, no existen complicaciones respiratorias inmediatas al nacimiento asociadas a COVID 19.

### **13.5 Positividad de los neonatos**

La tasa de positividad para SARS-CoV2 de los neonatos al nacer y a las 72 horas en nuestro estudio fue de 36.4%. Schwartz D y cols. proponen que el "estándar de oro" actual para el diagnóstico de COVID-19 en recién nacidos es la (RT-PCR) de muestras de hisopos nasofaríngeos y que, un neonato que tenga una prueba positiva para el SARS-CoV-2 en las primeras 72 horas de vida se considera que tiene una infección por COVID-19 de inicio temprano, sospechoso de haber adquirido COVID-19 por transmisión vertical antes o alrededor del período de nacimiento. Sin embargo, la prueba positiva de SARS-CoV-2 en estos

períodos de tiempo no determinan si la infección se produjo por vía transplacentaria (77). Por otra parte, aun no existe una definición acordada de infección por COVID-19 neonatal de aparición temprana. La transmisión vertical de infección por SARS-CoV2, inicialmente fue puesta en duda, dado que al principio de la pandemia, se publicaron algunos reportes sobre la no evidencia de transmisión vertical de SARS-CoV2(18,39). Pero ello podría explicarse porque eran pocos los casos que se reportaban. Estudios posteriores han sugerido la existencia de una transmisión vertical. De hecho, una revisión sistemática reciente encontró que en un total de 1287 mujeres embarazadas que dieron positivo a infección por COVID-19 mediante PCR, 13 recién nacidos dieron positivo también a COVID-19 dando una tasa de 1.01% de transmisión (12). Mientras que otra revisión sistemática que incluyó 86 neonatos de madres positivas para COVID-19 encontró que el 4.65% dieron positivo para infección (13).

La transmisión vertical de los virus respiratorios de la madre al recién nacido puede ocurrir por tres rutas potenciales: transplacentario durante el embarazo (intrauterina), a través del canal del parto durante el trabajo de parto y por lactancia después del parto (56). Schwartz D y cols. sugieren que la transmisión viral intrauterina puede ocurrir a través de dos mecanismos principales: la ruta hematológica y la ruta ascendente. La ruta hematológica es característica de la mayoría de los agentes virales transmisibles de madre a feto. En este mecanismo, el virus circula en el torrente sanguíneo materno durante el embarazo, ingresa a la placenta a través de la sangre materna (77). En nuestro estudio se demuestra que es plausible una transmisión vertical del virus a los fetos, dado que 4 de los recién nacidos obtenidos (36.4%), tuvieron RT-PCR positiva a las 72 horas del nacimiento, todos los nacimientos fueron por vía abdominal y a que los neonatos no fueron amamantados por sus madres, sin embargo, a través de la PCR positiva no se demuestra la transmisión placentaria. Otro hecho importante a destacar es que solo uno de los gemelos fue positivo desde su nacimiento y el otro se mantuvo negativo, lo cual nos invita a realizar mayor investigación al respecto de la forma y vías de transmisión in útero.

### **13.6 Hallazgos histológicos de las placentas**

Finalmente, analizamos histopatológicamente las características de la placenta. No se realizaron pruebas para Covid-19 en tejido placentario, sin embargo, todas las madres eran positivas para la infección.

En el análisis microscópico de las membranas amnióticas y cordón umbilical de las 12 placentas, no encontramos evidencia de anomalías histopatológicas. No obstante, en el análisis microscópico del parénquima placentario en las placentas de tres, de los cuatro neonatos positivos para SARS-CoV2 se encontraron principalmente lesiones inflamatorias (corioamnionitis crónica + funisitis), corangiosis, infartos subcorionicos y vasculopatía en la decidua (arteriopatía, fibrosis obliterativa de la íntima); a diferencia de las placentas de neonatos negativos para SARS-CoV2 en los cuales no se presentaron dichos hallazgos.

Cabe destacar que la placenta del óbito tenía en común con la placenta de uno de los tres neonatos positivos, la presencia de lesiones inflamatorias como corioamnionitis aguda leve con necrosis, intervillositis crónica activa y vasculopatía decidual. En su estudio Baergen y Heller analizaron 20 placentas de mujeres con COVID-19, en donde la lesión más común fue la mala perfusión vascular fetal (vasculopatía de la decidua) en el 45% de los casos, un caso mostró evidencia de infección ascendente con corioamnionitis aguda y funisitis aguda, cuatro casos mostraron villitis crónica y se asoció con vasculopatía obliterante en un caso (16). Los hallazgos histopatológicos encontrados en el estudio en comparación con los reportados en la literatura podrían sugerir transmisión transplacentaria de la infección por SARS-CoV2, ya que en una de las tres placentas de los neonatos positivos, así como en la placenta del óbito, se presentó vasculopatía de la decidua, lo cual indica mala perfusión, con propensión a la trombosis en la circulación fetal, que es el hallazgo más comúnmente encontrado en placentas con infección por SARS-CoV2 (16).

Es importante resaltar que los tres neonatos positivos con los hallazgos placentarios descritos, no presentaron resultados perinatales adversos, en cambio la muerte fetal intrauterina (óbito) podría ser consecuencia de la mala perfusión e hipoxia placentaria. Sin embargo, la vasculopatía de la decidua también es común en la preeclampsia e hipertensión gestacional (68), que podría explicarse por las anomalías vasculares que causa el SARS-CoV2, similares a la preeclampsia severa (69), lo cual lo hace un hallazgo no patognomónico.

El resto de los hallazgos encontrados, es decir, la corioamnionitis crónica, intervillositis crónica activa y corangiosis, no pueden asegurar la transmisión transplacentaria, dado que no son anomalías histológicas patognomónicas para la infección. La coriangiosis y el edema de vellosidades se han observado durante el segundo trimestre de embarazos no patológicos o con hipertensión gestacional(66). Por otro lado, la corioamnionitis encontrada podría sugerir el paso del SARS-CoV2 a la unidad placentaria ya que se ha descrito que en ocasiones, es el resultado de la diseminación hematógena de una infección bacteriana o viral a la placenta (67), sin ser esto consistente en todos los casos. En otro estudio, se reportaron cambios inflamatorios por examen histológico e inmunohistoquímica en placentas de neonatos positivos para SARS-CoV2, que además tenían viremia, y cuyas madres eran positivas(14).

Otros estudios histopatológicos de placentas de mujeres positivas para SARS-CoV2, han reportado trombosis en placa coriónica y en las vellosidades del tallo; también, intervillositis crónica, infiltrado de macrófagos y deposición de fibrina. Así como infiltrados inflamatorios y arteriopatía en la decidua (16–20). Estos incluyen los estudios de Baergen, Patané, Chen, Mulvey y Shanes y colaboradores.

Muchos de estos hallazgos no fueron identificados en nuestro estudio, lo cual indica que los hallazgos histopatológicos encontrados en los distintos estudios no son específicos y hace falta más investigación para designar las características histopatológicas patognomónicas de la infección por SARS-CoV2

a nivel placentario. Schwartz D y cols. afirman, que la confirmación de la transmisión transplacentaria intrauterina de COVID-19 debe ser reservado para aquellos recién nacidos que tienen una identificación demostrable de antígeno viral o ARN en el feto y en células placentarias obtenidas después de pruebas de patología microscópica de secciones de tejido. Estos métodos incluyen inmunohistoquímica que utilizan anticuerpos contra antígenos virales y, técnicas de ácido nucleico como la hibridación in situ y el ARNscope que detectan moléculas de ARN diana dentro de células intactas, teniendo la ventaja de identificar virus dentro de compartimentos anatómicos definidos de la placenta (77).

Por lo tanto, aunque los hallazgos histológicos placentarios en nuestro estudio no se consideran patognomónicos de la infección, un porcentaje no despreciable (33.3%, n=4) de hallazgos encontrados comparados con los descritos en la literatura aportan evidencia sobre la afectación de la placenta por el SARS-CoV2 y la posible transmisión vertical por vía transplacentaria, sin confirmar dicha transmisión, ya que no se realizaron los métodos sugeridos por Schwartz D y cols. (77).

## 14. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, la infección por SARS-CoV2 se presentó con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y con embarazos pretérmino, cuya vía de resolución del embarazo fue abdominal, lo cual es comparable con lo descrito en estudios previos. A través de este, puede corroborarse que la tasa de parto prematuro y cesárea es alta, pero no está claro en qué medida esto se relaciona con la clínica, curso de la enfermedad y cuánto es iatrogénico.

El porcentaje de enfermedad crítica por SARS-CoV2 es mayor en nuestras pacientes embarazadas, en comparación con lo descrito en diferentes investigaciones, lo cual refleja un mayor índice de complicaciones y mortalidad en México relacionada al COVID-19, es por ello que se considera la primera causa de muerte materna en nuestro país.

La gravedad de la infección y las complicaciones extrapulmonares relacionadas al postparto, han propiciado que se tome la decisión de interrupción del embarazo vía abdominal como medida de prevención.

Las mujeres embarazadas con SARS-CoV2 presentaron elevada frecuencia de condiciones como obesidad, diabetes e hipertensión, que son factores de riesgo bien conocidos para COVID-19.

Vale la pena, considerar que la infección por influenza H1N1 u otros patógenos respiratorios pueden contribuir a la mortalidad en pacientes embarazadas con infección por COVID-19.

Los neonatos obtenidos de las madres con COVID-19 fueron en su mayoría pretérmino, sin repercusiones en las puntuaciones de Apgar al minuto y a los cinco minutos. Las complicaciones desarrolladas por los mismos estuvieron asociadas a la prematurez, siendo la taquipnea transitoria del recién nacido la más prevalente y relacionada también a la resolución vía abdominal. Esto indica

que la infección por COVID-19 en la madre no tiene relación con las complicaciones inmediatas al nacimiento en los neonatos en la mayor parte de los casos. El impacto de la infección prenatal con COVID-19 en los resultados neonatales es poco claro, se necesita realizar más investigaciones enfocadas en ello y dar seguimiento a largo plazo de los hijos nacidos de madres con COVID-19 para evaluar si existen implicaciones a largo plazo.

Una tercera parte de los neonatos fue positivo por RT-PCR nasofaríngea al nacimiento y a las 72 horas, lo cual confirma la transmisión vertical del SARS-CoV2. Uno de ellos producto de embarazo gemelar resultó positivo desde el nacimiento y el otro fue negativo, por lo tanto, el momento de la transmisión de la infección (en el útero, durante el parto o posparto) no están claras, se requiere de mayor investigación.

De las placentas estudiadas, solo tres de ellas pertenecientes a neonatos positivos para SARS-CoV2 y la del óbito presentaron hallazgos histopatológicos sugestivos de infección, compatibles a lo descrito en la literatura. Los hallazgos histológicos placentarios encontrados no se consideran patognomónicos de la infección, sin embargo, aportan evidencia sobre la afectación de la placenta por el SARS-CoV2 y sugieren la posible transmisión vertical por vía transplacentaria. Por otra parte, la vasculopatía de la decidua, que es el reflejo de mala perfusión e hipoxia, es el hallazgo histopatológico más comúnmente encontrado en placentas de pacientes con infección por SARS-CoV2; este hallazgo se observó en la placenta del óbito, y posiblemente explique la muerte intrauterina, hecho que podría contribuir con la evidencia de transmisión transplacentaria.

Se requiere de mayor investigación para designar las características histopatológicas patognomónicas de la infección por SARS-CoV2 a nivel placentario, ya que las investigaciones actuales no son consistentes en los hallazgos reportados, y sugieren, pero no confirman la transmisión transplacentaria.

Actualmente para la confirmación de la transmisión vertical transplacentaria se requieren métodos de inmunohistoquímica que identifiquen el antígeno viral, o realicen la detección de ARN viral usando métodos de hibridación in situ o RNAscope a nivel placentario.

## 15. RECOMENDACIONES

Se necesitan implementar medidas sanitarias de prevención en nuestro país para evitar la transmisión de la infección a mujeres embarazadas, evitando así el aumento de incidencia de parto pretérmino y las complicaciones neonatales relacionadas.

El modo de parto no debe ser influenciado por la presencia de COVID-19 (a menos que se indique un parto urgente debido a un compromiso respiratorio severo), tal y como lo sugieren, la FIGO y el RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) (13). Una vez puesta al mercado la vacuna contra COVID-19 debe aplicarse a pacientes embarazadas para evitar la adquisición de la infección y por consiguiente disminuir la mortalidad materna asociada a la gravedad de la misma.

Es necesario disminuir el índice de obesidad en el embarazo, que se asocia a diabetes e hipertensión, factores predisponentes para la infección por COVID-19.

El impacto de la infección prenatal con COVID-19 en los resultados neonatales de es limitado, se requiere de investigaciones enfocadas al diagnóstico in útero, neonatal temprano y el seguimiento a largo plazo de los hijos nacidos de madres con COVID-19 para la detección del virus.

La realización de RT-PCR nasofaríngea a los recién nacidos es una medida importante que se debe seguir implementando, con el fin de confirmar o descartar la transmisión vertical del SARS-CoV2. Además, sería importante también realizar la detección de IgM en el suero de los mismos, lo cual apoyaría dicha transmisión.

Se deben realizar más protocolos de investigación apoyados por el departamento de patología, en los que se analicen y comparen los hallazgos histopatológicos a nivel placentario con los reportados en las diferentes

investigaciones, tanto en nuestro hospital como en las demás instituciones de salud, para poder correlacionar los mismos con la transmisión vertical transplacentaria del SARS-CoV2.

## **16. SUGERENCIAS**

Se sugiere estudiar más a fondo los hallazgos histopatológicos placentarios con el fin de contribuir a la investigación de la transmisión vertical transplacentaria del SARS-CoV2. También sería importante implementar en nuestra institución la realización de técnicas como la inmunohistoquímica y técnicas de ácido nucleico como la hibridación in situ y el RNAscope a nivel placentario, para correlacionar los resultados positivos de los mismos, con los hallazgos histopatológicos placentarios encontrados, y así corroborar la transmisión transplacentaria del SARS-CoV2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO. 2020.
2. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at John Hopkins University. Coronavirus Resource Center. 2020.
3. Secretaría de Salud. Datos sobre Coronavirus. Covid-19 México: Información General. 2020.
4. Secretaría de Salud. COVID-19 México. Información General Nacional. 2020.
5. Tahir UI Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen L-L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL(pro) and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020 Aug;10(4):313–9.
6. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr [Internet].* 2020/04/18. 2020;14(4):407–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335367>
7. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jun;222(6):521–31.
8. Zhao X, Jiang Y, Zhao Y, Xi H, Liu C, Qu F, et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2020 Jul;39(7):1209–20.
9. Czeresnia RM, Trad ATA, Britto ISW, Negrini R, Nomura ML, Pires P, et al. SARS-CoV-2 and Pregnancy: A Review of the Facts. *Rev Bras Ginecol e Obstet Rev da Fed Bras das Soc Ginecol e Obstet.* 2020 Sep;42(9):562–8.
10. Sakowicz A, Ayala AE, Ukeje CC, Witting CS, Grobman WA, Miller ES. Risk Factors for SARS-CoV2 Infection in Pregnant Women. *Am J Obstet*

- Gynecol MFM. 2020 Aug;100198.
11. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. *JAMA*. 2020 Sep;
  12. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obs Gynaecol*. 2020;10.
  13. Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Pregnancy and the Possibility of Vertical Transmission. *J Reprod Infertil*. 2020;21(3):157–68.
  14. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul;11(1):3572.
  15. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine*. 2020 Sep;59:102951.
  16. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177–80.
  17. 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]. 2020/05/18. 2020 Aug;2(3):100145. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427221>
  18. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):418–23.
  19. Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN. Analysis of

- complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann Diagnost Pathol.* 2020;46(151530).
20. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020 Jun;154(1):23–32.
  21. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
  22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;
  23. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
  24. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199–207.
  25. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV), 2020.
  26. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, Li Min L, Sarah L, Biswas A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Am J Obs Gynecol.* 2020;S0002-9378.
  27. GoogleNoticias. Coronavirus (COVID-19). Google. 2020.
  28. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10229):1014–5.
  29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
  30. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099.
  31. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, LaCourse SM, Deutsch G, Adams Waldorf KM. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State.

- Am J Obs Gynecol. 2020;XX(x):e1–14.
32. Panichaya P, Thaweerat W, Juthaporn U. Prolonged viral persistence in COVID-19 second trimester pregnant patient. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 2020;250(263).
  33. Algarroba GN, Rejawek P, Vahanian SA, Peltier MR, Chavez MR, Vintzileos AM. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obs Gynecol.* 2020;223(2):275–8.
  34. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep;252:605–9.
  35. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency TT - COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp.* 2020 Mar;S0014-2565(20)30092-8.
  36. Martínez-Anaya C, Ramos-Cervantes P, Vidaltamayo R. Coronavirus, diagnóstico y estrategias epidemiológicas contra COVID-19 en México. *Educ Quim.* 2020;31(2):12–22.
  37. Maleki Dana P, Kolahdooz F, Sadoughi F, Moazzami B, Chaichian S, Asemi Z. COVID-19 and pregnancy: a review of current knowledge. *Infez Med.* 2020;28(1):46–51.
  38. Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN. A mechanistic analysis placental intravascular thrombus formation in COVID-19 patients. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Jun;46:151529.
  39. Yin M, Zhang L, Deng G, Han C, Shen M, Sun H, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy In China: A Retrospective Cohort Study. *medRxiv [Internet].* 2020 Jan 1;2020.04.07.20053744. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/11/2020.04.07.20053744.abstract>
  40. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. Vol. 13, *Journal*

of infection and public health. 2020. p. 818–20.

41. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Aug;2(3):100133.
42. Golden TN, Simmons RA. Maternal and neonatal response to COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(2):E315–9.
43. Wesley Alberca R, Zanete Pereira N, Da Silva Oliveira LM, Gozzi-Silva SC, Notomi Sato M. Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1672.
44. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e34.
45. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e62.
46. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109(102433).
47. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281–6.
48. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med*. 2020;20(2):124–7.
49. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–239.
50. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;0(0).
51. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Información Científica- Técnica. 2020.

52. Halacli B, Kaya A, Topeli A. Critically-ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci.* 2020;50(1):585–91.
53. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia J V, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;S2213-2600.
54. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):47–52.
55. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017 Aug;17(8):469–82.
56. Rajewska A, Mikołajek-Bedner W, Lebdowicz-Knul J, Sokołowska M, Kwiatkowski S, Torbé A. COVID-19 and pregnancy - where are we now? A review. *J Perinat Med.* 2020;48(5):428–34.
57. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861–5.
58. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Alireza Dastgheib S, Abbasi H, Reza Mirjalili S, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020;39(3):246–50.
59. Ryan GA, Purandare NC, McAuliffe FM, Hod M, Purandare CN. Clinical update on COVID-19 in pregnancy: A review article. *J Obs Gynaecol Res.* 2020;46(8):1235–45.
60. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Heal.* 2020;13(5):667–73.
61. Caci G, Albin A, Malerba M, Noonan DM, Pochetti P, Polosa R. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *J Clin Med.* 2020 Aug;9(8).
62. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun;

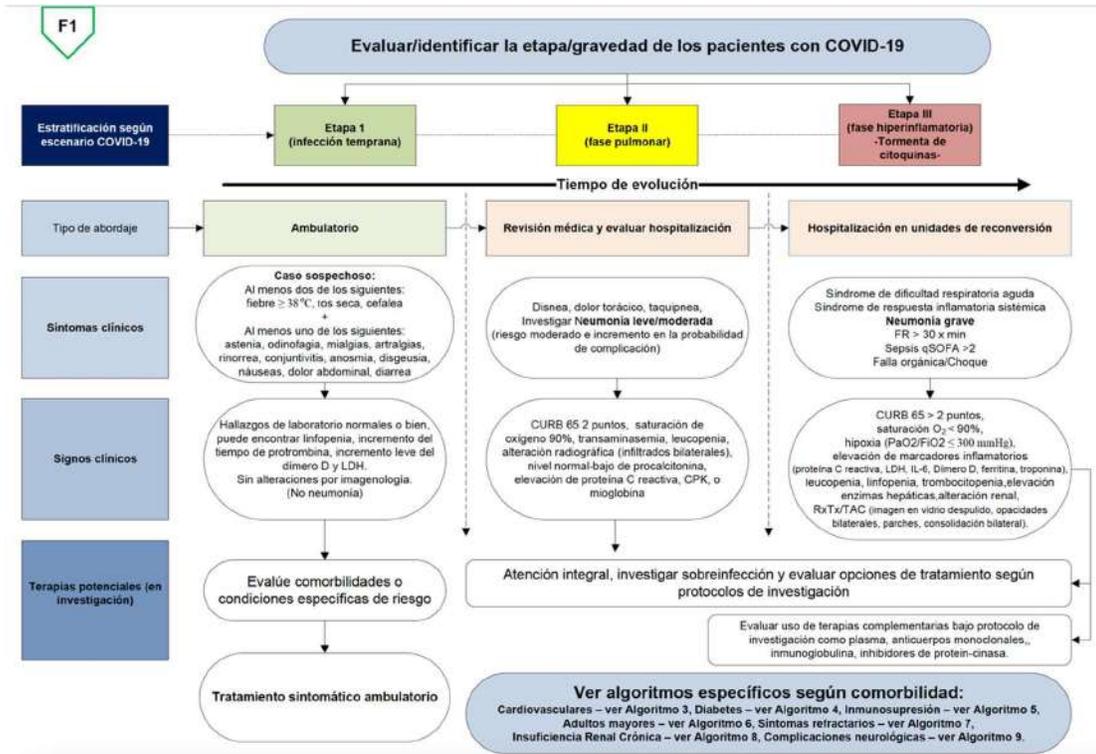
63. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):295–300.
64. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Torres-Torres J, Christos C, Hawkins-Villarreal A, Villafan-Bernal JR, et al. Risk factors for mortality in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv [Internet].* 2020 Jan 1;2020.05.31.20107276. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/06/02/2020.05.31.20107276.abstract>
65. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020 May;109(5):531–8.
66. Castejon O, Ali S, Canache L. El edema de la vellosidad placentaria en los casos de muerte fetal. *Gac Med Caracas.* 2006;114(4):1–7.
67. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol [Internet].* 2010 Jun;37(2):339–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20569811>
68. Brien M-E, Boufaied I, Soglio DD, Rey E, Leduc L, Girard S. Distinct inflammatory profile in preeclampsia and postpartum preeclampsia reveal unique mechanisms. *Biol Reprod.* 2019 Jan;100(1):187–94.
69. Figueras F, LLurba E, Martinez-Portilla R, Mora J, Crispi F, Gratacos E. COVID-19 causing HELLP-like syndrome in pregnancy and role of angiogenic factors for differential diagnosis. *medRxiv [Internet].* 2020 Jan 1;2020.07.10.20133801. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/07/11/2020.07.10.20133801.abstract>
70. Aviso epidemiológico, centro nacional de equidad de género y salud reproductiva- Dirección general de epidemiología COVID 19 durante el embarazo (CONAVE/12/2020/COVID 19, 17.08.2020)
71. Gillian A- R, Nikhil C. Purandare, Fionnuala M. McAuliffe Moshe Hod and Chittaranjan N. Purandare. Clinical update on COVID-19 in pregnancy: A review article. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Aug;46(8):1235-1245. doi:

10.1111/jog.14321. Epub 2020 Jun 4

72. Kably-Ambe A, Olavarría-Guadarrama MY, Sánchez Aranda A, Roque-Sánchez AM, Alonso de Mendieta M, López-Marrufo MV. COVID-19 y sus repercusiones en la práctica ginecoobstétrica. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88:1-12. <https://doi.org/10.24245/gom.v88id.4129>
73. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GRS. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015; 45(5):1463-1478. doi:10.1183/09031936.00186214
74. Hendrickson CM, Matthay MA. Viral pathogens and acute lung injury: investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(4):475-486. doi:10.1055/s-0033-1351122
75. Singer BD. COVID-19 and the next influenza season. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabd0086-eabd0086. doi:10.1126/sciadv.abd0086
76. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085-2086. doi:10.1001/jama.2020.6266
77. Schwartz D, Morotti D, Beigi B, Moshfegh F, Zafaranloo N, Patanè L , Confirming Vertical Fetal Infection with COVID-19: Neonatal and Pathology Criteria for Early Onset and Transplacental Transmission of SARS-CoV-2 from Infected Pregnant Mothers, Department of Pathology Medical College of Georgia. 2020, available from doi: 10.5858/arpa.2020-0442-SA

# ANEXOS

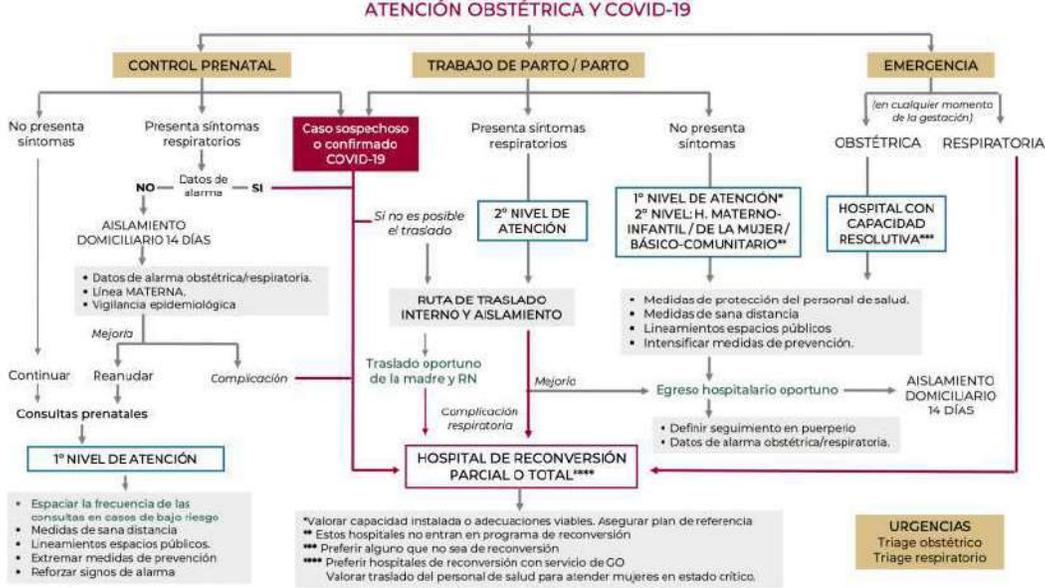
## Anexo 1. Algoritmo de clasificación de la severidad del COVID-19



\*Etapa 1: leve; etapa 2: moderado; etapa 3: grave.

Algoritmos interinos para la atención del COVID-19, IMSS 2020

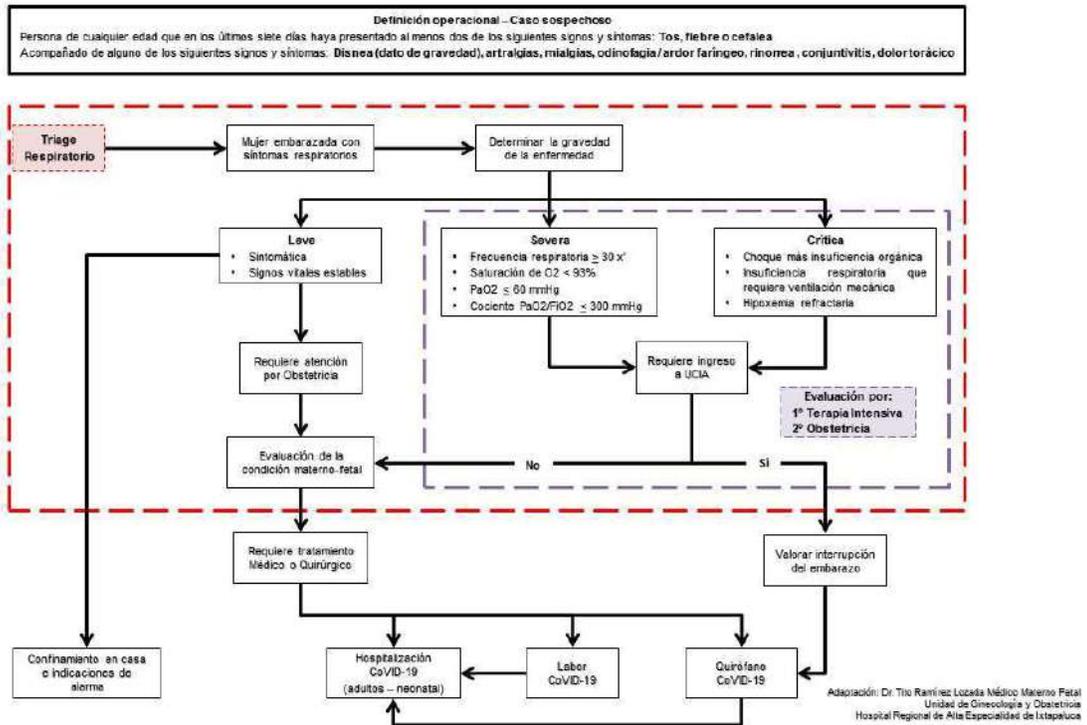
### Anexo 2. Algoritmo para la atención obstétrica por COVID-19



Lineamiento para la prevención y mitigación del COVID 19, en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida; 20.07.2020

### Anexo 3. Algoritmo para la atención obstétrica por COVID-19 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Evaluación y manejo de la mujer embarazada con Sospecha o Confirmación de CoVID-19 o SARS-CoV-2



### Anexo 4. Hoja de recolección de datos

**“Hallazgos histológicos en placentas de pacientes embarazadas con infección por COVID-19 atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca”**

<b>MADRE</b>	
<b>Edad cronológica:</b> _____ años <b>Comorbilidades</b> <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> EPOC <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Inmunosupresión <input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> Otra <b>Edad gestacional</b> _____ SDG <b>Severidad de la enfermedad</b> <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Severa o Crítica	<b>Complicaciones médicas maternas</b> <input type="checkbox"/> Neumonía severa <input type="checkbox"/> SIRS <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Falla orgánica múltiple <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Otra <b>Complicaciones maternas obstétricas</b> <input type="checkbox"/> Hipertensión gestacional <input type="checkbox"/> Preeclampsia <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus y/o Gestacional <input type="checkbox"/> Acretismo placentario <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Otra

<b>NEONATO</b>	
<b>Sexo</b> <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <b>Peso:</b> _____ gramos <b>Capurro:</b> _____ SDG <b>Apgar 1 min:</b> _____ puntos <b>Apgar 5 min:</b> _____ puntos <b>Resultado de la PCR</b> <input type="checkbox"/> Positiva: Al nacer <input type="checkbox"/> A las 72 hrs <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Negativa <b>Complicaciones perinatales</b> <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Neumonía <input type="checkbox"/> SIRS <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Ingreso a UCIN <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Otra	<b>Razón de egreso</b> <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/> Defunción <b>Peso placentario:</b> _____ gramos <b>Características de las membranas</b> <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Anormales <b>Características del cordón umbilical</b> <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Congestión <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Trombosis <b>Características del parénquima placentario</b> <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Trombosis <input type="checkbox"/> Intervellositis crónica <input type="checkbox"/> Infiltración de macrófagos <input type="checkbox"/> Arteriosis <input type="checkbox"/> Vasculopatía decidual <input type="checkbox"/> Infartos subcorionicos <input type="checkbox"/> Lesiones inflamatorias <input type="checkbox"/> Fibrosis