

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

**CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS PLACENTARIOS EN
GESTANTES COVID-19**

Área de investigación

Ginecología-Obstetricia

Autor

Bach. Cruz Villanueva, George Alexander

Jurado Evaluador:

Presidente: Vásquez Tirado, Gustavo A.

Secretario: Olivencia Quiñones, Mario

Vocal: Castañeda Cuba, Luis

Asesor:

Herrera Gutiérrez, César Enrique

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5775-2102>

Trujillo - Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/02/08

**CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS PLACENTARIOS EN
GESTANTES COVID-19**

**Placental pathophysiological changes in pregnant women with
covid-19**

George Alexander Cruz Villanueva^{1*}

Dr. César Enrique Herrera Gutiérrez²

¹Bachiller de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

²Docente Contratado, Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

*Autor para la correspondencia: georgecruzv@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los cambios fisiopatológicos placentarios que se presentan en las mujeres embarazadas infectadas por SARS-CoV-2, son aspectos nuevos que se encuentran en estudio durante esta pandemia, debido a los diversos riesgos y complicaciones que afectan a la gestante como al feto.

Objetivo: Revisar los cambios fisiopatológicos que ocurren a nivel de placenta en gestantes que son diagnosticadas con COVID-19; así como, las complicaciones que se presenten.

Métodos: Se realizó una revisión de literatura relevante publicada a partir del 20 de septiembre del 2019, hasta la fecha de la culminación de la elaboración del artículo. Se usaron bases de datos científicas estándar (PubMed, Uptodate, etc.).

Conclusiones: La salud de la mujer embarazada y el feto, se encuentran amenazados por el SARS-CoV-2. Los cambios encontrados a nivel placentario trajeron como resultado diversas complicaciones en las gestantes, por lo cual es necesario mayor investigación histopatológica para direccionar adecuadamente el manejo en las mujeres embarazadas.

Palabras claves: Sars-CoV-2; Covid-19, embarazo, placenta.

ABSTRACT

Introduction: The placental pathophysiological changes that occur in pregnant women infected by SARS-CoV-2 are new aspects that are being studied during this pandemic, due to the various risks and complications that affect the pregnant woman and the fetus.

Objectives: Review the pathophysiological changes that occur at the level of the placenta in pregnant women who are diagnosed with COVID-19; as well as the complications that arise.

Methods: A review of relevant literature published as of September 20, 2019 was carried out, until the completion date of the article's elaboration. Standard scientific databases were used (PubMed, Uptodate, etc.).

Conclusions: The health of the pregnant woman and the fetus are threatened by SARS-CoV-2. The changes found at the placental level resulted in various complications in pregnant women, for which more histopathological investigation is necessary to adequately direct the management of pregnant women.

Keywords: Sars-CoV-2; Covid-19, pregnant, placenta.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el virus por coronavirus 2019 (COVID-19) que es causado por el síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha llegado a extenderse por todo el mundo. Dentro de los diversos grupos poblacionales que se encuentran amenazados debido a esta pandemia, se considera a las mujeres embarazadas y sus bebés como población vulnerable. ⁽¹⁾

Las mujeres embarazadas que se encuentran expuestas a este virus pueden presentar un cuadro leve de la enfermedad; sin embargo, existen un grupo de ellas que llegan a realizar un cuadro mucho más crítico de la enfermedad. El paso del virus a través de la placenta se encuentra influenciado por la edad gestacional, ya que dependiendo del trimestre que sea afectado presentara diversos efectos tanto en la madre como en el neonato. ⁽²⁾

El impacto del virus en las mujeres embarazadas va aumentando con la información que se va recogiendo con el transcurrir de los meses, aún los informes de casos o series de casos son de pequeñas muestras de la población y en varios de ellos con resultados contradictorios, ⁽³⁾ hasta el momento existen diversos informes de las diferentes anomalías en la morfología placentaria; así como, la vía de transmisión placentaria y el grado de severidad que presentan. ⁽⁴⁾

La placenta posee receptores de la Enzima convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), a nivel del citotrofoblasto veloso y el sincitiotrofoblasto, lo que ayudaría a explicar la entrada del virus, la respuesta inmunológica activada, así como los riesgos que produciría debido a los cambios placentarios en este proceso además por la susceptibilidad de las embarazadas a desarrollar COVID-19. ⁽⁵⁾

El objetivo de este artículo es revisar los cambios fisiopatológicos, respuesta y resultados adversos que se presentaría a nivel placentario.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de la evidencia científica actualizada en las bases de datos Pubmed/Medline, Uptodate y SciELO; de igual manera, se utilizó una búsqueda general en Google y una búsqueda de servidores de preimpresión para identificar informes que aún no se habían publicado en revistas arbitradas (es decir, literatura gris) desde el 20 de septiembre de 2019 hasta el 31 de Julio de 2021. la estrategia de búsqueda adoptada fue la utilización de las palabras clave, conectados por intermedio del operador booleano AND.

Las palabras claves utilizadas fueron “Sars-CoV-2”, “Covid-19”, “embarazo” y “placenta”. De esta forma, fueron utilizados para la búsqueda los artículos referidos en idioma español e inglés.

Se seleccionaron un total de 103 artículos (revisiones sistemáticas, guías, estudios retrospectivos, artículos de revisión, reporte de caso, carta al editor) en la que se recolecto y analizo los cambios inmunológicos, patológicos y

complicaciones que se presentaron a nivel placentario en las gestantes que fueron diagnosticadas con Covid-19.

Los criterios de inclusión para la selección de los artículos fueron: artículos en español e inglés disponibles en los portales de datos seleccionados que presentaban adherencia a la temática, publicados entre 2019 y 2021, que presentaran, de manera clara la metodología o referencial teórico seleccionado. Los criterios de exclusión fueron las diversas informaciones que se encontraron repetidas en las bases de datos.

Tras la identificación de los estudios preseleccionados (103) se llevó a cabo la lectura de los títulos de las publicaciones, resúmenes y palabras claves, comprobando la pertinencia con el estudio, debiendo estar adherido a la temática. Resultaron seleccionados 39 artículos.

COVID-19

En Wuhan, China, se informó en diciembre de 2019 por primera vez el síndrome de dificultad respiratoria aguda severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente etiológico de coronavirus 2019 (COVID-19) y que actualmente es una pandemia mundial; ⁽⁵⁾ esto debido a la rápida propagación a nivel mundial fue que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declarara como tal el 11 de marzo del 2020. ^(3,6)

El virus SARS-CoV-2 tiene como punto de entrada celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La ECA2 es una metaloproteasa de zinc involucrada en el equilibrio homeostático del eje renina-angiotensina-aldosterona y se expresa en una gran variedad de tejidos que incluyen la nasofaringe, pulmón e intestinos, lo que explica la sintomatología de COVID-19 de dificultad respiratoria, digestiva y diarrea. Existen mecanismos que trabajan en conjunto en las características clínicas y patológicas de COVID-19; este virus es endoteliotrópico, daña el endotelio principalmente a través de la activación del complemento y también causa trombosis vascular. ⁽⁷⁾

La vía de transmisión de una persona a otra, de manera directa o indirecta es a través de las vías respiratorias (gotitas respiratorias) ⁽⁸⁾ cada vez que una persona infectada tose o estornuda, la evidencia que tenemos a la mano nos sugiere que también se propagan microgotas al hablar. ⁽¹⁾

Se estima que el periodo entre la infección y la aparición de los síntomas es de aproximadamente 14 días, las manifestaciones de esta enfermedad varía desde una persona asintomática hasta la persona que llegue a presentar los diversos síntomas que se tienen descritos que van desde un cuadro febril, tos, diarrea, fatiga y neumonía leve y que puede llegar incluso a padecer de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con un cuadro de falla multiorgánica y coagulopatía diseminada intravascular, la gravedad dependerá de una gama de factores como la edad y las diversas comorbilidades que presenten los pacientes. ⁽⁹⁾

Las personas infectadas muestran entre los hallazgos de imágenes signos compatibles con neumonía. El número de casos sigue aumentando diariamente de manera significativa. Según la WORLD HEALTH, la tasa de mortalidad oscila entre el 3% a 4% y una tasa más alta requiere el ingreso de los pacientes a una unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽¹⁰⁾

¿QUÉ ES?

El Coronavirus es un ácido ribonucleico de cadena positiva (ARN) perteneciente a la familia Corona viridae.⁽¹⁰⁾

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que produce infección humana, con las seis especies anteriores incluyendo 229E, NL63, OC43, HKU1,⁽¹¹⁾

Chan et al., afirmó que, el nuevo coronavirus de 2019 está compuesto por 29.891 nucleótidos, con una identidad del 89% (o 79.5%)⁽¹¹⁾ con el SARS de murciélago-CoVZXC21 y el 82% con el SARS-CoV humano.⁽¹²⁾

La transmisión vertical es una rutina de transmisión común para algunas enfermedades contagiosas, por la cual los patógenos pasan de la madre al niño a través de la placenta, a través de contacto durante el parto o en la leche materna. Algunos coronavirus, como 229E, OC43, NL63 y HKU1, son virus respiratorios, que han demostrado ser característicos de la transmisión vertical.⁽¹¹⁾ Este nuevo coronavirus infecta la célula al unirse a la ECA2 a través de su proteína de pico de superficie (Lu et al., 2020; Zhou et al., 2020).⁽¹²⁾

EPIDEMIOLOGÍA DE GESTANTES EN PANDEMIA

Uno de los primeros reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 27 de mayo de 2020 se confirmaron 5 millones de casos confirmados a nivel mundial con más de 340 000 muertes, sobre todo en los Estados Unidos de América, en el Mediterráneo Oriental, Irán presenta 140 000 casos confirmados con 7508 muertes.⁽¹⁾

Los casos confirmados de Covid-19 hasta el 22 de agosto del 2021 es en América 82,095,264; Europa 62,202,107; Asia 60,431,513.⁽¹³⁾ De igual forma los casos confirmados de fallecidos hasta esa fecha es de, América 2,081,314; Europa 1.233,313; Asia 930.398.⁽¹⁴⁾

Hasta el 21 de julio 2021, fueron notificados “191.281.182 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 4.112.538 defunciones, de los cuales 39% de los casos y 48% de las defunciones fueron aportadas por la región de las Américas. Desde la notificación de los primeros casos de COVID-19 en las Américas hasta el 21 de julio de 2021, fueron notificadas 258.359 embarazadas positivas a SARS-CoV-2, incluyendo 2.375 defunciones (con una tasa de letalidad de 0,92%) en 30 países y territorios para los cuales se dispone de información. Al comparar estos datos con los publicados en la Actualización epidemiológica de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19), publicada por la OPS/OMS el 19 de junio del 2021 se tienen 26.822 casos nuevos y 922 nuevas

defunciones; este gran aumento se debe en parte a que algunos países han actualizado sus informes de datos e incluyen ajustes retrospectivos".⁽¹⁵⁾

El reporte de afectación en embarazadas en EEUU es desde enero del 2020 hasta el 21 de julio del 2021 es número de mujeres embarazadas positivas a SARS-COV-2 es 94.519, defunciones 103, tasa de letalidad 0.11%. En Perú embarazadas positivas 52,769, defunciones 168, tasa de letalidad 0.32%.⁽¹⁵⁾

IMPACTO

Las mujeres embarazadas y los recién nacidos durante la pandemia de COVID-19 representan un grupo de toda la población vulnerable. El poder determinar si una embarazada tiene mayor posibilidad de realizar un cuadro grave de la enfermedad frente al público general, es aún discutible, a comparación de la información ya establecida que las gestantes tienen a presentar mayor riesgo de enfermedades graves con virus de la misma familia del COVID-19, así como la influenza.⁽¹⁾

En el caso de las gestantes con resultado positivo para SAR-COV-2, presentaron síntomas leves frente a las no gestantes.⁽¹⁶⁾ Yin et al, encontró que las gestantes eran más propensas a presentar formas más graves y críticas de COVID-19.⁽¹⁾

Chen y Yang, resaltan que la mayor susceptibilidad frente a las infecciones se debe a la supresión inmunológica ocurrida durante el embarazo; así mismo los diversos cambios fisiológicos como la elevación del diafragma y el incremento del consumo de oxígeno trae como consecuencia una peor tolerancia a la hipoxia.⁽¹⁷⁾

Liu et al. Detallaron que de 13 pacientes embarazadas con resultado positivo para SAR-COV-2 ingresadas en hospitales fuera de Wuhan entre el 8 de diciembre de 2019 y 25 febrero de 2020; presentaron diez (77%) fiebre (37.3-39.0°C) asociados con fatiga, tres (23%) disnea, de ellos solo 1 (7.6%) requirió cuidados en UCI al desarrollar neumonía grave durante el tercer trimestre. Tres (23%) tuvieron mejoría de la enfermedad y fueron dados de alta. Los restantes tuvieron culminación del embarazo vía cesárea.⁽¹⁸⁾

Kamran et al. En una revisión sistemática de 2815 estudios, 10 de ellos informaron 37 casos de mortalidad materna y 12 perinatal (7 muertes fetales y 5 muertes neonatales) los cuales fueron incluidos en la revisión. Los resultados de esta revisión dieron cuenta que todas las muertes maternas se debieron a comorbilidades previas, dentro de las cuales sobresalen obesidad, diabetes, asma y edad materna avanzada. Esto podría indicar que la mortalidad neonatal parece ser el resultado de una prematuridad más que una infección. Lo cual abre el campo a determinar si la infección por COVID-19 aumenta la mortalidad materna y neonatal para lo cual se necesitaría recabar mayor información.⁽¹⁹⁾

En otra revisión que incluía 18 estudios en donde incluía a 114 mujeres embarazadas los síntomas presentes fueron fiebre (87,5%) y tos (53,8%) fueron los principales, fatiga (22,5%), diarrea (8,8%), disnea (11,3%) dolor de garganta (7,5%) y mialgia (16,3%). Dentro de los resultados adversos encontrados

tenemos muerte fetal (1,2%), parto prematuro (21,3%), bajo peso al nacer (<2500g, 5,3%) sufrimiento fetal (10,7%) y asfixia neonatal (1,2%).⁽²⁰⁾

PLACENTA

Este órgano cumple una función de órgano mixto, haciendo funciones de corazón, pulmones, hígado y riñones para el feto; el papel que cumple es determinante para la prevención de agentes patógenos desde la madre al feto.⁽²¹⁾ En ese sentido, cumple la función de defensa de barrera materna lo cual influye en la duración y gravedad de los procesos virales en la interfaz materno-fetal.⁽²²⁾

Penfield et al. Fue el primer estudio en donde se detectó ARN de CoV-2 en la placenta/ membrana, en estudios posteriores se diagnosticaron a 2 madres con COVID-19 en el que se detectó ARN del SARS CoV-2 en tejidos de la placenta. Hosier et al. Presento el caso de una gestante con preeclampsia en la que el ARN del SARS-CoV-2 fue encontrado en la placenta.⁽²³⁾

Algarroba et al, presentaron un caso clínico de una gestante de 28 semanas con deterioro rápido debido a COVID-19. Al realizar los estudios en la placenta a través de microscopia electrónica, determinaron la presencia de viriones que invadían los sincitiotrofoblastos en las vellosidades placentarias. Este caso sería el primer informe que demostraría la invasión directa del SARS-CoV-2 al tejido placentario y su consiguiente infección por este virus.⁽²⁴⁾

En una revisión sistemática donde incluía 50 estudios previos, en donde abarcaban un total de 606 recién nacidos, 17 de ellos tuvieron resultado positivo para SARS COV-2 mediante RT-PCR; 3 de ellos presentaron IgG e IgM del SARS-COV-2 elevados. En el estudio patológico reportaron 8 placentas positivas al virus. El daño fetal es mayor en el último trimestre a comparación del primero.⁽²³⁾

Vivanti et al. Demostraron la transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2 en un neonato recién nacido de una gestante con resultado positivo a Covid-19 en el tercer trimestre y que además presentaba compromiso neurológico como vasculitis cerebral. Los estudios realizados a nivel placentario por inmunohistoquímica demostraron la presencia del virus, la carga viral muy alta en placenta en comparación con el líquido amniótico o la sangre materna, y los cambios que se presentaban a nivel de placenta. En el tejido placentario se observó signos de inflamación de Intervellosidades que iban de la mano con la severidad de la enfermedad materna, estos resultados indicarían que la transmisión fue placentaria.⁽²⁵⁾

PAPEL DE LA ECA2

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor funcional del SARS-CoV-2 y del SARS-CoV. Los órganos en donde se tiene gran cantidad de esta enzima es a nivel pulmones y el intestino delgado lo que proporciona información del por qué su manifestación en las patologías pulmonares y gastrointestinales. A nivel placentario su presencia se da en el endotelio vascular

lo que proporcionaría información de los cambios histológicos que ocurren en las gestantes afectadas. ⁽¹⁸⁾

Para que el SARS-CoV-2 pueda ingresar a las células huésped necesita unirse a la ECA2, además requiere de la Proteasa 2 de la serina de la membrana (TMPRSS2) para poder escindir la proteína pico viral y facilitar la fusión de las diversas membranas virales y celulares la expresión de ECA2 y el cofactor TMPRSS2 aumenta a medida que aumenta el embarazo. ⁽²⁶⁾

Li et al. Realizaron estudios de la expresión del receptor ECA2 del SARS-CoV-2 de la interfaz materno-fetal, donde obtuvieron como resultado la expresión del gen ECA2 en las células estromales, células perivasculares en la decidua, el citotrofoblasto veloso y el sincitiotrofoblasto en la placenta. esto sugiere que la expresión de ACE2 y TMPRSS2 en estas células y además que podría aumentar conjuntamente con el trimestre del embarazo. ⁽²¹⁾

Bloise et al. Incluyo en su estudio 2 cohortes con un total de 87 embarazos para investigar el patrón de expresión de la ECA2 y TMPRSS2. El primer estudio de cohorte estuvo compuesto por placentas de los 3 trimestres, el primer trimestre (7 a 9 semana), el segundo (16 a 18 semanas), prematuros del tercer trimestre (26 a 31 semanas) y a término del tercer trimestre (38 a 41 semanas) embarazos (n=5/grupo). A comparación de la segunda cohorte independiente que incluyo placentas emparejadas a término sin complicaciones ((37 a 41 semanas de gestación; n = 14) y embarazos complicados por parto prematuro (26 a 37 semanas de gestación; n = 11) o preeclampsia (25 a 37 semanas de gestación; n = 42). Estas muestras fueron sometidas a reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y secuencia de ARN para la cuantificación de la expresión de ARNm de la ECA2 y de TMPRSS2. El resultado de este estudio dio a conocer que la expresión de ECA2 Y TMRPRSS2 dependía de la edad gestacional, a menor edad gestacional mayor expresión. ⁽²⁷⁾

Hecht et al. Realizó estudios de 19 placentas que estuvieron expuestas a covid-19 a pruebas histopatológicas para encontrar hallazgos de expresión de ECA2 y TMPRSS2 por inmunohistoquímica. La expresión membranosa de ECA2 en el sincitiotrofoblasto (ST) de las vellosidades coriónicas esta predominantemente en un patrón polarizado con la expresión más alta en el lado estromal del ST. No se detectó expresión de ECA2 en estroma veloso, células de Hofbauer o células endoteliales. La expresión de TMPRSS2 solo estaba presente débilmente en el endotelio veloso y raramente en el ST. En 2 de 19 casos, el ARN del SARS-CoV-2 estaba presente en la placenta de forma focalizada en el ST y el citotrofoblasto. No hubo histopatología característica presente en nuestros casos. ⁽²⁸⁾

Weatherbee et al. Realizaron estudios en embriones humanos antes de la gastrulación y así determinar los posibles patrones de expresión de los genes. ECA2, codificando el SARS-CoV-2 y TMPRSS2 que codifica una proteasa que escinde tanto la proteína de pico viral como el receptor ECA2 para facilitar el proceso de infección. Para que el SARS-CoV-2 pueda ingresar a la célula se necesita la interacción de su proteína pico, el bloqueo de la actividad de la

proteasa TMPRSS2 bloquea la entrada de SARS-CoV-2 mediada por ECA2, esto sugiere que la coexpresión de ambos genes es necesaria para la infección. Se plantea que el ECA2 funcionará en el desarrollo temprano del embrión, el sistema sanguíneo que permitirá el intercambio de nutrientes y oxígeno con la madre. La placenta la cual se deriva del trofoblasto, de manera particular del sincitiotrofoblasto, está rodeada de sangre materna; debido a la expresión de ECA2 y TMPRSS2 en los tejidos mencionados incrementan la posibilidad de una transmisión vertical en las etapas tempranas del desarrollo humano, esta infección traería como consiguientes complicaciones para la implantación exitosa, así como para la salud placentaria y fetal. ⁽²⁹⁾

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Durante el embarazo el sistema inmunológico debe enfrentarse a grandes retos, debiendo establecer y mantener la tolerancia al feto alogénico frente a los desafíos infecciosos. El resultado esperado durante el embarazo dependerá de las diversas adaptaciones inmunitarias ajustadas tanto a nivel sistémico como local. Esta adaptación ocurre en diferentes etapas, desde un estado proinflamatorio (Células T Helper 1, TH1) que es beneficioso para la implantación y placentación del embrión que ocurre en el primer trimestre a un estado antiinflamatorio (Células T Helper 2, TH2) que será útil para el crecimiento fetal en el segundo trimestre, y donde nuevamente volverá a un estado proinflamatorio en la preparación para el parto en el tercer trimestre. ⁽³⁰⁾

Frente a la invasión de los diversos patógenos extraños, el sistema inmunológico materno debe estar bien preparado; las células de la inmunidad innata como las células Natural Killer (NK) y los monocitos, son los que responden con mayor fuerza frente a los desafíos virales, a comparación de la respuesta de la inmunidad adaptativa que se regula negativamente durante el embarazo como por ejemplo la disminución del número de células T y B. La evidencia que se maneja es que las infecciones maternas sistémicas virales pueden afectar el embarazo, tal es el caso de SARS-CoV-2 que podría conducir a aumentar las tasas de aborto espontáneo, parto prematuro y restricción de crecimiento intrauterino. ⁽³⁰⁾ La barrera placentaria rara vez es cruzada por los virus, sin embargo, cuando esto ocurre puede ocurrir defectos de nacimiento graves como microcefalia o incluso muerte. ⁽²²⁾

Existen diversas posibilidades para determinar el mecanismo que usa el SARS-CoV-2 para cruzar la barrera placentaria, entre estas tenemos: (1) infección directa de sincitiotrofoblasto y ruptura a través de las capas sincitiales a través del receptor ECA2, (2) paso a través de la circulación materna a trofoblastos extravelllosos u otras células placentarias, (3) paso a través de células inmunes maternas y (4) infección ascendente a través del tracto vaginal materno. De estas posibilidades tenemos que en el sincitiotrofoblasto se lograron detectar viriones o ARNm del SARS-CoV-2. ⁽³¹⁾

Mulvey et al. analizaron cinco placentas patológicas, así como cinco de control normales. los resultados en este estudio mostraron que ninguno presentó mala perfusión vascular fetal, vellosidades avasculares ni trombosis en vasos mayores. Se evidenció, tinción del complemento de C3d, C4d y C5b-9 dentro de la decidua y en varias vellosidades y en medio de perivellosas. En general, el patrón de tinción del complemento fue similar entre las placentas positivas para COVID y las placentas negativas para COVID. ⁽³²⁾

El mecanismo presente entre virus-huésped que se presenta en la gestación es compleja y muy variable; la respuesta del organismo a través de las células de la inmunidad innata, incluidas las células Natural Killer (NK), las Células Dendríticas (CD), los macrófagos y la respuesta humoral materna cumplen un rol fundamental en la infección que a la posterioridad determinarían la gravedad y consecuencias de COVID-19. Siguiendo esta línea, los casos graves entran involucrados en la “tormenta de citoquinas” con elevados niveles de IL-2, IL-7, IL-10, proteínas quimio atrayentes de monocitos-1, proteína inflamatoria de macrófagos-1. Las gestantes que se encuentren en el 1er y 3er trimestre, todo esto proceso debido al proceso del SARS-CoV-2 provoca un grave daño, pudiendo traer como consecuencia trastorno del espectro autista y anomalías del desarrollo cerebral en los niños. ^(22,30)

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS

Los conocimientos obtenidos sobre COVID-19 es la interacción en las células endoteliales que causan un estado de hipercoagulación que trae como consecuencia la formación de microtrombos, este evento afectaría la placenta de dos formas: 1, efectos en la perfusión materna de la placenta que implicaría maduración acelerada de vellosidades, infarto, trombos intervillosos, lesión trofoblástica extravillosas y necrosis laminar subcoriónica en las membranas y 2, si ocurre afectación en la circulación fetal se podrían observar trombosis de los vasos más grande, obliteración fibrosa de los vasos en las vellosidades (esclerosis vellosa) y ruptura de las células endoteliales dentro del estroma velloso. ⁽³³⁾

Facchetti et al. Realizaron estudios en 101 placentas para detectar la expresión de proteína pico (S), 15 resultaron positivas a SARS-CoV-2, se realizó inmunotinción para la nucleocápside (N) del SARS-CoV-2 en todas las placentas de mujeres positivas para COVID-19. De las placentas evaluadas solo 1 resultado positivo para las proteínas S y N del SARS-CoV-2 la cual se estudió más a fondo con hibridación de ARN in situ y RT-PCR para transcripciones S y mediante microscopia electrónica. La hibridación in situ para ARN del SARS-CoV-2 demostró una señal intensa en el sincitiotrofoblasto y en el intervilloso en células inflamatorias y en los análisis ultraestructurales de partículas virales consistentes con coronavirus que se ubicaban en el citoplasma de las células del sincitiotrofoblasto, en los endotelios fetales, así como en las células mononucleares intravasculares fetales. Un caso de placenta monoamniótico-monocorial que fue estudiado, se encontró a nivel microscópico que, en la placa

coriónica en los sitios fetal y materno, que representan el 40% de la superficie total, mostró múltiples fotos con intervalosidades, además de un infiltrado compuesto por gran cantidad de células monocitoides y macrófagos, así como neutrófilos maduros, estas vellosidades mostraron cambios compatibles con mala perfusión vascular fetal. Además, se encontró un depósito de plaquetas prominente revelado por anticuerpos que reconocen los antígenos CD61, LAT/LINKER para la activación de células Ty CXCR4 asociado a megacariocitos y plaquetas. ⁽³⁴⁾

De las 19 placentas estudiadas, dentro de los cambios macroscópicos e histopatológicos, se detalla que, en el ámbito macroscópico se encontró anomalías frecuentes en la inserción del cordón umbilical (30 % por encima de datos previos que eran de 0.1% a 15%); en el aspecto histopatológico, se encontró mala perfusión vascular (5 de 19 casos) de los cuales 3 fueron de bajo grado y 2 de alto grado, los cuales ninguno se asoció con trastornos hipertensivos pero si 2 de ellos presentaban arteriopatía decidual. Dentro de las patologías inflamatorias un 15% (3 de 19 casos) lo presentaron, todos fueron de bajo grado, un caso presento hiperplasia focal de células de Hofbauer y 1 caso presento intervalositis histiocítica. ⁽²⁸⁾

Hosier et al. Presentaron el caso de una gestante en el segundo trimestre con resultado positivo para COVID-19 que además presentaba hipertensión severa, coagulopatía y preeclampsia. Se realizó el estudio placentario con RT-PCR cuantitativa que mostro que la placenta y el cordón umbilical fueron positivos para el ARN de SARS-CoV-2. A nivel macroscópico, la placenta presento un coagulo sanguíneo que se encontraba adherido asociado con infarto placentario focal. A nivel histológico, la presencia de fibrina perivellosa difusa y un infiltrado inflamatorio compuesto por macrófagos y linfocitos T, que fue demostrado por Inmunohistoquímica (IHC) para CD68 y CD3, que era compatible con intervalositis histiocítica; así mismo, en las células del sincitiotrofoblasto placentario presentaba predominio de SARS-CoV-2 lo cual fue demostrado por IHC para la proteína pico. ⁽³⁵⁾

Vivanti et al. Realizaron exámenes histológicos de la placenta de una gestante infectada en el último trimestre y que el neonato presentaba compromiso neurológico, se encontró intervalositis aguda y crónica; además, se observaron de forma difusa intensidad positiva citoplasmática de las células trofoblásticas perivellosas realizando inmunotinción con anticuerpo contra la proteína N del SARS-CoV-2. Estos hallazgos sugieren que, la viremia materna alcanzo la placenta que fue demostrada mediante inmunohistoquímica, el virus causa una reacción inflamatoria demostrada por la carga viral alta, ocurrió viremia neonatal después de la infección placentaria. El estudio realizado por RT-PCR en el tejido placentario fue positivo, así como las muestras de sangre materna y neonatal, de esta manera se afirma que se produjo una transmisión a través de la placenta. ⁽²⁵⁾

Sisman et al. Presentaron el caso clínico de un bebe prematuro con transmisión intrauterina de SARS-CoV-2. En los estudios histopatológicos de la placenta

revelo infección por SARS-CoV-2 por microscopia electrónica e inmunohistoquímica; además, intervillositis histiocítica y vellosidades asociadas con cariorexis y necrosis vellosas. Las proteínas de la nucleocápside del SARS-CoV-2 presentaron tinción citoplasmática mediante inmunohistoquímica, así como por microscopia electrónica las particulares virales en las células de sincitiotrofoblasto lo que sugieren la transmisión en el útero. ⁽³⁶⁾

Zhang et al. Examinaron patológicamente 364 placentas, 74 positivas y 290 negativas para SARS-CoV-2, realizaron inmunotinción para CD68 Y CD42b para poder resaltar los macrófagos tisulares y agregados de plaquetas. Tanto los macrófagos maternos y agregados plaquetarios (trombosis) estuvieron aumentados alrededor de los infartos positivos para CD68 Y CD42b dentro del epitelio endometrial atrófico y la placa subcoriónica. El estudio por Hibridación in Situ de 53 placentas de madres positivas para SARS-CoV-2 arrojaron como resultados a 2 positivas para SARS-CoV-2 (2/53,3.8%). ⁽¹⁶⁾

COMPLICACIONES

Los cambios fisiológicos en las mujeres embarazadas es un punto de partida para evaluar las complicaciones que se presentaran durante este estado, la carga cardiopulmonar ya es significativa durante el segundo y tercer trimestre. La infección debido al virus del SARS-CoV-2, causa lesión pulmonar en las gestantes, esto acelera la aparición de dificultad respiratoria, llevando a un cuadro de insuficiencia respiratoria materna, hipoxemia, que resultaría en un suministro inadecuado de sangre y oxígeno en la placenta que llevaría a sufrimiento fetal, parto prematuro y/u otra complicación en el embarazo. ⁽³⁷⁾

Zimmerman y Curtis (2020) realizaron una revisión sistemática, de una serie de casos (todos de China) que incluía a 65 embarazadas con resultado positivo para COVID-19 (67 recién nacidos) arrojó que el 31% (20) presentó sufrimiento fetal. Las complicaciones maternas incluyeron rotura prematura de membranas 12% (8), preeclampsia 3% (2), hipertensión gestacional 6% (4), diabetes gestacional 5% (3), hipotiroidismo 3% (2), taquicardia 2% (1) y cordón umbilical anormal 3% (2), dos mujeres (3%) tuvieron que ingresar a cuidado intensivo para ventilación mecánica. En otro reporte estudiado encontraron que el 38% (724) dieron a luz prematuramente. ⁽³⁸⁾

Zhu et al. Analizaron los resultados de 10 recién nacidos incluido dos gemelos de madres con resultado para COVID-19 que fueron hospitalizadas en Hubei entre el 20 de enero al 5 de febrero de 2020. Dentro de los resultados obtenidos se encuentra sufrimiento fetal (n=6), líquido amniótico anormal (n=2), ruptura de membranas (n=3), cordón umbilical anormal (n=2) y placenta anormal (placenta previa) (n=2). ⁽¹⁸⁾

Smithgall et al. Realizaron estudios en placentas del tercer trimestre, en 51 placentas de un solo bebe en el tercer trimestre de gestantes con resultado SARS-CoV-2 positivo y en 25 placentas de un solo bebe en el tercer trimestre de gestantes negativas para SARS-CoV-2. El estudio demostró que las placentas relacionadas con SARS CoV-2 eran significativamente más propensas a

presentar mala perfusión fetal, aglutinación vellositaria, así como trombos subcoriónico; la presencia de vasculopatía trombótica fetal y vellosidades avasculares sugiere estrés fetal. ⁽³⁹⁾ La presencia del virus en las vellosidades placentarias y membranas fetales es sugerente de que el virus puede acceder a la placenta y afectar el desarrollo fetal. ⁽²⁶⁾

CONCLUSIONES

El SARS-CoV2 es una amenaza potencial a la salud materna y fetal, las mujeres embarazadas se encuentran dentro del grupo de población vulnerable; por lo cual, se necesita tener seguimiento, vigilancia de sus síntomas y posibles complicaciones durante su embarazo.

Los cambios fisiológicos propios del embarazo y la alteración de la fisiología placentaria durante la infección por SAR-CoV-2, estarían correlacionados con la evolución clínica desfavorable de la madre y el feto.

La evidencia biofísica y estructural, que mostró que el SARS-CoV-2 al unirse a la ECA2 en la placenta, sugiere que el SARS-CoV2 tendría mayores probabilidades de alterar la fisiología placentaria en el embarazo. En Estudios realizados, se identificó presencia de ARN viral en muestras de placenta y membranas, lo que sugiere realizar investigación sobre dichas estructuras.

La respuesta inmunológica debido a la infección del SARS-CoV-2, ocasionaría un mayor riesgo de afectación sistémica en las mujeres embarazadas y el feto.

Las placentas y otros tejidos de mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 se deberán evaluar mediante exámenes histopatológicos que proporcionen un análisis patológico más detallado, el cual aportaría información significativa sobre las complicaciones de la madre como del feto.

En los estudios revisados, se determinó que dentro las complicaciones por SARS-CoV-2 con mayor presentación durante el embarazo; fueron mala perfusión fetal, parto prematuro, aborto y restricción del crecimiento intrauterino.

Se necesita más investigación en el plano histopatológico del tejido placentario para dilucidar como el COVID-19 afecta a las mujeres embarazadas y como estos generarían resultados adversos en los diferentes trimestres del embarazo. Todo esto ayudará a direccionar adecuadamente el manejo de las mujeres embarazadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shahbazi S, Ebrahimi M. Care of newborns born to mothers with COVID-19 infection; a review of existing evidence. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun 23;1-13.
2. Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;223(1):91. e1-91. e4.
3. Trippella G, Ciarcià M, Ferrari M, Buzzatti C, Maccora I, et al. COVID-19 in Pregnant Women and Neonates: A Systematic Review of the Literature with Quality Assessment of the Studies. *Pathogens.* 2020 Jun 18;9(6):485.
4. Golden TN, Simmons RA. Maternal and neonatal response to COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;319(2): E315-E319.
5. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep; 252:605-609.
6. Deniz M, Tezer H. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jul 21:1-8.
7. Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Jun; 46:151530.
8. Delfino M, Guida M, Patrì A, Spirito L, Gallo L, Fabbrocini G. SARS-CoV-2 possible contamination of genital area: implications for sexual and vertical transmission routes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Aug;34(8): e364-e365.

9. Ferraiolo A, Barra F, Kratochwila C, Paudice M, Vellone V, et al. Report of Positive Placental Swabs for SARS-CoV-2 in an Asymptomatic Pregnant Woman with COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(6):306.
10. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;2(2):100107.
11. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, Bao L, Shi Y. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. *J Infect Public Health*. 2020 May;13(5):818-820.
12. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020 Jun 1;26(6):367-373.
13. Statista. 2021; [cited 2021 august 25]. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1107712/covid19-casos-confirmados-a-nivel-mundial-por-region/>
14. Statista. 2021; [cited 2021 august 25]. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/>
15. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad del Coronavirus (COVID-19). 22 de julio de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/92055/download?token=3nPUqnh4>

16. Zhang P, Heyman T, Salafia C, Dygulska B, Lederman S. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in placentas with pathology and vertical transmission. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2. 100197. 10.1016/j.ajogmf.2020.100197.
17. 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 Jun 25;48(5):428-434.
18. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e62.
19. Hessami K, Homayoon N, Hashemi A, Vafaei H, Kasraeian M, Asadi N. COVID-19 and maternal, fetal and neonatal mortality: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Aug 16:1-6.
20. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Apr 30:1-4
21. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*. 2020 Apr 16;15(4): e0230295.
22. Naidu SAG, Clemens RA, Pressman P, Zaigham M, Kadkhoda K, Davies KJA, et al. COVID-19 during Pregnancy and Postpartum. *J Diet Suppl*. 2020 Nov 8:1-28.
23. Deniz M, Tezer H. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jul 21:1-8.

24. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):275-278.
25. 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 14;11(1):3572.
26. Verma S, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy? *Am J Reprod Immunol.* 2020 Nov;84(5): e13308.
27. Bloise E, Zhang J, Nakpu J, Hamada H, Dunk C, Li S, et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224:298. e1-8.
28. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol.* 2020 Nov;33(11):2092-2103.
29. Weatherbee BAT, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor *ACE2* and the protease *TMPRSS2* suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. *Open Biol.* 2020 Aug;10(8):200162.

30. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2020 Jun; 139:103122.
31. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020 Sep 15; 99:45-49.
32. Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Jun; 46:151530.
33. Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, Kagan N, et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):1038-1044.
34. 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.
35. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest.* 2020 Sep 1;130(9):4947-4953.
36. Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, Rajaram V, Collins RRJ, Savani RC, et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9): e265-e267.
37. Dang D, Wang L, Zhang C, Li Z, Wu H. Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Oct;46(10):1951-1957.

38. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jun;39(6):469-477.
39. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020 Dec;77(6):994-999.