

## **Hallazgos Histopatológicos e Inmunohistoquímicos de placentas en pacientes embarazadas con SARS-CoV-2**

**Mario Roberto Pinto Romero**

Ginecologo Obstetra con subespecialidad en Laparoscopia Ginecologica  
Especialista adjunto a la Sala de Maternidad Covid, Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Institución: Hospital Leonardo Martínez Valenzuela  
E-mail: mario1391pinto@yahoo.com/mario1217pintor@gmail.com  
Orcid: <http://orcid.org:0000-0003-0831-5851>

**Daniela Rosibel Martínez Cáceres**

Medico General  
E-mail: danielarosibel@yahoo.com  
Orcid: <http://orcid.org:0009-0008-8465-8227>

### **RESUMEN**

Antecedentes: Debido a la pandemia del virus COVID 19 en todo el mundo se están realizando diferentes estudios diagnósticos para lograr identificar en primer lugar el virus, determinar los síntomas acompañantes y las complicaciones que pueden llegar a alterar la hemostasia normal en los pacientes, y en nuestro medio no es diferente ya que las mujeres embarazadas poseen un sistema inmunitario disminuido. Objetivo: Determinar los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos en las pacientes embarazadas con Covid-19. Métodos: se realizó un estudio descriptivo de 30 pacientes (expedientes) en el Hospital Leonardo Martínez Valenzuela, San Pedro Sula, Honduras, durante tres meses del 2021. Se analizó el componente histopatológico e inmunohistoquímico de las placentas de pacientes embarazadas con Covid-19. Resultados: en los estudios histopatológicos de las placentas se encontró cambios inflamatorios, infecciosos, y congestivos; también se realizaron estudios inmunohistoquímicos con RT-PCR a cada una de las muestras de placenta sin encontrar evidencia de transmisión vertical. Discusión: los cambios histopatológicos producidos en las placentas por la infección de covid pueden determinar el grado de afectación del feto en desarrollo durante el periodo de gestación, mas no el contagio por transmisión vertical.

**Palabras clave:** Embarazo. Inmunohistoquímica. Patológico. Placenta. Covid-19.

### **1 INTRODUCCIÓN**

El 31 de diciembre del año 2019 se realizó el anuncio del primer caso de neumonía por un nuevo coronavirus (SARS-COV-2) en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. La epidemia de Covid-19 fue declarada por la OMS (Organización Mundial de la Salud) una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020. 1 Las embarazadas con una infección respiratoria aguda y severa como el SARS-COV-2 pueden ser sintomáticas o asintomáticas y las que desarrollan síntomas pueden desarrollar una infección tan severa comparada con las mujeres en edad reproductiva no embarazadas con Covid-19.2

El examen histopatológico del tejido placentario podría brindar información como ser la arteriopatía de la decidua y una perfusión vascular materna anómala, que en términos de la salud materna nos lleva a la



necesidad de una mejor vigilancia prenatal en las pacientes con COVID-19.<sup>3</sup> En las pacientes embarazadas encontramos una mayor susceptibilidad a la infección por Sars-Cov-2 debido a los cambios fisiológicos en el sistema inmune y sistema respiratorio.<sup>4</sup> Las embarazadas tienen un mayor riesgo ante las infecciones, dado que su sistema inmune se encuentra alterado con el fin de no rechazar al feto.<sup>5,6</sup> El examen histológico de la placenta ha revelado una infiltración densa de macrófagos a nivel de la interfase destacando la morbilidad severa entre las mujeres infectadas con Covid-19.<sup>7</sup> Los hallazgos patológicos de placentas de mujeres embarazadas con Covid-19 han sido variables; algunos informes no describen cambios significativos, algunos describen evidencia de mala perfusión vascular materna o fetal, o ambas y otros describen lesiones inflamatorias que incluyen intervillositis histiocítica crónica, villitis, funisitis y corioamnionitis.<sup>8</sup> En solo uno de los estudios revisados se documentaron hallazgos en la placenta, los cuales consistieron en corioamnionitis aguda, hematoma retroplacentario y alteraciones vasculares en la placenta. Estas condiciones predisponen a resultados desfavorables tanto en la madre como en el neonato.<sup>9,10</sup> El alcance de la transmisión vertical (in utero, intraparto, periodo postnatal temprano aun no está claro), aunque se ha informado que la tasa general de infección congénita es baja hay casos bien documentados de probable transmisión intrauterina.<sup>11-15</sup> El presente estudio tuvo como objetivo describir los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímico a nivel de tejido placentario secundario a Sars-CoV-2. Al ser una enfermedad relativamente nueva, es un gran reto el manejo integral de este tipo de pacientes y más donde ignoramos si el virus atraviesa la barrera placentaria y así corroborar si las infecciones en los neonatos son por transmisión vertical.

## **2 PARTICIPANTES Y METODOS**

Estudio descriptivo, los datos se obtuvieron de una muestra al azar de 30 pacientes que acudieron para atención obstétrica, independientemente de la edad gestacional con infección por Covid-19, durante Enero a Marzo del 2021 en el Hospital Leonardo Martínez Valenzuela, ubicado en el departamento de Cortés, Honduras. Los datos clínicos se obtuvieron del expediente (historia clínica perinatal) previo consentimiento informado. Las pacientes fueron ingresadas en la sala de maternidad Covid para atención obstétrica, siguiendo protocolo implementado por pandemia de Covid-19. Las placentas se procesaron por el Laboratorio Honlab en Tegucigalpa, Honduras y la inmunohistoquímica por el SMEL3-Anatomía Patológica, Bérgamo, Italia. Técnica Histológica: Se les realizó estudio anatomopatológico a 30 placentas de pacientes diagnosticadas con Covid-19. Todas las muestras fueron fijadas en formalina al 37% las cuales posteriormente fueron incluidas mediante la técnica de parafina. Se realizó tinción con hematoxilina-eosina a todos los casos y se revisaron los cortes histológicos incluyendo vellosidades coriónicas, membranas placentarias y cordón umbilical de cada uno de los especímenes estudiados. Se realizó extracción de ARN a cada una de las muestras. Cada muestra se realizó fijación en formalina introducida en parafina (FFPE),

se recogieron dos cortes de tejido de 10 micras y se eliminó toda la parafina tratándolos con solución de desparafinización (QIAGEN). El ARN se extrajo de acuerdo con las instrucciones de kit RNeasy FFPE (QIAGEN) y la cantidad se determinó con el espectrofotómetro Nanodrop.16-19

### 3 RESULTADOS

En el estudio se observó una media de 23 años de edad, en su mayoría su procedencia era del departamento de Cortés con un 73% (n=22), con una media de 39 semanas de gestación; el 46.6% (n=14) resultó asintomática y en un 32.26% (n=10) presento fiebre. Los factores de riesgo identificados se encuentran los trastornos hipertensivos con 23% (n=6), Diabetes Mellitus 17% (n=5), obesidad 7% (n=2), Diabetes Gestacional con 3% (n=1), Cardiopatías en un 3% (n=1). Del total de pruebas realizadas para detección de Sars-CoV-2 el 83% (n=25) resultó positiva para prueba anticuerpo covid (PCR), el 12.90% (n=4) positivas para prueba antígeno (IgM e IgG) y un total de 6.45% (n=2) con resultado negativo realizando diagnóstico mediante clínica. Dentro de los hallazgos histopatológicos placentarios se encontró velloitis en un 100% (n=30), corioamnionitis un 57% (n=17), membranas congestivas 33% (n=10), congestión vascular de vellosidades 30% (n=9), hipoplasia 6% (n=2), rarefacción de vellosidades 6% (n=2), subcorionitis 10% (n=3), calcificación distrófica focal 40% (n=12), aumento ganglios sincitiales 13% (n=4), fibrina intervellosa y perivellosa 6% (n=2), hematoma intraparenquimatoso 3%(n=1), extravasación hemorrágica intervellosa 3% (n=1). (ver figura1-4) Dentro de los hallazgos histopatológicos de cordón umbilical se encontró, funisitis 43% (n=13), cordón umbilical ectásico 3% (n=1). Figura 1 Los resultados de la extracción de ARN a cada una de las muestras se amplificaron con éxito para el control interno mediante RT-PCR, pero en ninguna de ellas se detectó la presencia de secuencias de ARN viral de regiones conservadas de nucleoproteínas del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. (ver tabla 1) La vía terminación de embarazo resultó cesáreas con un 83% (n=25) y parto vía vaginal con un 16.13% (n=5). Sin complicaciones. El 93% (n=28) de las pacientes egresó como alta médica y el 7% (n=2) resultó fallecidas y el 93% (n=28) de los recién nacidos egreso como alta médica, el 3% (n=1) referido y el 3% (n=1) óbito.

### 4 DISCUSION

El embarazo es un estado inmunosupreso y el haber tenido una infección por Covid 19 empeora el cuadro, más comorbilidades (Diabetes, Hipertension, Asma, Obesidad, Cardiopatias, etc) aumenta la mortalidad materna; que en los tres meses del estudio reportamos solo dos muertes maternas, pero a finales de octubre del 2021 fueron 47 en la sala de maternidad covid del Hospital Leonardo Martínez Valenzuela; la mortalidad materna y neonatal resultó menor en comparación al egreso en nuestro estudio. La placenta es un órgano transitorio formado por tejidos de la madre y tejidos fetales que tiene como principales funciones nutrir y proteger al feto.<sup>20</sup> La gravedad puede estar relacionada con una respuesta inmune adaptativa



deteriorada y una mayor liberación de citocinas proinflamatorias, lo que lleva a inflamación sistémica, daño grave a los órganos y en última instancia a la muerte, mismas características clínicas que una paciente no embarazada, por lo que el manejo multidisciplinario es necesario.<sup>5,21</sup> Hay estudios que han demostrado que el examen histológico de placentas de madres con Covid-19, en su mayoría han presentado cambios inflamatorios y vasculares que sugieren afección de la placenta por parte del virus. Estos cambios pueden ser atribuidos a la hipoxia materna y a la actividad protrombótica producto de la liberación de citoquinas proinflamatorias inducida por el virus.<sup>13,14</sup> Otros resultados demostraron que a nivel macroscópico y microscópico no se encontraron cambios patológicos sugestivos de infección placentaria, el único hallazgo que llamó la atención fue el aumento de depósitos de fibrina a nivel del estroma y de los nódulos sincitiales. Esto puede causar una disminución del flujo sanguíneo a nivel placentario y por ende generar hipoxia que llevaría a micro infartos en este tejido. <sup>5,10,21</sup> En relación con el Sars-CoV y MERS, se ha reportado incremento de aborto de primer trimestre, parto prétermino, ruptura prematura de membranas, restricción de crecimiento intrauterino y aumento tasa de cesárea, con histopatología placentaria que reporta gran cantidad de fibrina (intervelosa y subcoriónica), calcificaciones en vellosidades, infartos, hipotrofia placentaria y vasculopatía trombótica en algunas vellosidades.<sup>22</sup> Es muchos estudios realizados la transmisión vertical no se ha comprobado, pero no se puede descartar.<sup>23</sup> Los cambios histopatológicos encontrados en el estudio fueron vellitis, corioamnionitis, membranas congestivas, congestión vascular de vellosidades, calcificación distrofica focal, fibrina intervelosa, aumento de los ganglios sincitiales, hematomas intraparenquimatosos y funisitis, que concuerdan con los reportados en otros estudios anteriores a nivel internacional. Los resultados de la extracción de ARN a cada una de las muestras enviadas a Italia se amplificaron con éxito para el control interno mediante RT-PCR, pero en ninguna de ellas se detectó la presencia de secuencias de ARN viral de regiones conservadas de nucleoproteínas del nuevo coronavirus SARS-COV-2, por consiguiente, la placenta es una barrera de protección para que el feto no contraiga la infección por esta vía. No obstante, se puede decir que cursar la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación representa un factor de riesgo para complicaciones neonatales. Según la mayoría de los estudios, no hubo transmisión vertical; esto nos indica que dicha transmisión, aunque puede ocurrir, es un hallazgo muy raro.<sup>22,23</sup> La infección por Sars-CoV-2 en Honduras, en un análisis de la situación actual, resultó un problema de salud pública, por lo tanto se requiere estudios con un mayor número de muestras para poder determinar las características anatómicas e inmunohistoquímicas de las placentas y así establecer la vía de transmisión al neonato.

## CONTRIBUCIONES

El proyecto fue aprobado por la dirección del Hospital Leonardo Martínez Valenzuela, el Dr. Mario Roberto



Pinto Romero como jefe de la sala de covid jornada vespertina, tratando de establecer protocolos de manejo para este tipo de pacientes y la dra Daniela Rosible Martinez Caceres como apoyo y requisito para su tesis para obtencion del titulo de Doctora en Medicina y Cirugia.

### **AGRADECIMIENTO**

Gracias a nuestro Elohim por darnos la seguridad y la confianza de estar vivos ante el riesgo inminente de contagio; Gracias al Dr Ruben Valladares por realizar los estudios anatomopatológicos de las placentas que se le enviaron; por ultimo a la Dra Dennis Morotti en Italia porque gracias a ella se le realizaron a cada uno de los bloques de las placentas los estudios inmunohistoquimicos.



## REFERENCIAS

ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA: NUEVO CORONAVIRUS (2019-NCOV). 2020. Disponible en: <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/419>. Acceso en: 25 mar. 2022.

ALLOTEY, J.; STALLINGS, E.; BONET, M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, v. 370, m3320, 2020.

DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA (SIIC). Anormalidades placentarias en COVID-19. Siicsalud.com. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/163837>. Acceso en: 30 mar. 2022.

MOR, G.; ALDO, P.; ALVERO, A. B. The unique immunological and microbial aspect of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, n. 8, p. 469, 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri.2017>.

MORE, C. A.; STAPES, J. E.; DOBYNS, W. B. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics*, v. 171, n. 3, p. 288-295, 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>.

CHEN, S.; HUANG, B.; LUO, D. J. et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, v. 49, n. 5, p. 418-423, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114744/>. Acceso en: 05 jun. 2022.

HOSIER, H.; FARHADIAN, S. F.; MOROTTI, R. A. et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest*, v. 130, n. 9, p. 4957-4953, 2020. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/139569>. Acceso en: 26 abr. 2021.

SCHAWARTZ, D. A.; MOROTTI, D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*, v. 12, n. 11, p. 1308, 2020. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390/v12111308>. Acceso en: 10 jun. 2022.

HECHT, J. L.; QUADE, B.; DESHPANDE, V. 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*, v. 33, n. 11, p. 2092-2103, 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4>. Acceso en: 05 jun. 2022.

BAERGEN, R. N.; HELLER, D. S. Placental pathology in COVID-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol*, v. 23, n. 3, p. 177-180, 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1093526620925569>. Acceso en: 05 jun. 2022.

MOROTTI, D. et al. Molecular pathology analysis of SARS-CoV-2 in syncytiotrophoblast and Hofbauer cells in placenta from a pregnant woman and fetus with COVID-19. *Pathogens*, v. 10, p. 479, 2021.

ALLOTEY, J.; CHATTERJEE, S.; KEW, T. et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, v. 376, e067696, 2022.

KIRTSMAN, M.; DIAMBOMBA, Y.; POUTANEN, S. M. et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*, v. 192, E647, 2020.



VIVANTI, A. J.; VAULOUP-FELLOUS, C.; PREVOT, S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*, v. 11, 3572, 2020.

VON KOHORN, I.; STEIN, S. R.; SHIKANI, B. T. et al. In utero severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*, v. 9, 769, 2020.

CUADRA, T. E.; GUADRÓN MELÉNDEZ, A. A.; CRUZ AGUILAR, R. D. J.; VÁSQUEZ RODRIGUEZ, E. A. Factores relevantes sobre el ensayo RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2, virus causante del COVID-19. *Alerta*, v. 4, n. 1, p. 31-39, 2021. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021701/1146454/facotres\\_relevantes\\_sobre\\_el\\_ensayo\\_rt-pcr\\_para\\_la\\_deteccion\\_d\\_AucnkXH.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021701/1146454/facotres_relevantes_sobre_el_ensayo_rt-pcr_para_la_deteccion_d_AucnkXH.pdf). Acceso en: 01 jun. 2022.

ZHAO, Z.; CUI, H.; SONG, W.; RU, X.; ZHOU, W.; YU, X. A simple magnetic nanoparticles-based viral RNA extraction method for efficient detection of SARS-CoV-2. *bioRxiv*, 2020.02.22.961268, 2020. Disponible en: <https://biorxiv.org/content/early/2020/02/27/2020.02.22.961268.abstract>. Acceso en: 01 jun. 2022.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>. Acceso en: 01 jun. 2022.

COMPARISON OF NATIONAL RT-PCR PRIMERS, PROBES, AND PROTOCOLS FOR SARS-COV-2 DIAGNOSTICS. [Centerforhealthsecurity.org](https://www.centerforhealthsecurity.org). Disponible en: <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-fact-sheets/200410-RT-PCR.pdf>. Acceso en: 01 jun. 2022.

BURTON, G. J.; FOEDEN, A. L. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, v. 370, n. 1663, 20140066, 2015. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>. Acceso en: 27 mar. 2022.

LIU, D.; LI, L.; WU, X. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with COVID-19 pneumonia: a preliminary analysis. *SSRN Electron J*, 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3548758>. Acceso en: 10 may. 2022.

MULVEY, J. J.; MAGRO, C. M.; MG, L. X.; NUOVO, G. J.; BAERGEN, R. N. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann Diagn Pathol*, v. 46, 151530, 2020.

SAMPIERI, C. L.; MONTERO, H. Revisión de nuevas evidencias acerca de la posible transmisión vertical de la COVID-19. *Gac Sanit*, v. 36, n. 2, p. 166-172, 2022. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120301370>. Acceso en: 05 jun. 2022.

## ANEXOS

Grafico 1: Hallazgos histopatológicos en placenta.

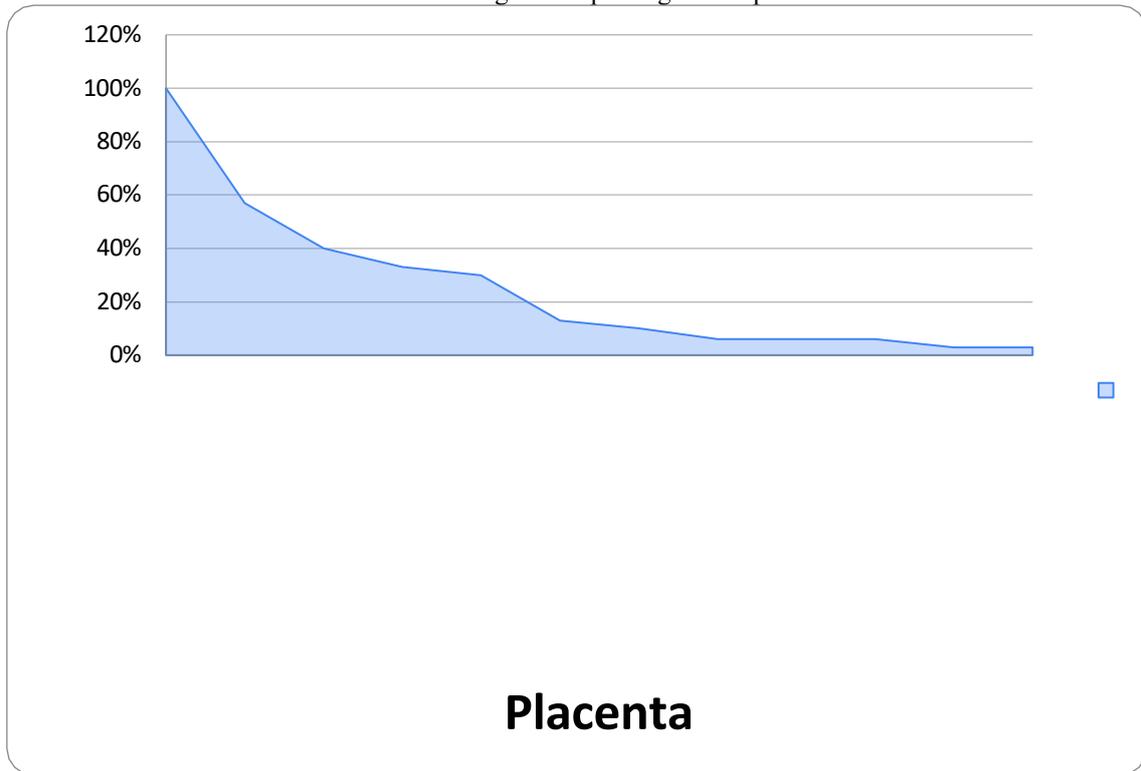


Figura de los diferentes cortes histológicos con cambios inflamatorios a nivel de tejido placentario.

Foto 3. Cortes histológicos que muestran vellosidades corionicas del 3er trimestre congestivas, observando en el centro calcificación distrofica de una vellosidad (Tincion HE 10x).

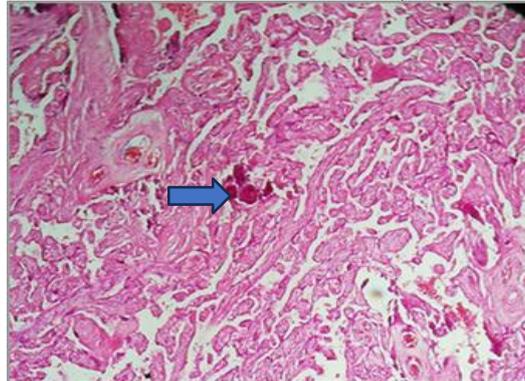


Foto 4. Los cortes histologicos muestran vellosidades corionicas del 3<sup>er</sup> trimestre congestivas con infiltrado inflamatorio leve en el estroma compuesto por linfocitos (Tincion HE 10x)

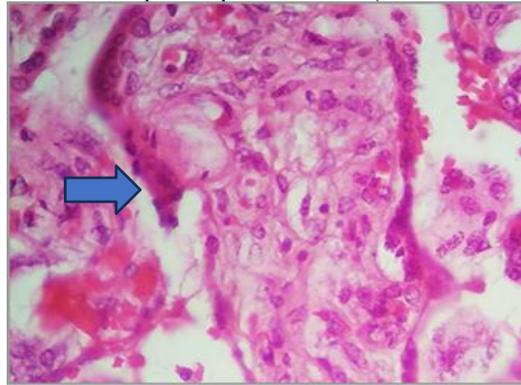


Tabla 1: Resultados de extracción de ARN a tejido placentario

Cod AN Pad	Amplifica.Ct			Note
	ORF-1A $\leq$ 37	Cin $\leq$ 40	GeneN $\leq$ 37	
I21-22798	No ct.	27.34	No ct.	Negativo
I21-22799	No ct.	23.47	No ct.	Negativo
I21-22800	No ct.	27.08	No ct.	Negativo
I21-22801	No ct.	23.67	No ct.	Negativo
I21-22804	No ct.	26.39	No ct.	Negativo
I21-22805	No ct.	28.64	No ct.	Negativo
I21-22807	No ct.	27.44	No ct.	Negativo
I21-22808	No ct.	28.84	No ct.	Negativo
I21-22809	No ct.	26.22	No ct.	Negativo
I21-22810	No ct.	25.31	No ct.	Negativo
I21-22811	No ct.	27.44	No ct.	Negativo
I21-22817	No ct.	31.24	No ct.	Negativo
I21-22818	No ct.	32.17	No ct.	Negativo
I21-22819	No ct.	29.11	No ct.	Negativo
I21-22820	No ct.	28.38	No ct.	Negativo
I21-22821	No ct.	28.30	No ct.	Negativo
I21-22822	No ct.	26.03	No ct.	Negativo
I21-22823	No ct.	27.07	No ct.	Negativo
I21-22824	No ct.	29.84	No ct.	Negativo
I21-22825	No ct.	24.0	No ct.	Negativo
I21-22826	No ct.	30.35	No ct.	Negativo
I21-22827	No ct.	29.50	No ct.	Negativo
I21-22828	No ct.	32.35	No ct.	Negativo
I21-22829	No ct.	27.22	No ct.	Negativo
I21-22830	No ct.	24.50	No ct.	Negativo
I21-22831	No ct.	24.52	No ct.	Negativo
I21-22832	No ct.	33.38	No ct.	Negativo
I21-22833	No ct.	31.79	No ct.	Negativo
I21-22834	No ct.	25.84	No ct.	Negativo
I21-22835	No ct.	29.28	No ct.	Negativo
NTC	-	-	-	NTC
<b>PC</b>	<b>20.91</b>	<b>22.14</b>	<b>-23.64</b>	<b>PC</b>