

**Caracterización del daño histomorfológico en placentas humanas producto de la  
infección por SARS-CoV-2 en la gestación**

Tesis para optar al Grado de Licenciado/a en Obstetricia y Puericultura

Profesores Guías

Sebastián San Martín Henríquez

Danilo Zamorano Díaz

Estudiantes

Loreto Aguirre Aguirre

Sara Cobián Amigo

Camila Gómez Fuentes

Javiera Jara Venegas

Gabriela Reyes Silva

Michelle Rojas Olave

Viña del Mar, Año 2022

## INDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>CAPITULO 2 OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>6</b>
2.1 HIPÓTESIS	6
2.2 OBJETIVO GENERAL	6
2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
2.4 VARIABLES INDEPENDIENTES	7
OBJETIVO ESPECÍFICO N° 1	7
OBJETIVO ESPECÍFICO N° 2	8
OBJETIVO ESPECÍFICO N° 3	8
<b>CAPÍTULO 3 METODOLOGÍA</b>	<b>9</b>
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS	9
ENFOQUE	9
DISEÑO GENERAL	9
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	9
UNIVERSO	9
POBLACIÓN	9
MUESTRA DE ESTUDIO CUANTITATIVO	9
TIPO DE MUESTREO	9
TÉCNICA DE SELECCIÓN Y REEMPLAZO	9
3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	9
CRITERIOS INCLUSIÓN	10
CRITERIOS EXCLUSIÓN	10
3.4 FUENTES DE INFORMACIÓN	11
3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONSENTIMIENTO	11
3.6 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	11
3.7 FUENTES DE INFORMACIÓN	11
UNIDAD DE ESTUDIO	11
UNIDAD INFORMANTE	11

UNIDAD REFERENCIAL	11
3.8 PROPUESTA DE PLAN DE ANÁLISIS	11
<b>CAPÍTULO 4</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVO ESPECÍFICO N°1</b>	<b>14</b>
1. CALCIFICACIONES	14
2. CORANGIOSIS	14
3. HEMORRAGIA INTERVELLOSA	15
4. LINFOCITOS	15
5. MATERIAL FIBRINOIDE	16
6. PROLIFERACIÓN DE NÓDULOS SINCITIALES	17
7. TROMBOSIS	<b>18</b>
<b>OBJETIVO ESPECÍFICO N°2</b>	<b>19</b>
TABLA I ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS DE LA PLACENTA	19
TABLA II EXTENSIÓN DE LESIONES PLACENTARIAS	22
GRÁFICO I PORCENTAJE DE ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS DE PLACENTA	25
<b>OBJETIVO ESPECÍFICO N°3</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>29</b>
TABLA III ESTUDIOS QUE HAN EVALUADO LA MORFOLOGÍA DE LA PLACENTA EN PANDEMIA POR SARS-CoV-2	29
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>36</b>
ANEXO 1	36
ANEXO 2	38
ANEXO 3	39
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>42</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, agradecer el apoyo brindado por nuestros docentes guías de tesis, al Dr. Sebastián San Martín Henríquez del departamento de ciencias biomédicas y Matrón Danilo Zamorano del departamento de salud pública y comunitaria, Facultad de medicina, Universidad de Valparaíso. Quienes nos acompañaron en todo el proceso, resolviendo dudas y asesorando en el desarrollo. De igual modo, agradecer al docente Tecnólogo Médico Juan Varas quien nos contribuyó y asesoró en todo lo que implicó el trabajo en laboratorio.

Agradecer a la Universidad de Valparaíso por permitir el uso de sus instalaciones para la realización de este estudio. Así mismo al Dr. Marcelo González, del departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, quien nos facilitó el uso de las muestras para el presente estudio. Finalmente, reconocemos el trabajo y aporte realizado por cada integrante del grupo de tesis.

## RESUMEN

El tema del presente estudio es realizar una caracterización del daño morfológico en placentas humanas de mujeres que hayan cursado infección por SARS-COV-2 en la gestación durante el periodo 2019 y 2021 es decir, durante el contexto de pandemia por el virus SARS-COV-2.

Dentro de los antecedentes recopilados mediante la literatura estudiada, se destacan diversas anormalidades histopatológicas en la placenta, como lo es la mala perfusión materna de la placenta a raíz del contagio por SARS-COV-2, pudiendo manifestarse como maduración vellositaria acelerada, infarto, trombosis Intervellosos, lesiones trofoblásticas extra vellosas. A raíz de esto nace la hipótesis de que el virus SARS-COV-2 promueve alteraciones en la histomorfología de placentas humanas, premisa que será sometida empíricamente para aprobar o refutar lo planteado. Por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta investigativa ¿El SARS-COV-2 promueve alteraciones en la histomorfología de placentas humanas?

El objetivo principal es identificar los efectos de la infección por SARS-COV-2 durante la gestación en la histomorfología placentaria humana.

El método para la elaboración de la investigación es con un enfoque de tipo cuantitativo con un diseño de estudio observacional descriptivo. La población estudiada se compone de mujeres que hayan sido gestantes durante la pandemia en el periodo 2019 y 2021. Ahora bien, para recolectar esta información se accedió a la literatura disponible que aborda la temática de los efectos del SARS-COV-2, así como también se hizo uso de muestras histológicas placentarias de mujeres contagiadas por el virus SARS-COV-2, las cuales fueron estudiadas a nivel histomorfológico en las dependencias del laboratorio de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso. Sumado a esto, se acude a fuentes de información fidedigna como Pubmed y Elsevier.

Mediante el estudio de las muestras histológicas, se logra constatar que los resultados hallados en las placentas corresponden en mayor porcentaje a proliferación de nódulos sincitiales, material fibrinoide y corangiosis. En menor cantidad linfocitos y calcificaciones. Se descarta la relación directa entre la aparición de trombo y hemorragia con el SARS-COV-2 debido al bajo porcentaje de estos hallazgos.

Por lo tanto, se concluye que, efectivamente las placentas de mujeres contagiadas de SARS-COV-2 durante el periodo gestacional presentaron una mayor frecuencia de alteraciones histoestructurales. A pesar de ello, las cifras no son sumamente significativas en contraste con las placentas sin contagio por SARS-COV-2, lo que podría ser indicativo de que hay factores externos a la patología que fomentan el aumento de estos hallazgos.

**Palabras clave:** SARS-COV-2, gestación, placenta

## **CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN**

En diciembre de 2019 en Wuhan, China, se inició la infección y propagación de microorganismos infectocontagiosos mediante zoonosis. A raíz de esto se detectaron casos asociados al nuevo coronavirus patógeno SARS-COV-, expandiéndose de manera masiva y causando la pandemia mundial actual de la infección por SARS-COV-2, la cual ha tenido alta letalidad en la población con 5,22 millones de muertes y más de 264 millones de casos a nivel mundial. (13)

En Chile el primer caso de SARS-COV-2 fue diagnosticado el 3 de marzo de 2020, poco tiempo después el país entró en estado de excepción constitucional de catástrofe, seguido de diversas precauciones en cuanto al distanciamiento y cuidado de la población durante casi dos años, además, el 3 de febrero de 2021 se inició un plan de vacunación masiva. A pesar de todas estas medidas preventivas actualmente las cifras de contagios por SARS-COV-2 en Chile hasta el 28 de noviembre de 2021 era de 2.116.660 casos de SARS-COV-2 (1.761.365 con confirmación de laboratorio y 355.295 probables, sin confirmación de laboratorio). (13)

Los casos de SARS-COV-2 tienen un amplio espectro clínico, generando desde casos asintomáticos o leves en la mayoría de la población hasta neumonía grave asociada a infecciones sistémicas con fallo multiorgánico capaz de provocar la muerte.

El virus SARS-CoV-2 infecta las células bronquiales epiteliales no ciliadas, y los neumocitos tipo II mediante el receptor de angiotensina 2. Los signos y síntomas de la infección por SARS-COV-2 se agravan en personas con factores de riesgo asociados, es decir, en la población adulto mayor, inmunodeprimidos, o con patologías crónicas concomitantes, afectando gravemente al aparato respiratorio lo

que ha conllevado a un total de 1.766.493 de casos confirmados por laboratorio al 2 de diciembre de 2021 a nivel nacional. (12)

A raíz de esto nace la preocupación en cuanto a la población gestante, ya que si bien la gestación no se considera un estado patológico sí presenta cambios corporales y sistémicos que causan un esfuerzo mayor a nivel cardiopulmonar, afectando aún más el cuadro cuando la gestante está cursando una patología asociada.

Hasta la actualidad se han publicado diversos estudios de primera fuente que exponen las posibles alteraciones morfológicas que puede presentar la placenta humana sujeta a una infección por SARS-COV-2 durante los distintos trimestres de la gestación, algunos de los resultados hasta ahora indican que es poco probable que se produzca la transmisión vertical del SARS-COV-2 a menos que se vea facilitada por otras condiciones patológicas concomitantes. (15)

El estudio de casos ha sido una fuente muy enriquecedora en la identificación de las alteraciones que se presentan en la placenta durante el contagio por SARS-COV-2, estos estudios en general se basan en el análisis histopatológico placentario. Entre los resultados obtenidos se destaca el análisis de tres placentas infectadas por SARS COV-2 en el tercer trimestre de gestación, en las cuales se presentaron infartos multifocales en una de ellas. También, se comprobó la presencia de mala perfusión vascular fetal (FVM) a través del estudio de 20 placentas de las cuales 10 desarrollaron la FVM y otro estudio de 150 placentas donde el 9% resultó con FVM. Otro estudio incluso afirma que los casos de enfermedad por SARS-COV-2 ya sean sintomáticos o asintomáticos, eran más propensos a tener mala perfusión vascular fetal, como presencia de vellosidades avasculares, deposición de fibrina mural y villitis de etiología desconocida. (14)

Asimismo, es importante destacar la mala perfusión vascular materna (MVM) como otra alteración producto del contagio por SARS-COV-2 durante la gestación, ya que algunos estudios inclusive indican que los signos de mala perfusión materna y/o fetal estaban presentes en el 100% y el 40% de los casos respectivamente. Es así como el SARS-COV-2 interactúa con las células endoteliales y provoca un estado de hipercoagulación, que puede conducir a la formación de microtrombos. Esto puede afectar la perfusión materna hacia la placenta y pueden manifestarse como maduración vellositaria acelerada, infartos, trombosis Intervellosos, lesiones trofoblásticas extra vellosas y necrosis laminar subcoriónica en las membranas. (5)

Para finalizar, también en estudios se afirmó que la enfermedad por SARS COV-2 en gestantes a término se asocia con mayores tasas de anormalidades histopatológicas de la placenta. (14)

A pesar de la gran cantidad de conocimiento que se ha obtenido por medio de los estudios hasta ahora realizados, sigue siendo fundamental continuar con el descubrimiento de los efectos que produce el SARS-COV-2 en el cuerpo humano y principalmente en el proceso de la gestación donde una alteración puede perjudicar el resto de la vida de un individuo.

## **CAPÍTULO 2: OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y VARIABLES**

Tras la instalación del nuevo fenómeno de la pandemia por SARS-COV-2 surgen diversos cambios en nuestra sociedad, desde la forma de relacionarse o interactuar hasta cambios en la toma de medidas higiénicas, incorporando estas a nuestra cotidianidad. Si bien, estas adaptaciones son bien sabidas por nuestra sociedad, poco es lo que se sabe y se ha estudiado sobre los cambios a nivel de la biología humana que trajo consigo la pandemia. Se refiere en específico a los cambios histomorfológicos de la placenta humana en una gestante contagiada de la infección por SARS-COV-2. Es por esto y por el hecho de que las mujeres gestantes son un grupo de riesgo frente a agentes patógenos se ha decidido realizar un estudio a nivel placentario de mujeres gestantes y portadoras del virus durante su gestación con el fin de reconocer cuales son los cambios histomorfológicos que se presentan, generando de esta forma un aporte a la sociedad y los conocimientos científicos sobre los efectos del SARS-COV-2 en seres humanos.

### **2.1 HIPÓTESIS**

El virus SARS-COV-2 promueve alteraciones en la histomorfología de placentas humanas

### **2.2 OBJETIVO GENERAL**

Identificar los efectos de la infección por SARS-COV-2 durante la gestación en la histomorfología placentaria humana.

## 2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.3.1 Determinar cambios estructurales a nivel celular, extracelular y vascular en tejidos placentarios obtenidos de madres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2

2.3.2 Agrupar y categorizar los cambios estructurales a nivel celular, extracelular y vascular en el total de tejidos placentarios obtenidos de madres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2

2.3.3 Interpretar los cambios histo-estructurales en tejidos placentarios entre placentas obtenidas de madres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2

## 2.4 VARIABLES INDEPENDIENTES

<b>Objetivo Específico N° 1:</b> Determinar cambios estructurales a nivel celular, extracelular y vascular en tejidos placentarios obtenidos de madres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2.				
<b>Nombre variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Ítem de respuesta</b>
Cambios estructurales a nivel celular, extracelular y vascular en tejidos placentarios	Observación de cambios estructurales a nivel celular y vascular	Observación de cambios estructurales a nivel celular y vascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Características morfológicas de las células placentarias</li> <li>- Características morfológicas de la vascularización placentaria</li> </ul>	
Mujeres gestantes	Mujer que cursa un período de	Mujeres gestantes sanas	Cantidad de mujeres gestantes con Test PCR (-)	

**Objetivo Específico N° 2:** Agrupar y categorizar los cambios estructurales a nivel celular, extracelular y vascular en el total de tejidos placentarios obtenidos de madres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2

<b>Definición conceptual</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Ítem de respuesta</b>
Cálculo de la cantidad de cambios estructurales a nivel celular y vascular.	Madres que cursaron la gestación durante el periodo de pandemia sin SARS-COV-2	- Conteo de cambios estructurales presentes por muestra.	
	Madres que cursaron la gestación durante el periodo de pandemia con SARS-COV-2	- Conteo de cambios estructurales presentes por muestra.	

	tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento de su hijo.	Mujeres infectadas con SARS-COV-2	Cantidad de mujeres gestantes con Test PCR (+)	
--	--	-----------------------------------	--	--

**Objetivo Específico N° 3:** Interpretar los cambios histo estructurales en tejidos placentarios entre placentas obtenidas de madres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2.

<b>Definición conceptual</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Ítem de respuesta</b>
Interpretar los cambios histológicos estructurales, referido a tejido orgánico compuesto por células.	Interpretar los cambios histológicos estructurales en tejidos placentarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Características morfológicas de las células placentarias</li> <li>- Características morfológicas de la vascularización placentaria</li> </ul>	

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA**

### **3.1 MATERIALES Y MÉTODOS**

**ENFOQUE:** El enfoque del presente estudio es de tipo cuantitativo.

**DISEÑO GENERAL:** El diseño general del presente estudio es de tipo observacional descriptivo.

### **3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

**UNIVERSO:** Muestras de Placentas de mujeres que hayan sido gestantes durante la pandemia en el periodo de 2019-2021, obtenidas desde la Universidad de Concepción.

**POBLACIÓN:** Muestras de Placentas de mujeres que hayan sido gestantes durante la pandemia en el periodo de 2019-2021, obtenidas desde la Universidad de Concepción.

**MUESTRA DE ESTUDIO CUANTITATIVO:** La muestra del presente estudio tiene alcance representativo. Ya que, se contará con un universo disponible de 44 muestras de placentas que obtuvimos en el periodo de 2019-2021.

**TIPO DE MUESTREO:** El estudio presenta un muestreo casual, ya que no hay una selección probabilística de la población de estudio.

**TÉCNICA DE SELECCIÓN Y REEMPLAZO:** Se seleccionará toda muestra de placenta donada por usuarias que hayan cursado su gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2. En relación con la técnica de reemplazo, esta no será necesaria para el desarrollo del presente estudio.

### **3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **CRITERIOS INCLUSIÓN**

- Mujeres gestantes que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2 en la ciudad de Concepción.

#### **CRITERIOS EXCLUSIÓN**

A pesar de cumplir con las características del criterio de inclusión se deben dejar fuera ciertas personas y fuentes, ya que la presencia de ciertas características puede afectar en el estudio. Por lo que quedan excluidas:

- Cifras que provengan de un organismo no oficial.
- Personas con incapacidad para entender el estudio y/o colaborar con este.
- Mujeres gestantes sin test PCR (+)
- Placas que por deterioro imposibilitan su observación por microscopio.

### **3.4 FUENTES DE INFORMACIÓN**

La principal fuente de información son placentas de mujeres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2 en la ciudad de Concepción, las cuales serán estudiadas a nivel histomorfológico en el laboratorio. Así mismo, como segunda fuente de información se hará uso de la literatura disponible respecto al tema, extraída desde las bases de datos Pubmed y Elsevier.

### **3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONSENTIMIENTO**

Como grupo de investigación, se compromete a no manipular de forma incorrecta el material investigado, menos aún las cifras de los resultados de este estudio.

Se seguirá una línea correcta y fidedigna de investigación, con los materiales e instrumentos que se pueda utilizar, basándose y reflejando la completa realidad de los resultados obtenidos.

Se trabajará con placentas de mujeres contagiadas durante su gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2, por lo que se requiere consentimiento informado y aprobación del comité de ética (ANEXO 1).

### **3.6 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Como instrumento de recolección de datos de este estudio, principalmente se observarán muestras de placentas de gestantes contagiadas por SARS-COV-2 y sin contagio de éste, con el fin de experimentar sobre las reacciones morfológicas obtenidas en la placenta por dicha infección. Estas muestras serán facilitadas por el Dr. Marcelo González del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

Sumado a esto, se revisarán artículos que abordan el tema de la posible transmisión vertical del virus SARS-COV-2, así como las repercusiones placentarias en gestantes infectadas de este.

### **3.7 FUENTES DE INFORMACIÓN**

**UNIDAD DE ESTUDIO:** Muestras de placentas de gestantes infectadas por SARS-COV 2 en los periodos de 2020 a 2021.

**UNIDAD INFORMANTE:** Como base de la investigación se utilizará el estudio de “Revisión Sistemática sobre los efectos morfofuncionales del virus SARS-COV-2 en la placenta humana”, donde se incluyen los 7 artículos analizados en él. Junto, al artículo “Sampling and Definitions of Placental Lesions, Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement.”

**UNIDAD REFERENCIAL:** Para la búsqueda de información se seleccionarán artículos a través de las bases de datos Pubmed y Elsevier.

### **3.8 PROPUESTA DEL PLAN DE ANÁLISIS**

Se realizará un estudio observacional en la Universidad de Valparaíso en la sede de Reñaca, Facultad de Medicina, donde se analizarán muestras de placentas de gestantes que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2 en la ciudad de Concepción en el período 2019-2021.

Las muestras estudiadas serán facilitadas mediante la colaboración con la Universidad de Concepción, quienes dejarán a nuestra disposición 44 muestras histológicas de placentas de gestantes que fueron diagnosticadas con SARS-COV-2 y gestantes sin dicha patología.

Antes de dar paso a la parte práctica del estudio, se instruye en la confección de las muestras, siendo esto relevante en el proceso para el plan de análisis.

Para generar estas muestras se respetará un proceso específico de tratamiento. Se iniciará con un procesamiento de xiloles y alcoholes, en una serie de alcoholes ascendentes 50, 70, 80, 95, 95, 100, 100, 100 respectivamente. Estos se dejarán en agitación cada 30 minutos por cada solvente. Este proceso toma aproximadamente 7 horas. Durante este lapso se incluirá la deshidratación de la célula del tejido de la muestra para evitar de esta forma distorsiones en el producto.

Se continuará el procesamiento con parafina sólida, la cual cabe destacar no es miscible con agua. La parafina reemplazará el agua de la célula a su alrededor, para penetrar de esta forma en el interior de la célula y dar el soporte estructural de esta.

Para obtener este resultado se hará uso de una estufa con una temperatura al 60% conseguimos fundir la parafina sólida con la muestra, esta penetra al interior y alrededor de la célula, recordar que la muestra estará deshidratada.

En seguida se sumergirá por 3 parafinas de 30 minutos cada una. Posteriormente se introducirá la muestra en un molde metálico de forma rectangular, se continuará con un equipo donde sale parafina líquida y de este, se aplicará en el molde metálico, la parafina. Al encontrarse frío, la muestra pasará a ser denominada taco de parafina. Posteriormente, se hará uso de un equipo denominado micrótomo, donde se ubicará el bloque de parafina sólido y a través de movimientos del equipo se realizarán cortes a la muestra con ayuda de una navaja que posee. Ahora bien, esta muestra previamente cortada se recogerá y se depositará en un recipiente con agua caliente para que se produzca el proceso de estirado. A continuación, con un portaobjeto, se

tomará la muestra histológica que calza con el tamaño de la placa quedando fija en esta, se realizará una tinción de las muestras con hematoxilina eosina, siendo el estándar en instituciones sanitarias como hospitales, laboratorios, centros de biopsia, entre otros. En este punto se realizará un proceso inverso, donde se hidratará la muestra para teñir, realizar inmunohistoquímica o técnica con el tejido. La hidratación se producirá con xiloles, luego alcoholes (alcoholes de grado 100, 95, 70) y agua, hidratando progresivamente la muestra. La parafina anteriormente utilizada para dicha muestra se retirará con xilol, ingresando el agua a la célula y alrededor de la estructura de la célula. El siguiente proceso corresponde al de las tinciones con colorantes, en los que se ocupará la batería de hematoxilina y eosina en polvo, tiñendo de esta manera las estructuras celulares como el núcleo y citoplasma celular.

Luego se deshidratará, es decir se realizará nuevamente un proceso inverso, de manera gradual hasta llegar con xilol, en este proceso se conseguirá la tinción de la muestra. Se finalizará cuando se pose el cubreobjeto sobre la muestra acabada, teñida para ser conservada y observada en microscopio.

El proceso de la muestra deberá realizarse lo más pronto posible, para fijar la muestra, evitar el deterioro y calidad de ésta.

Posteriormente, se observará la totalidad de las 44 muestras, 42 cumplieron con los criterios de inclusión, quedando fuera dos placas por deterioro que imposibilitaba su correcta visualización. Las muestras serán estudiadas con la técnica de investigador ciego, de modo que serán estudiadas aleatoriamente, sin conocer si su procedencia era de una mujer con infección SARS-COV-2 o sin esta. Sin embargo, estos datos serán solicitados posteriormente para comparar los hallazgos.

Para el análisis de cada muestra, cada una de ellas será dividida en 10 campos de forma aleatoria en aumento 10x del microscopio. Se describirán en cada campo los hallazgos obtenidos para así realizar un conteo y caracterización final de los resultados, los cuales serán presentados en el Capítulo 4.

Por otra parte, se hará uso de los resultados obtenidos en la tesis de "Revisión sistemática sobre los efectos morfofuncionales del virus SARS-COV-2 en la placenta humana" con el fin de orientar el estudio en los probables hallazgos que se pueden presentar en las muestras.

El análisis de datos para este estudio cuantitativo tiene un alcance descriptivo, es decir, se ordenará, se resumirá y se analizarán los datos obtenidos por medio del

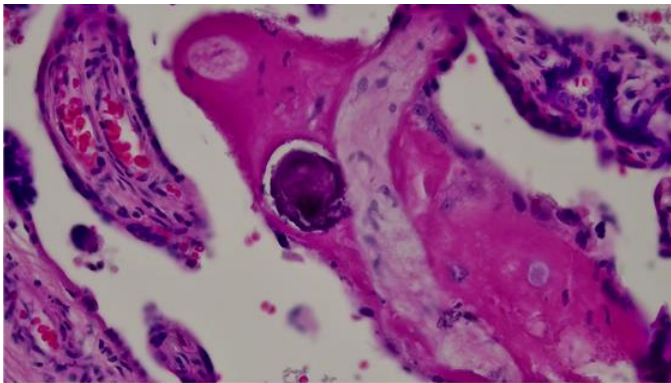
estudio experimental que se realizará a las muestras de placentas en el laboratorio de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso.

## **CAPÍTULO 4**

**OBJETIVO ESPECÍFICO N° 1:** Determinar cambios estructurales a nivel celular, extracelular y vascular en tejidos placentarios obtenidos de madres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2.

En el presente estudio, se definen las siguientes alteraciones o hallazgos histológicos más frecuentes encontrados en la placenta humana.

### **1. CALCIFICACIONES**



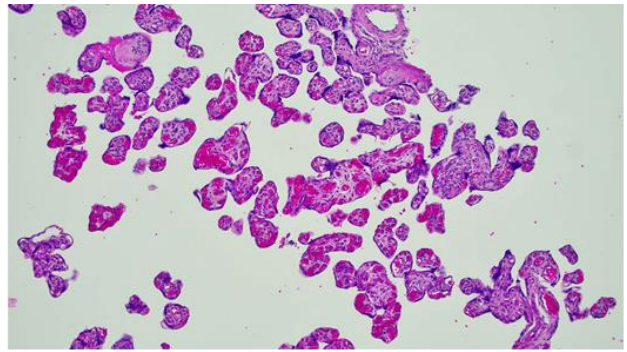
*Calcificaciones, aumento original x10. Fuente: elaboración propia desde el laboratorio de ciencias morfológicas de la Universidad de Valparaíso..*

La calcificación es la mineralización histológica de la vellosidad placentaria (2). Suele producirse hacia el final de la gestación, cuando la placenta se encuentra envejecida, como mecanismo de degeneración propia o apoptosis (7). Provocando de esta forma disminución de los suministros de sangre que se provee hacia el feto,

es decir disminución de la nutrición y oxigenación fetal. Dentro de las patologías relacionadas a las calcificaciones, se abarca la preeclampsia en sus distintos grados, la eclampsia, infarto, RCIU. (11)

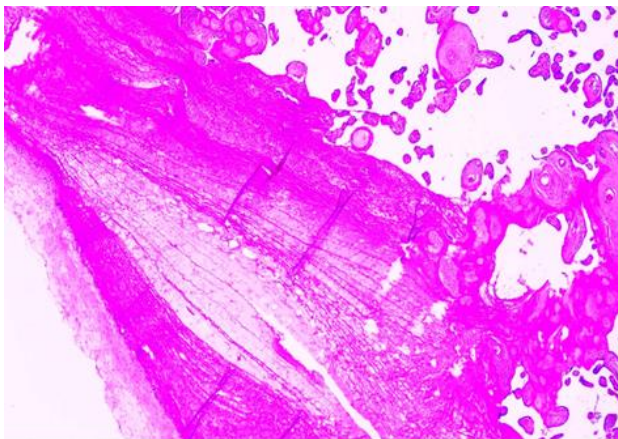
## 2. CORANGIOSIS

La corangiosis placentaria (hipervascularidad vellosa capilar placentario) ocurre raramente en las gestaciones normales; es un cambio placentario a nivel del capilar veloso y se relaciona con hipoxia fetal. La corangiosis placentaria se ha asociado con diabetes gestacional, maduración vellosa retrasada, preeclampsia, infección placentaria y con importantes formas de trisomías (21, 18 y 13). También, se ha asociado con nudos de cordón y abrupcio placentae, de modo que la asociación de estas condiciones obstétricas aparentemente agudas con corangiosis placentaria puede ser la causa de muertes de recién nacidos (RN) que previamente fueron asumidas como resultado de una deficiente dirección del parto. (4)



*Corangiosis, aumento original x10. Fuente: elaboración propia desde el laboratorio de ciencias morfológicas de la Universidad de Valparaíso.*

## 3. HEMORRAGIA INTERVELLOSA

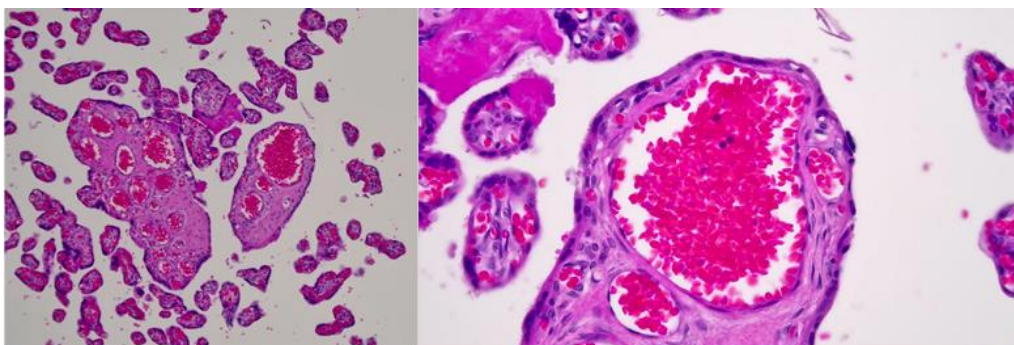


*Hemorragia Intervellosa, aumento original x10. Fuente: elaboración propia desde el laboratorio de ciencias morfológicas de la Universidad de Valparaíso.*

La hemorragia es la pérdida de sangre de vasos sanguíneos que puede afectar a vasos grandes, (como tal es el caso de vasa previa rota) o vasos más pequeños en las vellosidades distales de la placenta. Estos últimos pueden presentarse como trombos intervillosos. Por lo general las hemorragias placentarias derivan en partos inmediatos, sin embargo, algunas evolucionan gradualmente y

conducen a un infarto veloso reciente subyacente (desprendimiento de placenta subaguda). (22)

#### 4. LINFOCITOS



*Linfocito (materno/fetal), aumento original x10 y x 40. Fuente: elaboración propia desde el laboratorio de ciencias morfológicas de la Universidad de Valparaíso.*

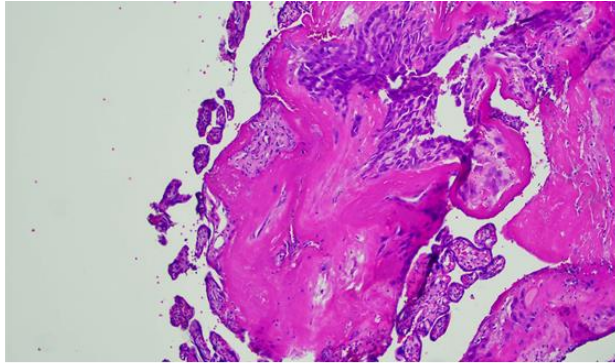
Los linfocitos son células pertenecientes al sistema inmune, que se expresan principalmente durante los procesos de inflamación sistémica, patologías cardiovasculares e infecciones, un ejemplo de esto es el caso de la Preeclampsia donde la activación excesiva y respuesta inmunológica exagerada por parte de neutrófilos y linfocitos producen liberación de citoquinas inflamatorias y autoanticuerpos que conducen a inflamación y disfunción endotelial (18)

El aumento de Linfocitos además se ha relacionado con la presencia de infarto placentario, ya que esta patología presenta grandes acumulaciones de linfocitos y células plasmáticas alrededor de las vellosidades, siendo un tipo de respuesta inmunológica relacionada con la inflamación sistémica, muerte fetal y aborto recurrente, en patologías cardiovasculares.

Es por ello por lo que, el hallazgo de linfocitos aumentados en la circulación placentaria puede ser un indicador de la presencia de una patología cardiovascular o inmunológica materna.

#### 5. MATERIAL FIBRINOIDE

El depósito perivelloso masivo o infarto del piso materno, caracterizado por grandes cantidades de fibrina y matriz fibrinoide, que rodea una proporción significativa del árbol velloso distal, es una entidad rara, que puede presentarse a cualquier edad



*Depósito de fibrinoide, aumento original x10. Fuente: elaboración propia desde el laboratorio de ciencias morfológicas de la Universidad de Valparaíso.*

gestacional, con mecanismo fisiopatológico desconocido.

Su patogénesis según la evidencia sugiere que puede representar al daño difuso del trofoblasto secundario a una variedad de factores que incluyen enfermedad autoinmune, trombofilia materna e hipertensión gestacional. (17)

El término infarto de piso materno (IPM),

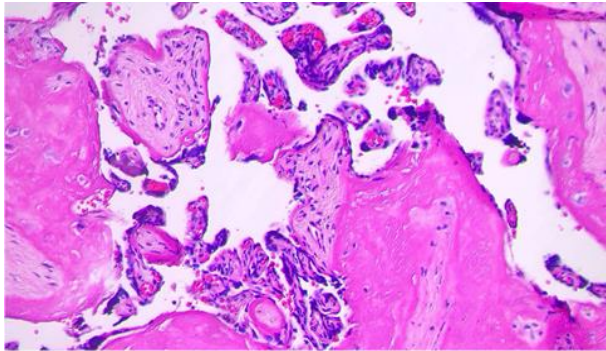
fue propuesto para describir el depósito de material fibrinoide en la cara materna, posteriormente se definió al depósito fibrinoide perivelloso masivo (DFPM) como depósito de fibrina que compromete la mayor parte de la placenta, en la literatura ambos términos han sido usados de manera semejante al ser consideradas de la misma enfermedad. (8)

Bajo el microscopio óptico, el material fibrinoide velloso aparece como una sustancia homogénea, en sus primeras etapas de la degeneración de vellosidades, el material fibrinoide se encuentra en lo profundo del sincitiotrofoblasto y en el exterior de la membrana basal. En estadios avanzados la masa fibrinoide aumenta de tamaño, mientras que el sincitiotrofoblasto que la recubre sufre de atrofia, degeneración y finalmente desaparece. (20)

En placentas normales a término es común observar pequeños depósitos de fibrinoide o fibrina perivellosa, sin embargo, una deposición excesiva puede estar asociada a una hipoperfusión placentaria o consecuencia de una reacción inmunológica (21). Al interferir en el espacio intervelloso, da como resultado una insuficiencia placentaria crónica asociándose con complicaciones obstétricas graves como abortos espontáneos, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia, muerte fetal. (19)

Con respecto al hallazgo y su asociación al SARS-COV-2 según la literatura, tiene como resultado un impacto en la maduración de las vellosidades con evidencia de hipoxia y alteración de vasos coriónicos.

## **6. PROLIFERACIÓN DE NÓDULOS SINCITIALES**



*Proliferación de nódulos sincitiales, aumento original x10. Fuente: elaboración propia desde el laboratorio de ciencias morfológicas de la Universidad de Valparaíso.*

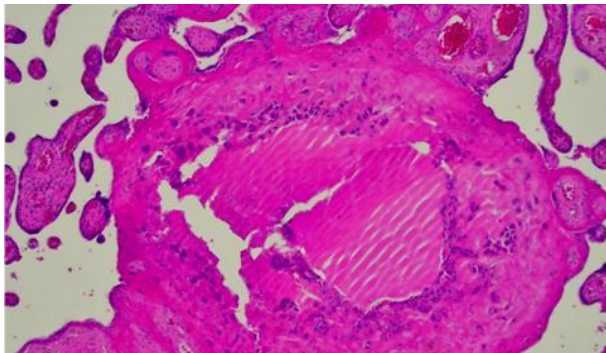
Los nódulos sincitiales son especializaciones del sincitiotrofoblasto, caracterizados por una acumulación de núcleos con cambios apoptóticos. (9)

La proliferación y aumento de nódulos es provocado por una adaptación fisiológica a la hipoxia, es decir, una mala perfusión del árbol vellositario.

Las aglomeraciones de nódulos sincitiales se pueden encontrar tanto en

placentas sanas como en placentas de mujeres que cursaron preeclampsia y aquellas que estuvieron expuestas al VIH-1. Las consecuencias que puede tener durante el desarrollo fetal son RCIU y bajo peso al nacer.

## 7. TROMBOSIS



*Trombo, aumento original x10. Fuente: elaboración propia desde el Laboratorio de ciencias morfológicas de la Universidad de Valparaíso.*

El trombo es un coágulo que se puede formar en la circulación uteroplacentaria causando el taponamiento de los vasos generando una alteración en el flujo sanguíneo y por consiguiente en el intercambio de gases y nutrientes necesarios para que el feto logre un desarrollo óptimo, siendo por lo tanto una de las principales patologías que causan RCIU.

Durante la gestación se genera, fisiológicamente, una condición protrombótica con elevación plasmática de la mayoría de los factores de la coagulación, disminución de la concentración de algunos anticoagulantes naturales (3), causando un estado protrombótico que puede ser acrecentado si se manifiesta otros factores de riesgo tales como inserción superficial de las arterias espiraladas uterinas, que genere una resistencia vascular mayor en los vasos placentarios y por lo tanto, una mayor posibilidad de alteración del flujo sanguíneo mayores producto de la formación del

trombo, tales como el infarto placentario que produce necrosis en los tejidos vasculares, pudiendo culminar no solo en una RCIU, sino que también, en hipoxia y finalmente muerte fetal intrauterina en los casos más complejos.

Es por ello que, se hace fundamental estudiar la presencia de estos trombos dentro de las muestras placentarias de gestantes afectadas por SARS-COV-2, para lograr definir si esta patología pudiera ser un nuevo factor de riesgo protrombótico.

**Objetivo Específico N° 2:** Agrupar y categorizar los cambios estructurales a nivel celular, extracelular y vascular en el total de tejidos placentarios obtenidos de madres que cursaron una gestación en el período de pandemia por SARS-COV-2

#### Alteraciones Histopatológicas de la Placenta

Variable	SARS COV 2 (-)		SARS COV 2 (+)		P
	Término n= N° Total n(%)	Pretérmino n= N° Total n(%)	Término n= N° Total n(%)	Pretérmino n=N° Total n(%)	
Proliferación de nódulos sincitiales					
Si	85,71%	0,00%	100,00%	92,85%	<b>92,85%</b>
No	14,28%	0,00%	0,00%	7,14%	<b>7,14%</b>
Corangiosis					
Si	71,42%	0,00%	100,00%	78,57%	<b>83,33%</b>
No	28,57%	0,00%	0,00%	21,42%	<b>16,66%</b>
Material Fibrinoide					
Si	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	<b>100,00%</b>
No	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	<b>0,00%</b>
Calcificaciones					
Si	64,28%	0,00%	71,42%	71,42%	<b>69,04%</b>
No	35,71%	0,00%	28,57%	28,57%	<b>30,95%</b>
Trombosis					
Si	42,85%	0,00%	50,00%	28,57%	<b>40,47%</b>
No	57,14%	0,00%	50,00%	71,42%	<b>59,52%</b>
Hemorragia					
Si	42,85%	0,00%	35,71%	35,71%	<b>38,09%</b>
No	57,14%	0,00%	64,28%	64,28%	<b>61,90%</b>
Linfocitos					
Si	35,71%	0,00%	28,57%	71,42%	<b>45,23%</b>
No	64,28%	0,00%	71,42%	28,57%	<b>54,76%</b>

\*De las 42 placas analizadas, no existieron placas de pacientes de gestaciones pretérmino sin covid.

Las tablas permiten reconocer que de la totalidad de las placas; 14 pertenecen a

placentas de término con SARS-COV-2, 14 a placentas de término sin SARS-COV-2, 14 pertenecen a placentas de pretérmino con SARS-COV-2. Ahora bien, no existen datos de gestaciones sin SARS-COV-2 de pretérmino, ya que no se obtuvieron muestras de tales gestaciones.

De acuerdo con los datos presentados en la Tabla N° 1 de “Alteraciones histopatológicas de placentas”, se logra interpretar que:

La presencia de **Proliferación de nódulos sincitiales** dentro del total de las muestras se presentó en 92,85%, mientras que en un 7,14% no se logró observar esta alteración. Si se observa las cifras de una manera más minuciosa, se logra distinguir que las pacientes sin SARS-COV-2 presentaron los nódulos sincitiales en un 85,71% y no lo presentaron 14,28%. En cuanto a las pacientes con SARS-COV-2, en gestaciones a término presentaron este hallazgo en un 100% y las gestaciones pretérmino en un 92,85% versus un 7,14% que no lo manifestaron.

Respecto a los hallazgos de **Corangiosis**, se encontró que la presencia de estas en el total de las placas estudiadas alcanza un 83,33%, dejando un 16,66% de estas muestras en las cuales no se encontró este hallazgo. De esta manera, se detectó que pacientes sin SARS-COV-2 con gestaciones a término, presentaron este hallazgo en un 71,42% quedando un 28,57% que no lo presentó, mientras que, pacientes con SARS-COV-2, con gestaciones de término, se encontró corangiosis en un 100%, mientras que en gestaciones pretérmino estuvo presente en un 78,57% y no se encontró en un 21,42%.

En cuanto la presencia de **Material fibrinoide** este se presentó en un 100% de todas las muestras estudiadas, es decir, este hallazgo está presente en un 100% tanto en gestaciones de término sin SARS-COV-2, como en gestaciones de término y pretérmino con SARS-COV-2.

En relación con el total de la presencia de **Calcificaciones** en las muestras de las placas estudiadas, se tiene que 69,04% cuenta con este hallazgo, por lo que, un 30,95% no lo presenta. Lo anterior abarca que, las placas sin SARS-COV-2 de

gestantes a término presentan calcificaciones en un 64,28% y un 35,71% no. Respecto a las placas con SARS-COV-2, en las gestantes de término se presentaron calcificaciones en un 71,42% versus un 28,57% en que no se observó y, en las gestantes de pretérmino se determinó que un 71,42% si las presentó contra un 28,57% en que no lo hizo.

En relación con el porcentaje total de **Trombosis arterial** encontrado o no dentro de las placas analizadas, se determina que un total de 40,47% si lo presenta, contra un 59,52% que no la posee. Se desglosa que, respecto a las placentas con SARS-COV-2 de término hay un 50% que presenta este hallazgo morfológico, versus la misma cantidad que no, mientras que las placentas de gestantes pretérmino en su mayoría no presentan trombosis arterial con un 71,42%, contra un 28,57% que si lo hace. En cuanto a las placas sin SARS-COV-2 se tiene que en las placentas de término un 57,14% no presenta el hallazgo frente a un 42,85% que sí.

Con respecto a la presencia o no de **Hemorragias** en las placas analizadas, la cuantificación del estudio demostró que, del total de placas observadas, en promedio sólo un 38,09% si presentó esta alteración en su morfología, mientras que el otro 61,90% restante no lo presentó. Pacientes con gestaciones de término sin la presencia del virus SARS-COV-2 presentaron este hallazgo en un 42,85%, en comparación a un 57,15% que no la presenta. Por otra parte, las gestantes de pretérmino y de término con SARS-COV-2 obtuvieron el mismo porcentaje en ambas situaciones, obteniendo un 35,71% de presencia de la alteración y un 64,28% de ausencia de hemorragia.

En un 45,23% del total de muestras analizadas, se logró apreciar la presencia de **Linfocitos**, en comparación a un 54,76% que no presenta el hallazgo. Con respecto a lo anterior, en las pacientes con SARS-COV-2 positivo en gestaciones de término, se encontró linfocitos un 28,57% de las placas, versus un 71,42% en las que no se observó, mientras que en las gestaciones pretérmino-positivas para SARS-COV-2 se encontró un 71,42% con presencia de linfocitos y un 28,57% que no lo presentó. Continuando con las pacientes sin SARS-COV-2 en estas muestras se presentó hallazgos de linfocitos en un 35,71% y no se encontró en un 64,28%.

**Tabla II**  
**Extensión de las lesiones placentarias**

Variable	SARS COV 2 (-)		SARS COV 2 (+)		P
	Término	Pretérmino	Término	Pretérmino	
	n= N° Total n(%)	n= N° Total n(%)	n= N° Total n(%)	n=N° Total n(%)	
<b>Proliferación de nódulos sincitiales</b>					
0	14,28%	0,00%	0,00%	7,14%	<b>7,14%</b>
1	28,57%	0,00%	42,85%	21,42%	<b>30,95%</b>
2	57,14%	0,00%	64,28%	71,42%	<b>64,28%</b>
<b>Corangiosis</b>					
0	28,57%	0,00%	0,00%	21,42%	<b>16,66%</b>
1	28,57%	0,00%	14,28%	35,71%	<b>26,19%</b>
2	42,85%	0,00%	85,71%	42,85%	<b>57,14%</b>
<b>Material Fibrinoide</b>					
0	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	<b>0,00%</b>
1	28,57%	0,00%	14,28%	28,57%	<b>23,81%</b>
2	71,42%	0,00%	85,71%	71,42%	<b>76,18%</b>
<b>Calcificaciones</b>					
0	35,71%	0,00%	28,57%	35,71%	<b>33,33%</b>
1	64,28%	0,00%	71,42%	64,28%	<b>66,66%</b>
2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	<b>0,00%</b>
<b>Trombosis</b>					
0	57,14%	0,00%	50,00%	71,42%	<b>59,52%</b>
1	42,85%	0,00%	50,00%	28,57%	<b>40,47%</b>
2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	<b>0,00%</b>
<b>Hemorragia</b>					
0	57,14%	0,00%	64,28%	64,28%	<b>61,90%</b>
1	35,71%	0,00%	35,71%	35,71%	<b>35,71%</b>
2	7,14%	0,00%	0,00%	0,00%	<b>2,38%</b>
<b>Linfocitos</b>					
0	71,42%	0,00%	71,42%	42,85%	<b>61,90%</b>
1	28,57%	0,00%	28,57%	57,14%	<b>38,09%</b>
2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	<b>0,00%</b>

\*De las 42 placas analizadas, no existieron placas de pacientes de gestaciones pretérmino sin covid. Estas lesiones se calificaron en una escala semi-cuantitativa donde: 0, es ausencia de lesión; 1, lesión en 1 a 5 campos y 2, lesión en 6 a 10 campos.

Considerando la Tabla N°2, de “Extensión de lesiones placentarias” que abarca el grado de afectación que tuvo esta placenta morfológicamente hablando, se puede observar que:

La proliferación de nódulos sincitiales abarca en su totalidad de muestras analizadas lesiones de grado 0 con un total de 7,14%, lesiones grado 1 30,95% y lesiones grado 2 con un 64,28%.

En lesiones de grado 0, aquellas pacientes sin SARS-CoV-2 de gestaciones de término se aprecia un 14,28% de extensión, mientras que en lesiones de grado 1 y 2, un 28,57% y 57,14% respectivamente. En pacientes con SARS-CoV-2 en gestaciones de término, no existe porcentaje en lesiones de grado 0, mientras que lesiones de grado 1 abarca un 42,85% y lesiones grado 2, un 64,28%. En pacientes con SARS-CoV-2 en gestaciones de pretérmino, las lesiones de grado 0, abarcan un 7,14% y lesiones grado 1 y 2, un 21,42% y 71,42 % respectivamente.

Las lesiones por corangiosis se presentaron en el total de las muestras con un porcentaje de 16,66% de lesiones grado 0, un 26,19% de lesiones grado 1 y un 57,14% de lesiones de grado 2.

La extensión de lesiones de corangiosis en pacientes sin SARS-CoV-2 con gestaciones a término, presentaron el mismo porcentaje, 28,57% en lesiones grado 0 y 1, mientras que en lesiones grado 2 se encontró en un 42,85%.

Para pacientes con SARS-CoV-2 en gestaciones de término, se encontró solo lesiones de grado 1 y 2 con una tasa de incidencia de 14,28% y 85,71% respectivamente. Mientras que pacientes con SARS-CoV-2 en gestaciones pretérmino, tuvieron lesiones de grado 0 en un 21,42%, de grado 1 en un 35,71% y de grado 2 en un 42,85%.

Respecto al total de las placas analizadas con presencia de lesiones asociadas a material fibrinoide, no se presentaron lesiones de grado 0, en cuanto a la extensión de lesiones grado 1 se obtuvo un 23,81% y lesiones grado 2 obtuvieron un 76,18%.

La extensión de lesiones de material fibrinoide en pacientes sin SARS-CoV-2 con gestaciones a término, presentaron un 28,57% en lesiones de grado 1 y un 71,42% en lesiones de grado 2.

En pacientes con SARS-CoV-2 en gestaciones a término, se evidencio un 14,28% en lesiones grado 1 y un 85,71% en grado 2, mientras que en las pacientes pretérmino se encontró un 28,57% en lesiones de grado 1 y un 71,42% en lesiones de grado 2.

La extensión de las Calcificaciones abarca lesiones de grado 0 en un 33,33%, lesiones de grado 1 en un 66,66% y no hubo presencia de lesiones de grado 2.

En lesiones de grado 0, aquellas pacientes sin SARS-CoV-2 de gestaciones de término se valora un 35,71% de extensión, mientras que en lesiones de grado 1 un 64,28%. En pacientes con SARS-COV-2 en gestaciones de término, en lesiones de grado 0 se tiene un 28,57%, mientras que lesiones de grado 1 abarca un 71,42%. Siguiendo con gestantes de pretérmino con SARS-COV-2, las lesiones de grado 0 comprenden un 35,71%, mientras que las lesiones grado 1 un 64,28%.

Respecto a las lesiones de trombosis halladas en el total de las muestras se presentan lesiones grado 0 en un 59,52%, lesiones grado 1 en un 40,47% y no se encontró presencia de lesiones de grado 2.

La extensión de lesiones de Trombosis en pacientes sin SARS-COV-2 con gestaciones a término, presentaron lesiones grado 0 en un 57,14% y lesiones de grado 1 en un 42,85%. Para pacientes con SARS-COV-2 en gestaciones de término, se encontró solo lesiones de grado 0 y 1 con el mismo porcentaje de 50% cada una. Mientras que pacientes con SARS-COV-2 en gestaciones pretérmino, tuvieron lesiones de grado 0 en un 71,42% y lesiones de grado 1 en un 28,57%.

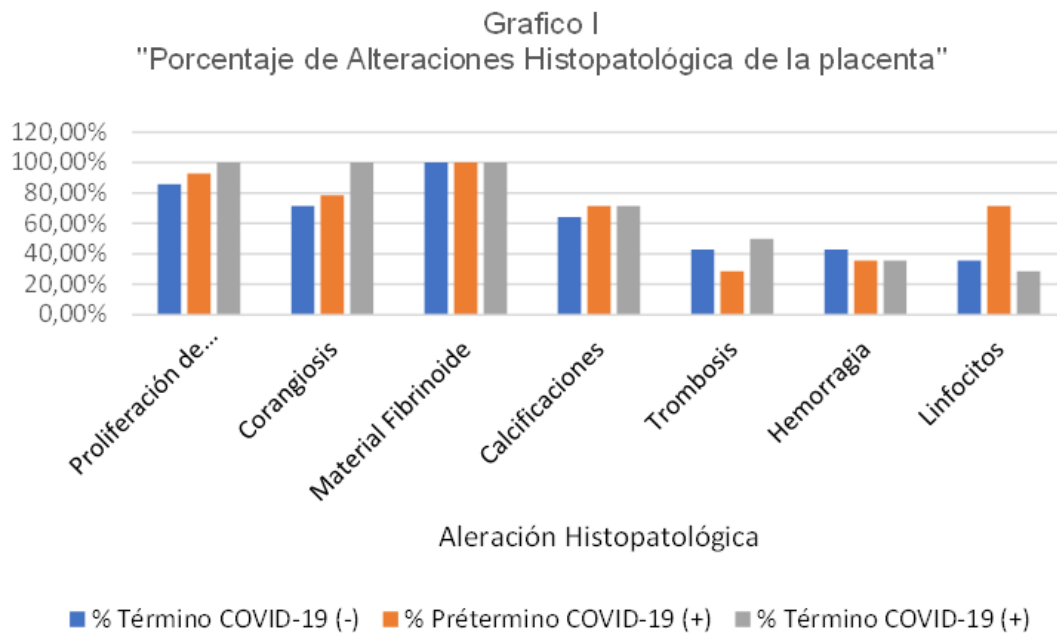
El porcentaje de lesiones de hemorragias dentro del total de las muestras se presentó en un 61,90% con lesiones de grado 0, 35,71% con lesiones de grado 1 y lesiones de grado 2 en un 2,38%.

La extensión de Hemorragias en las placentas estudiadas en gestaciones de término como de pretérmino con SARS-COV-2 positivo, presentaron lesiones de grado 0 en un 64,28%, lesiones grado 1 en un 35,71% y no presentaron lesiones grado 2. En cuanto a la extensión de hemorragias en gestantes de término sin SARS-COV-2, el 57,14% del total presentó lesiones de grado 0, en un 35,71% se evidenció lesiones grado 1 y solo un 7,14% mostró lesión grado 2.

En cuanto al total de lesiones por linfocitos se encontró un porcentaje de 61,90% de lesiones grado 0, un 38,09% de lesiones grado 1 y no hubo presencia de lesiones grado 2.

La presencia de Linfocitos en las placas de gestaciones de término tanto SARS-COV-2 positivo como negativo presentaron un 71,42% de lesiones grado 0 y el otro 28,57%

presentó lesiones de grado 1, mientras que las de pretérmino SARS-COV-2 positivo presentó un 42,85% de lesiones grado 0 y un 57,14% de lesiones grado 1.



En suma, se infiere de la interpretación de los resultados del gráfico, que, de las extensiones de lesiones placentarias de las muestras observadas, las pacientes con SARS-COV-2 en gestaciones de pretérmino abarcan un mayor porcentaje de lesiones.

**Objetivo Específico N° 3:** Interpretar los cambios histoestructurales en tejidos placentarios entre placentas obtenidas de madres que cursaron una gestación en el periodo pandemia por SARS-COV-2.

Según lo observado un factor común es que la totalidad de las placentas de pretérmino pertenecen a gestantes contagiadas de SARS-COV-2, presentando hallazgos en su mayoría, linfocitos. Además, se alcanza a destacar la presencia de tres hallazgos en el 100% de las placas con SARS-COV-2 positivo de término, siendo estos la proliferación de nódulos sincitiales, corangiosis y material fibrinoide.

**La proliferación de nódulos sincitiales** se encuentra en la mayoría de las placas observadas en gestantes sin SARS-COV-2 y con SARS-COV-2 con un 92,85%. Se destaca que, en las variables de gestaciones de término sin SARS-COV-2 existe un 85,71% en comparación de aquellas gestantes con SARS-COV-2 que se destaca un 100%.

Respecto a la variable de gestantes diagnosticadas con SARS-COV-2 en gestaciones de pretérmino, el 92,85% presenta estos hallazgos en relación con las placentas de gestaciones sin SARS-COV-2 donde no se obtiene un porcentaje, debido a que no se obtuvieron placentas sin SARS-COV-2 de pretérmino.

En cuanto a la extensión de las lesiones placentarias destaca un 64,28% de proliferación de nódulos sincitiales en lesiones de extensión, grado 2.

Se aprecia que, en las variables de gestaciones de término con SARS-COV-2, existe un 64,28% en comparación a gestaciones de término sin SARS-COV-2, comprendiendo sólo un 57,14%. En gestaciones de pretérmino con SARS-COV-2 el 71,42% abarca una mayor extensión de la lesión.

Asociado a la evidencia y la literatura, la proliferación y aumento de nódulos sincitiales es provocado por una adaptación fisiológica a la hipoxia, RCIU, baja de peso nacimiento y preeclampsia (9). Se consigue aseverar que el hallazgo de proliferación de nódulos sincitiales tanto en su presencia como grado de extensión es común en gestaciones de pretérmino con SARS-COV-2 positivo.

**La corangiosis** se encuentra presente en la mayoría de las placas con un 83,33%. En las muestras de placentas sin SARS-COV-2 de término este hallazgo está presente en un 71,42%. Mientras que en las muestras con SARS-COV-2 positivo se halló un 100% en las placentas de término, mientras que en las de pretérmino con SARS-COV-2 se localizó un 78,57%. Por lo que se logra concluir que en casos de SARS-COV-2 en gestaciones de término es más probable encontrar estos hallazgos en relación con las gestaciones de pretérmino. Si se analizan estas muestras según los campos, se alcanza a evidenciar que el mayor porcentaje se encuentra en las muestras con SARS-COV-2 de término con un 85,71% junto a muestras de pretérmino con un 42,85%, en el cual ambas se clasificaron en lesiones de grado 2 (lesión de 6 a 10 campos).

Un hallazgo común en todas las placas es la presencia de **material fibrinoide**. Teniendo esto en cuenta, las placas con SARS-COV-2 positivo de término tuvieron una extensión de lesiones de grado 2 del 85,71% y en las placas de pretérmino un 71,42%. Como bien se menciona anteriormente, la aparición del material fibrinoide, según lo que la evidencia sugiere, se relaciona a hipoperfusión placentaria, insuficiencia placentaria crónica asociándose con complicaciones obstétricas, como la restricción del crecimiento fetal y la preeclampsia. (19). Por consiguiente, el hallazgo del material fibrinoide se relaciona a patologías de las gestantes. Como bien se observa en el anexo de placas, la perteneciente a la paciente N° 15, muestra una extensión de grado 2 de este hallazgo, confirmando su relación con la insuficiencia placentaria puesto que la placa es perteneciente a una usuaria con RCIU.

También, se puede analizar que las **calcificaciones** que se encontraron en la mayoría de las muestras tienen un promedio de 69,04%, presentándose en mayor cantidad en las muestras de gestantes con SARS-COV-2, ya que tanto las muestras de pretérmino como las de término obtuvieron un porcentaje de 71,42%, a diferencia de las muestras de gestantes sin SARS-COV-2 en placentas de término que presentaron un 64,28%. En cuanto a la clasificación de campos, se logra observar que el grado de lesión con más hallazgos en el total de muestras es el grado 1 (lesiones de 1 a 5 campos).

En cuanto a los hallazgos de **trombos**, se puede observar que de las placas totales no presentó esta alteración en un 59,52%, siendo esto superior a la media. Mientras que las muestras de placentas pretérmino que tuvieron SARS-COV-2, únicamente se encontraron hallazgos de trombos en un 28,57% y en las placentas que tuvieron SARS-COV-2 de término un 50%. En tanto, un 42,85% presentaron hallazgos en muestras de término sin SARS-COV-2. Según la clasificación por campos, solo se hallaron lesiones de grado 1 (lesión 1 a 5 campos). Por lo que se logra evidenciar que no existe relación entre la presencia de trombos con la infección por SARS-CoV 2.

De acuerdo con los hallazgos de **hemorragia** en muestras analizadas se encuentran tanto en placentas con SARS-COV-2 y sin SARS-COV-2. La hemorragia se observa en placentas de término y de pretérmino obteniendo un 38,09% del promedio, siendo mayor en gestantes sin SARS-COV-2.

Se destaca que, no se encontraron hallazgos de hemorragia en gestantes con SARS-COV-2 tanto en gestaciones de término y pretérmino con un 64,28% del total.

Respecto a la extensión de las lesiones placentarias, un 61,90% presenta lesiones de grado 0, tanto en las gestaciones con SARS-COV-2 y sin SARS-COV-2 en gestaciones de término y pretérmino. Solo se encontraron hallazgos en un 35,71% de lesiones de extensión grado 1, tanto en gestantes con SARS-COV-2 y sin SARS-COV-2, siendo mayor en relación con las lesiones de extensión de grado 2 con un porcentaje menor de 2,38%.

En el caso de los **linfocitos**, estos se presentan tanto en placentas con SARS-COV-2 como sin SARS-COV-2. Cabe destacar que, en las muestras positivas, los linfocitos se observan sin distinción del período gestacional, es decir que se encuentran en placentas de pretérmino y de término. Sin embargo, hay una concentración de 71,42 % en las muestras con SARS-CoV-2 de pretérmino, con una extensión de 1 a 5 campos, es decir lesiones de grado 1. Lo que podría sugerir una protección temprana brindada al feto, posterior al contagio por SARS-COV-2, ya que los linfocitos se presentan en procesos de inflamación sistémica, patologías cardiovasculares e infecciones (18) las cuales son manifestaciones que pueden ser producidas debido a la presencia de este virus.

De la totalidad de las 7 placas de pretérmino, 5 presentan linfocitos, destacando la placa 17 y la 20 con una extensión de lesiones de grado 1 en ambas (Anexo 3). Ahora bien, hay una minoría de linfocitos en las placas con SARS-CoV-2 de término equivalente a un 28,57%, comparadas a las muestras con SARS-CoV-2 de pretérmino. Se constata que en las de término disminuye la extensión del hallazgo en relación con las de pretérmino, con un 71,42% de los linfocitos que se encuentran en extensión de lesiones de grado 0.

No obstante, cabe destacar que en la placa 15 de término, con SARS-CoV-2, hay presencia de linfocitos con extensión de lesiones de grado 1 (Anexo 3) siendo esta además una gestación que cursó una RCIU. De lo anterior, es posible asociar que la presencia de mayor cantidad de linfocitos es propia tanto de la patología de RCIU como de la infección de SARS-COV-2.

## DISCUSIÓN

Durante el periodo de gestación se generan diversos cambios fisiológicos en pos de una adaptación materna hacia el feto. Dentro de estos, a nivel sistémico, se encontró cambios en la perfusión y el esfuerzo cardiorrespiratorio de la mujer. Estas adaptaciones generan un estado de labilidad frente a virus, bacterias y/o patologías, provocando que el estado de salud durante una posible gravidez se vea perjudicado, por lo que, resulta de vital importancia estudiar a la población gestante contagiada por SARS-COV-2 por las repercusiones que este pudiera tener.

Debido a lo anterior, en el presente estudio mediante el análisis de los resultados de las tablas realizadas, se evidenció que el SARS-COV-2 genera cambios a nivel placentario en mujeres que adquirieron dicha infección. Por consiguiente, se busca comparar estos resultados con lo expuesto en otros artículos, para ampliar la visión sobre cómo se modela este virus.

Tabla III. Estudios que han evaluado la morfología de la placenta en pandemia por SARS-COV-2

Autor	Título	Objetivo de Estudio	Resultados
Patberg, Elizabeth T. Adams, Tracy Rekawek, Patricia Vahanian, Sevan A. Akerman, Meredith Hernandez, Andrea Rapkiewicz, Amy V. Ragolia, Louis Sicuranza, Genevieve Chavez, Martin R. Vintzileos, Anthony M. Khullar, Poonam.	Enfermedad por coronavirus 2019 infección y placenta histopatología en mujeres con parto a término.	Determinar si la enfermedad por COVID-19 en pacientes a término ingresadas para trabajo de parto y parto, incluidas las mujeres sin sintomatología de la enfermedad por COVID-19, se asocia con un aumento de la lesión placentaria en comparación con una cohorte de controles negativos para la enfermedad por COVID-19.	Hallazgos histopatológicos placentarios de mala perfusión vascular fetal (32,5% vs. 3,6%; $p < 0,0001$ ) y vilitis de etiología desconocida (20,8 % frente a 7,1 %; $p = 0,030$ ) fueron significativamente más común entre las mujeres con COVID-19 a término, incluso en pacientes asintomáticos.
Menter, Thomas Mertz, Kirsten Diana Jiang, Sizun Chen, Han Monod, Cécile Tzankov, Alexandar Waldvogel, Salome Schulzke, Sven M. Hösli, Irene Bruder, Elisabeth	Hallazgos de patología placentaria durante y después de la infección por SARS-CoV-2: características de la vilitis y la mala perfusión	Proporcionamos una descripción histopatológica detallada de los cambios morfológicos acompañada de un análisis de la presencia de SARS CoV-2 en el tejido placentario de una serie de cinco placentas de mujeres SARS CoV-2 positivo.	Las pruebas de SARS-CoV-2 dieron negativo en el momento del parto de 3/5 mujeres, y sus placentas no mostraron infiltrados inflamatorios aumentados. Los signos de mala perfusión materna y/o fetal estuvieron presentes en el 100% y el 40% de los casos, respectivamente. No hubo transmisión transplacentaria a los lactantes.
Rebutini, Patricia Zadorosnei Zanchettin, Aline Cristina Stonoga, Emanuele Therezinha Schueda Prá, Daniele Margarita Marani de Oliveira, André Luiz Parmegiani Dezidério, Felipe da Silva Fonseca, Aline Simoneti Dagostini, Júlio César Honório Hlatchuk, Elisa Carolina Furuie, Isabella Naomi Longo, Jessica da Silva Cavalli, Bárbara Maria Dino, Carolina Lumi Tanaka Dias, Viviane Maria de Carvalho Hessel Percicote, Ana Paula Nogueira, Meri Bordignon Raboni, Sonia Mara de Carvalho, Newton Sergio Machado-Souza, Cleber de Noronha, Lucia	Asociación entre COVID-19 Severidad de los síntomas de las mujeres embarazadas y características morfológicas de la placenta .	Analizar los datos clínicos y los cambios morfológicos y morfométricos placentarios de gestantes infectadas por SARS-CoV-2 (grupo COVID-19) en comparación con las placentas de gestantes no infectadas, pareadas por edad materna y comorbilidades, además de edad gestacional del parto (grupo control).	Las placentas del grupo COVID-19 tenían más probabilidades de mostrar algunas características de MVM en comparación con los controles, particularmente signos de vasculopatía decidual e hipertrofia mural vascular decidual.
V. Vargas-Hernández, J. Luján-Irastorza, C. Durand-Montaño	Patología placentaria y riesgo perinatal durante la pandemia por COVID-19.	Revisar patología placentaria en mujeres asintomáticas con COVID-19 y evaluar efectos en datos perinatales.	La histopatología placentaria en COVID-19 mostró mayor prevalencia de alteraciones trombóticas en vellosidades placentarias.
Nishtha Jaiswal, Manju Puri, Kiral Agarwal, Smita Singh, Reena Yadav, Narendra Tiwary, Prema Tayal, Barkha Vats.	COVID - 19 como factor de riesgo independiente de disfunción placentaria subclínica	Encontrar alteraciones histopatológicas en la placenta de embarazos positivos para SARS-COV2 sin síntomas o síntomas leves, relacionados a la enfermedad de Coronavirus	Lesión placentaria a nivel microscópica. Hiperplasia de vellosidades distales. Hipertrofia mural de la arteriola de la membrana. Necrosis fibrinoide. Ectasia vascular y corioangiomas.

En la tabla III, se resumen algunos de los estudios evaluados de placentas que estuvieron sometidas a observación en período de pandemia por SARS-COV-2 y su estrecha relación con la presencia de hallazgos patológicos de mala perfusión vascular fetal.

Luego de una lectura complementaria a distintos estudios con el propósito de contar con antecedentes y brindar apoyo a investigaciones previas, se quiso corroborar y analizar de manera personal los posibles hallazgos, por lo que, una vez se obtuvieron los resultados de esta investigación se comparó con lo encontrado por otros investigadores concluyendo que existe una mala perfusión vascular fetal significativa

que está estrechamente asociada con la presencia de depósitos de material fibrinoide (6,10,14,16,21) corangiosis, maduración vellositaria acelerada (proliferación de nódulos sincitiales) y presencia de trombos (6,10,16,21), además, en una menor cantidad pero también coincidió la presencia de calcificaciones y hemorragia (16,21).

En contraste con estos informes, la presencia de linfocitos en la actual investigación fue de un promedio de 45,23% de las placas actualmente analizadas, hallazgo que no se menciona en resultados de artículos anteriormente leídos. En el estudio realizado por Vargas-Hernández VM, Luján-Irastorza JE, Durand-Montaña C. 2021 (21) además de todos los hallazgos anteriormente mencionados, se menciona la presencia de mecanismos equivalentes de infección, lo que se podría asociar a la presencia de linfocitos, sin embargo, no se cuenta con la información necesaria para asegurarlo.

Existen otros tipos de hallazgos como por ejemplo ectasia vascular (6,10), infartos (10,16,21) hipoplasia vellosa distal, vellosidades avasculares, Edema (10,21), villitis de origen desconocido (14) hematoma retroplacentario, hiperplasia vellosa distal y la presencia de necrosis fibrinoide (6,21) que no se presenciaron, ni consideraron en la presente investigación.

Por lo tanto, posterior a este análisis comparativo sobre estudios previos y en relación con una respuesta a la hipótesis inicial con los resultados obtenidos de esta investigación, el virus SARS-CoV-2 efectivamente promueve alteraciones en la histomorfología de placentas humanas, que afectarían directamente en la perfusión vascular fetal.

La presente investigación muestra que en las placentas de gestaciones en período de pandemia por SARS-COV-2, efectivamente existe la presencia de alteraciones histo-morfológicas. Estas se componen por siete hallazgos más recurrentes, los cuales han sido cuantificados según su aparición en las muestras y también su frecuencia en cuanto a los campos observados de cada una. De esta manera se constató una mayor presencia de alteraciones histo-morfológicas en placentas con contagio por SARS-COV-2, destacándose la presencia de nódulos sincitiales, corangiosis y material fibrinoide.

En razón a lo anterior se desglosa, respecto a los hallazgos histo-morfológicos, que la presencia de nódulos sincitiales se encuentra en la totalidad de las muestras de gestantes a término con SARS-COV-2 positivo y en abundante cantidad, lo mismo sucedió con la presencia de Corangiosis y material fibrinoide. Por lo que, se ve reflejada que la mayoría de las placas presentó una extensión Grado 2 en cuanto a los hallazgos histopatológicos ya mencionados.

Ahora bien, no se obtuvo el mismo resultado en cuanto a la presencia de calcificaciones, si bien es más recurrente en gestaciones de término y pretérmino con SARS-COV-2 positivo, la extensión de lesiones se encuentra sólo en Grado 1.

Fue menos recurrente en las placas la aparición de trombos, sin embargo, dentro de esta minoría fue más frecuente en cuanto a presencia y lesiones grado 1 en gestaciones a término con SARS-COV-2. De esta manera, se puede deducir que la presencia de trombos puede no estar directamente relacionada con el contagio por SARS-COV-2, ya que su prevalencia no es muy relevante en comparación a las gestaciones sin este virus.

La menor incidencia de hallazgos se dió en relación con los linfocitos y hemorragias, ya que se destacan porcentajes bajos en las placas de gestaciones con y sin SARS-COV-2. La presencia de hemorragia fue más prevalente en gestaciones de término sin SARS-COV-2, además de ser las únicas muestras que presentaron lesiones de grado 2, aunque este fue un bajo porcentaje. Además, respecto a la presencia de linfocitos tuvo una menor incidencia en el total de las muestras, sin embargo, se presentó con mayor frecuencia en gestaciones pretérmino con SARS-COV-2 y también en lesiones Grado 1 de estas mismas muestras.

Lo mencionado anteriormente respecto al análisis realizado en este estudio, la hipótesis inicial se lograría defender. Debido que, efectivamente existe una mayor frecuencia en hallazgos de alteraciones histopatológicas, sin embargo, estas cifras no logran una diferencia significativa sobre las placentas sin SARS-COV-2, lo cual, podría indicar que hay otros factores que promueven el aumento de estas alteraciones e influyen más que el contagio por SARS-COV-2 y que no fueron contempladas dentro de esta investigación experimental.

Las principales limitaciones que se presentaron durante esta investigación fueron la falta de un plazo más extensos que permitiera la aprobación de permisos necesarios desde el Comité de ética de la Universidad de Valparaíso, con el fin de lograr la autorización para trabajar en la recolección de muestras de placentas con

consentimiento informado dentro de los Hospitales de la Región de Valparaíso, por parte del equipo investigador. Además, se sobre agregan las medidas de protección sanitaria que complican la obtención de placentas de gestantes que cursaron con SARS-COV-2 al momento del parto, ya que estas se encuentran en salas de aislamiento, por lo que, se restringe su atención con respecto a los alumnos y a la firma del consentimiento informado.

Por otro lado, gracias al Dr. Marcelo González, del Depto. de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, se logró obtener las placas de placentas con SARS-COV-2 y sin SARS-COV-2, aunque esto suscitó una nueva limitante debido a que no se presentaban muestras de placentas de gestantes pretérmino sin SARS-COV-2, que permitiera una mejor comparación en porcentaje de presencia y extensión de lesiones de este grupo, impidiendo que se conformara un grupo control más representativo para el análisis experimental de esta investigación. Además, dentro de la totalidad de placas se debió suprimir el uso de dos, esto conforme con uno de los criterios de exclusión que señala no hacer uso de cualquier placa que por deterioro se imposibilite su observación por microscopio

En relación con lo anterior, esta investigación también se vio limitada por la falta de control respecto a los factores de riesgo y patologías que presentaron las placas analizadas, dificultando en este sentido la identificación de alteraciones que fueron causadas solo a la presencia de SARS-COV-2 o que fueron causadas por otras patologías que provocan alteraciones similares al virus estudiado.

Finalmente, otras hipótesis que surgieron a medida que se avanzó en esta investigación, son:

1. Existen otras patologías asociadas a la gestación en la población chilena que provocan daño morfológico en la placenta humana, igual o mayor que la infección por SARS-COV-2.
2. Habrá mayores alteraciones en la unidad fetoplacentaria en gestaciones de término que cursan una infección por SARS-COV-2, lo cual altera el pronóstico de vida del recién nacido.

La primera de estas surge debido a la falta de control en los factores de riesgos de las placentas analizadas, las cuales presentaban patologías propias de la gestación además de cursar por una infección por SARS-COV-2, lo cual puede crear una interrogante respecto a los resultados obtenidos y a cuál factor fue el que causó las alteraciones. También se planteó debido a la cantidad de hallazgos histo-morfológicos

que se encontraron en placentas sin SARS-COV-2, creando la interrogante respecto a qué patología está causando este aumento en las alteraciones.

Sobre el segundo punto, este se plantea debido a que la mayoría de las alteraciones encontradas durante esta investigación fueron en placenta con SARS-COV-2 de gestaciones a término, estas alteraciones en su mayoría afectan la circulación placentaria causando una disminución en la oxigenación y paso de nutrientes al feto, lo que se traduce en un posible más grave pronóstico del recién nacido debido a que está expuesto durante un mayor periodo de tiempo a condiciones desfavorables.

## CONCLUSIONES

Se constata tras la síntesis de esta investigación cuantitativa, que el virus SARS-COV-2 en efecto, a nivel microscópico, propicia cambios histomorfológicos placentarios en mujeres que portan el virus durante el periodo gestacional. Esto indica que existe mayor vulnerabilidad de las mujeres gestantes y del recién nacido que cursan el cuadro infeccioso.

De acuerdo con los objetivos planteados en dicho estudio, se determinan cambios estructurales a nivel celular, extracelular y vascular de los cuales se categoriza en corangiosis, calcificaciones, hemorragia, linfocitos, material fibrinoide, proliferación de nódulos sincitiales y trombo. Estos se cuantificaron, obteniendo como resultado una gran cantidad proliferativa de nódulos sincitiales, corangiosis y material fibrinoide. Definiendo en menor cantidad, hallazgos como calcificaciones y linfocitos. Al comparar dichos hallazgos se destaca que, linfocitos y material fibrinoide presentan mayor relación a complicaciones maternas y fetales como la insuficiencia placentaria por restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), como bien señala la literatura investigada.

En cuanto a los hallazgos como trombosis y hemorragias placentarias, no existe relación ante la infección por SARS-COV-2. Se sugiere esto a causa de la limitada presencia de estos hallazgos en las muestras histológicas placentarias.

El conjunto de hallazgos presentados permite adelantar al personal sanitario ante posibles complicaciones que pueden surgir en una gestación caracterizada por infección de COVID-19 y prever medidas necesarias para evitar complicaciones relacionadas a dicha patología.

Aún existen insuficientes estudios enfocados a los cambios histomorfológicos en placentas humanas que cursaron con SARS-COV-2 durante el periodo gestacional, puesto que el desarrollo del SARS-COV-2 continúa presente.

Si bien la pandemia ha llegado a un punto de inflexión, gracias a las medidas sanitarias preventivas, como lo son las vacunas, aún son desconocidas las repercusiones que se podrían generar en el ser humano e igualmente desconocidas las posibles

variables del virus, sumadas a las ya existentes.

Desde el rol profesional Matrona/ón es importante hacer uso del actual estudio, junto con evidencias científicas de hallazgos y posibles complicaciones, con el afán de enfocar nuestra intervención profesional en la vigilancia prenatal, así como en la educación a la población, preparando de este modo a las usuarias afectadas por SARS-COV-2.

Cabe destacar lo sustancial de estas nuevas áreas de interés de la Matronería en materias de investigación y análisis histomorfológicos placentario, con la finalidad de aportar desde la mirada integral y visionaria, ante los posibles cambios y/o surgimiento de nuevas patologías desconocidas que pueden repercutir directa o indirectamente en placentas humanas.

## Anexo 1

# APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DEL SERVICIO DE SALUD CONCEPCIÓN.



U. DE INVESTIGACION Y DESARROLLO.  
INT. Nº 13 04.02.2021

ING. RSC

000345 09.02.2021  
ORD. Nº / \_\_\_\_\_

Ant: Trabajo de Investigación

Mat: Autorización Estudio.

Código CEC-SSC: 20-11-60

DE : DR. MIGUEL AGUAYO CASTILLO  
DIRECTOR (S) HOSP.GMO.GRANT B.

A : DR. MARCELO GONZALEZ ORTIZ  
INVESTIGADOR RESPONSABLE

Junto con saludar, sírvase encontrar adjunto Acta de aprobación del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, de fecha 12.01.2021, en atención a la cual esta Dirección autoriza el desarrollo del estudio titulado; "Efecto de SARS-CoV-2 (COVID-19) sobre la función vascular placentaria en pacientes embarazadas con test de COVID-19 atendidas en el Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción", bajo su responsabilidad como investigador responsable en este centro.

Cabe hacer mención, que el Consentimiento Informado que de acuerdo al artículo 11 de la ley 20.120 debe suscribirse, deberá constar en un acta firmada por el participante, por la persona que ha de consentir en la investigación, con la persona que solicita el Consentimiento, bajo la responsabilidad del Dr. Marcelo Gonzalez, investigador responsable HGGB y por el Jefe del CR Materno infantil, en quien esta Dirección delega la facultad de actuar como ministro de fe y firmar los Consentimientos Informados referentes a este estudio, según consta en resolución adjunta.

El consentimiento deberá ser nuevamente solicitado cada vez que los términos o condiciones en que se desarrolle la investigación sufran modificaciones, salvo que éstas sean consideradas menores por los Comités Ético Científico que han aprobado este proyecto.

Saluda atentamente,



DR. MIGUEL AGUAYO CASTILLO  
DIRECTOR (S)  
HOSPITAL GUILLERMO GRANT BENAVENTE

Distribución  
La indicada  
SDM  
Jefe CR Materno infantil  
O. Partes  
Archivo



U. DE INVEST. Y DESARROLLO  
 Nº 14 04.02.2021  
 ABOG.ESK/ING.RSC

000598 09.02.2021

RESOLUCION EXENTA N°:  
 CONCEPCION,

**VISTOS:** Resolución N°1600/2008 de la Controlaría General de la República, DFL 1/2005 Minsal, DS 140/2004 Minsal, DS 38/2005 Minsal, Res. 752/2006 Minsal, Resolución exenta 4C2 N° 267 de fecha 21 ene 2021.

**RESUELVO:**

Deléguese la facultad establecida en el Art 11 de la Ley 20.120 que se concede al Director del Centro o establecimiento en que se desarrolla la investigación, en el sentido de firmar los Consentimientos Informados y actuar como Ministro de Fe, al Jefe del CR Materno infantil del H.G.G.B, sólo en lo referente al estudio titulado: "Efecto de SARS-CoV-2 (COVID-19) sobre la función vascular placentaria en pacientes embarazadas con test de COVID-19 atendidas en el Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción"

"ANOTESE Y COMUNIQUESE",



DR. MIGUEL AGUAYO CASTILLO  
 DIRECTOR (S)  
 HOSPITAL GUILLERMO GRANT BENAVENTE

**DISTRIBUCION:**  
 Dr. Marcelo Gonzalez  
 RR.HH  
 Jefe CR Materno infantil  
 Asesoría Jurídica  
 Of. Partes  
 Archivo



## Anexo 2

### TABLA RECOPIACIÓN DE DATOS POR PACIENTES DE LAS MUESTRAS ANALIZADAS

Datos	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Resultado PCR	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
Edad	40	33	35	22	33	35
Talla	158	162	158	168	159	158
P.I.E (Kg)	53	80	50	73	96	70
P.T.E (Kg)	83	90	67	91	95	82
Tabaquismo	No	No	Suspendido	No	No	-
Paridad	Primigesta	Multigesta	Multigesta	Primigesta	Multigesta	Multigesta
Enf. previas	Paraplesia espástica	No	Adenoma Hipofisiario	No	OM II No IR	No
Enf. emb previo	No	No	No	No	No	No
EG Término	39	35	38	40	40	39
Tipo de Parto	Cesarea	Vaginal	Vaginal	Cesarea	Cesarea	Vaginal
Causa	Conficción Neurológica	-	-	TP fallido	Dilatación estacionaria	-
Complicación	No	Emb mal controlado	No	Inercia Uterina	Dilatación estacionaria	No
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino
Peso (Kg)	3300	2665	3205	4310	3980	4355
Talla (cm)	52	46	48	54	53	52
Apgar	9	9	9	9	9	9
Complicaciones	No	No	No	No	No	No
Detección C-19 en RN	Si	Si	No	No	No	No

Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11	Paciente 12	Paciente 13	Paciente 14	Paciente 15
Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
34	26	33	25	30	25	27	28	29
160	167	166	161	165	160	156	N/A	159
75	97	58	114	53	86	81	96	73
92	-	69	117	64	99	86	100	82
No	No	No	No	No	No	No	No	No
Primigesta	Multigesta	Multigesta	Primigesta	Multigesta	Primigesta	Primigesta	Multigesta	Multigesta
No	No	No	Obesidad	No	No	DMG	DMIR	No
No	No	No	No	No	No	PE moderada	No	No
40	32	36	37	32	40	40+1	38	38
Vaginal	Cesarea	Vaginal	Cesarea	Vaginal	Vaginal	PTVE	PTVE	PTVE
-	Compromiso materno	-	EFNT	-	-	-	-	RCIU P <3
No	No	No	No	No	No	No	No	No
Maculino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino
4090	2350	2845	2890	2255	3300	3715	3660	2565
52	47	49	50	42	49	51	51	45
8	9	9	9	9	9	9	9	N/A
No	No	No	No	-	-	No	No	No
No	-	Si	Si	No	No	No	No	No

Paciente 16	Paciente 17	Paciente 18	Paciente 19	Paciente 20	Paciente 21	Paciente 22	Paciente 23	Paciente 24	Paciente 25
Positivo	Positivo	Negativo	Recuperado	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Recuperado 2 meses
31	36	21	31	34	23	26	31	20	22
163	1,53	1,61	1.53	1.54	1,6	1,56	1,6	1,54	157
70	-	62	69	56	85	-	83	70	92
82	-	71	83	62	106	105	94	77	106
No	No	No	No	No	NO	No	No	No	Suspendido
Multigesta	Multigesta	Primigesta	Multigesta	Multipara	Multigesta	Multigesta	Multigesta	Primigesta	Multigesta
No	No	Hipotiroidismo	No	Hipotiroidisr	Obesidad	Obesidad	No	No	Obesidad
No	No	No	No	No	No	Preeclampsia	No	No	No
38	29+6	40	41	30	39+5	39	34	38	37
Fórceps	Cesarea	PTVE	cesarea	Cesarea	Cesarea	Vaginal	Cesarea	PTVE	Cesárea
-	EFNT	-	Distosia	EPA	Dilatación E	Dilatación E	Nac Covid	-	Dilatación estacionaria
NAC COVID19	Extracción	-	No	No	No	Taquisistolía	-	NO	No
Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenina	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino
3315	1290	3540	3800	1345	3935	3535	2810	3834	2885
50	37	49	52	39	52	52	45	51	49
8	7	9	9	9	9	9	8	8	9
No	Prematurez	-	-	-	-	-	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

### Anexo 3

**TABLA RECOLECCIÓN DE DATOS DE LAS MUESTRAS ANALIZADAS, SEGÚN EXTENSIÓN DE DAÑO.**

Pacientes	Placas	Proliferación nódulos sincitiales	Material Fibrinoide	Calcificaciones	Corangiosis	Trombo	Linfocito	Hemorragia
2	PC	8	10	3	9	3	3	2
	MV	10	7	0	9	3	1	2
4	PC	9	10	1	9	2	0	3
	MV	9	9	2	9	3	4	1
5	PC	9	10	1	6	2	0	3
	MV	3	5	0	4	0	0	1
6	PC	1	6	1	1	1	1	0
	MV	7	6	2	0	1	3	0
7	PC	10	7	3	1	0	1	2
	MV	8	7	0	2	0	3	2
8	PC	10	6	1	0	0	0	0
	MV	7	2	1	1	0	1	4
9	PC	6	7	4	0	1	1	1
	MV	8	6	2	0	0	0	2
10	PC	6	8	2	7	0	0	0
	MV	5	8	1	10	0	0	0
11	PC	8	8	3	6	2	0	0
	MV	6	4	0	10	0	0	0
12	PC	10	7	1	1	0	0	4
	MV	10	7	0	9	0	1	0
13	PC	5	8	2	6	1	0	0
	MV	9	7	0	3	0	0	0
14	PC	1	10	0	7	0	1	0
	MV	1	4	0	10	0	0	0
15	PC	4	8	2	2	2	1	3
	MV	2	8	1	9	0	4	0
16	PC	10	9	2	9	1	0	4
	MV	10	9	1	8	5	0	1
17	PC	0	7	0	2	0	4	0
	MV	4	5	4	0	0	1	0
18	PC	0	3	1	0	2	0	6
	MV	0	5	0	4	2	0	0
19	PC	1	7	4	0	0	0	0
	MV	1	6	5	0	1	0	0
20	PC	0	3	0	5	2	0	0
	MV	7	5	2	9	0	2	0
21	PC	6	7	1	4	0	1	0
	MV	9	7	0	9	0	0	0
22	PC	9	7	1	10	0	0	0
	MV	10	4	0	9	0	0	0
23	PC	10	10	2	4	0	0	0
	MV	9	9	0	9	0	0	0

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ampuero. J, Ayala. F, Muños. V. Revisión Sistemática sobre los efectos morfofuncionales del virus SARS CoV-2 en la placenta humana (2021) Universidad de Valparaíso.
2. Castejón S OC, López G ÁJ, Castejón M OC, Pérez-Ybarra LM, Quiroz D, Castejón S OA. Cambios degenerativos coriónicos asociados a malformaciones fetales del tubo neural durante el tercer trimestre de la gestación. Rev. Obste Gynecol Venez [Internet]. 2009 [citado el 27 de noviembre de 2022];69(1):20–7. Obtenido de: [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322009000100004&lang=es](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000100004&lang=es)
3. Espinosa MA, Olaya Contreras M, García Robles R, Bermúdez M. Restricción de crecimiento intrauterino idiopático con hallazgos. [Online].; 2012 [cited 2022 Septiembre 10. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Mercedes-Olaya-C/publication/236325788\\_Restriccion\\_de\\_crecimiento\\_intrauterino\\_idiopatico\\_con\\_hallazgos\\_tromboticos\\_en\\_placenta\\_reporte\\_de\\_caso\\_y\\_revision\\_de\\_la\\_literatura/links/0deec5179d2cc6e766000000/Restriccion-de-](https://www.researchgate.net/profile/Mercedes-Olaya-C/publication/236325788_Restriccion_de_crecimiento_intrauterino_idiopatico_con_hallazgos_tromboticos_en_placenta_reporte_de_caso_y_revision_de_la_literatura/links/0deec5179d2cc6e766000000/Restriccion-de-)
4. González Jordán JL. Displasia mesenquimática placentaria. Presentación de un caso. [Online].; 2012 [cited 2022 Noviembre 4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1699885511000912?via%3Dihub>.
5. Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, Kagan N, et al. SARS-CoV-2 placentario en una mujer embarazada con enfermedad leve por SARS-COV-2. J Med Virol [Internet]. 2021; 93 (2): 1038–44. Obtenido de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749712/>
6. Jaiswal N, Puri M, Agarwal K, Singh S, Yadav R, Tiwary N, et al. COVID-19 como factor de riesgo independiente para la disfunción placentaria subclínica. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2021 [citado el 16 de diciembre de 2022]; 259:7–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33556768/>

7. Kim K.M. Apoptosis and calcification, Scanning microscopy. Pubmed [Internet]. 1995 [citado el 27 de noviembre de 2022];9(4):1137-75  
Obtenido de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8819895/>
8. Lacunza Paredes RO, Castillo Cuenca, Benavides Zavala G, Cunya Chapa J. Depósito fibrinoide perivelloso placentario masivo como causa de restricción severa del crecimiento intrauterino. [Online].; 2020 [cited 2022 Octubre 20. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322020000200009#:~:text=El%20dep%C3%B3sito%20fibrinoide%20perivelloso%20masivo,material%20fibrinoide%20sin%20etiolog%C3%ADa%20clara.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322020000200009#:~:text=El%20dep%C3%B3sito%20fibrinoide%20perivelloso%20masivo,material%20fibrinoide%20sin%20etiolog%C3%ADa%20clara.)
9. López A, Pante B, Pereira L, Páez A, Tovar O, Ramírez M, et al. LESIONES ESTROMALES Y TROFOBLÁSTICAS EN VELLOSIDADES PLACENTARIAS DE GESTANTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN TERAPIA ANTITROMBÓTICA. [Online].; 2016 [cited 2022 Septiembre 28. Available from: <https://biomed.uninet.edu/2016/n2/lopez.html>.
10. Menter T, Mertz KD, Jiang S, Chen H, Monod C, Tzankov A, et al. Hallazgos de patología placentaria durante y después de la infección por SARS-CoV-2: características de la villitis y la mal perfusión. Patobiología [Internet]. 2021 [citado el 16 de diciembre de 2022];88(1):69–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950981/>
11. Merlano V. Patología placentaria en la etiología eclámpsica. Rev. Colombiana de obstetricia y ginecología [Internet]. 1959 [citado el 27 de noviembre de 2022] Obtenido de: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog>
12. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. (Diciembre de 2021). *Cifras Oficiales*. Obtenido de <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/>
13. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. (29 de Noviembre de 2021). *INFORME EPIDEMIOLOGICO N°162*. Obtenido de <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Epidemiol%C3%B3gico-162.pdf>
14. Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahanian SA, Akerman M,

- Hernandez A, et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 [citado el 13]. Obtenido de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937820311947>
15. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. ¿Expresa la placenta humana los mediadores canónicos de entrada de células para el SARS-CoV-2? *Elife* [Internet]. 2020; 9: e58716. Obtenido de: <https://elifesciences.org/articles/58716#content>
  16. Rebutini PZ, Zanchettin AC, Stonoga ETS, Prá DMM, de Oliveira ALP, Dezidério F da S, et al. Asociación entre la gravedad de los síntomas de las mujeres embarazadas con COVID-19 y las características morfológicas placentarias. *Frente Immunol* [Internet]. 2021; 12:685919. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.685919>
  17. Redline RW. Classification of placental lesions. [Online].; 2015 [cited 2022 Octubre 18]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937815005335>.
  18. Reyna Villasmil E, Mejía Montilla J, Torres Cepeda D, Fernández Ramírez A. Utilidad diagnóstica de la relación neutrófilos/linfocitos en embarazadas con preeclampsia. [Online].; 2018 [cited 2022 Noviembre 2]. Available from: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262018000300257](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000300257).
  19. Romero R, Whitten A, Korzeniewski S, Then N, Chaemsaitong P, Miranda J, et al. Maternal Floor Infarction/Massive Perivillous Fibrin Deposition: A Manifestation of Maternal Antifetal Rejection. [Online].; 2013 [cited 2022 Octubre 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122226/>.
  20. Salas M, Mtheus M, Valeri V, Lopes R. ULTRASTRUCTURE OF THE VILLOUS FIBRINOID IN THE HUMAN FULL-TERM. [Online].; 1997 [cited 2022 Octubre 17]. Available from: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-98681997000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-98681997000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
  21. Vargas-Hernández VM, Luján-Irastorza JE, Durand-Montaña C.

Patología placentaria y riesgo perinatal durante la pandemia por COVID-19. Gac Med Mex [Internet]. 2021;157(5). Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v157n5/0016-3813-gmm-157-5-512.pdf>

22. William jw. CAPÍTULO 43: Trastornos placentarios hemorrágicos. In F. Gary Cunningham KJLJSDBLHCYSBMC, editor. Williams Obstetricia, 26e.: MCGRAW-HILL; 2022. p. 1344.