

# COVID-19 y placenta: afectación histopatológica y materno fetal

## COVID-19 and placenta: Histopathological and maternal fetal features

David Martín Del Campo <sup>1</sup>, Carlos Cabrera Lozada <sup>2</sup>, Pedro Faneite <sup>3</sup>, Carlos Cabrera Figallo <sup>4</sup>,  
Jeiv Gómez <sup>5</sup>

### RESUMEN

*La infección por COVID-19 es de reciente aparición, por lo que son escasos los datos sobre la presentación clínica durante el embarazo y los resultados perinatales. Los tipos de células de la placenta que expresan ECA2 son el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto de las vellosidades coriónicas, las células del estroma decidual, las células perivasculares deciduales y las células del músculo liso vascular y endotelial. Los hallazgos histopatológicos reportan afectación placentaria en todos los trimestres. La intervillositis histiocítica crónica y necrosis del trofoblasto es un factor de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, de transmisión vertical viral e infringir la barrera materno-fetal. La tasa de éxito de la infección viral transplacentaria (transmisión intrauterina) al feto parece ser baja. El cerebro fetal durante el*

*segundo y tercer trimestre del embarazo podría ser vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2.*

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, transmisión intrauterina, placenta, feto.

### SUMMARY

*COVID-19 infection is novel, so data on clinical presentation during pregnancy and perinatal outcomes are scarce. The types of cells in the placenta that express ECA2 are the syncytiotrophoblast and cytotrophoblast in chorionic villi, decidual stromal cells, perivascular decidual cells, and endothelial and vascular smooth muscle cells. Histopathological findings report placental involvement in all trimesters. Chronic histiocytic intervillositis and trophoblast*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.6>

ORCID: 0000-0001-9316-6365<sup>1</sup>  
ORCID: 0000-0002-3133-5183<sup>2</sup>  
ORCID: 0000-0003-1924-7663<sup>3</sup>  
ORCID: 0000-0003-2184-0888<sup>4</sup>  
ORCID: 0000-0003-4833-5160<sup>5</sup>

<sup>1</sup>M.D. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Coordinador de Sala de Partos y Perinatología, Clínica El Ávila. Profesor invitado del programa de especialización en Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

**Recibido: 30 de julio 2022**  
**Aceptado: 18 de agosto 2022**

<sup>2</sup>M.D., PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del Programa en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Academia Nacional de Medicina.

<sup>3</sup>M.D., PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. Individuo de Número Academia Nacional de Medicina.

<sup>4</sup>M.D. Especialista en Anatomía Patológica. Universidad Central de Venezuela.

<sup>5</sup>M.D. Especialista en Medicina Materno Fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

Autor responsable: Carlos Cabrera Lozada.  
E-mail: carloscabreralozada@gmail.com

*necrosis are risk factors for placental infection by SARS-CoV-2, viral vertical transmission, and trespassing the maternal-fetal barrier. The success rate of transplacental viral infection (intrauterine transmission) to the fetus appears to be low. The fetal brain during the second and third trimesters of pregnancy may be vulnerable to SARS-CoV-2 infection.*

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, intrauterine transmission, placenta, fetus.

## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), se detectó por primera vez a finales de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China. El agente etiológico se aisló e identificó con éxito como un beta-coronavirus, oficialmente designado como virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (1). La aparición y la rápida propagación del SARS-CoV-2 a través de la transmisión sostenida de persona a persona, representan una terrible amenaza sanitaria para la humanidad. La COVID-19 fue declarada la quinta pandemia documentada, el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

Pese a ser una enfermedad de aparición relativamente reciente, se genera información científica a un ritmo acelerado de datos sobre la presentación clínica durante el embarazo, los resultados perinatales y la atención obstétrica por la infección por COVID-19, con asociación a mayor riesgo de ingreso a unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica en comparación con la mujer no gestante, aunque permanece la incertidumbre sobre el impacto a nivel fetal (3). El SARS-CoV-2 es un virus de ARN, grande, esférico y cubierto con un genoma de aproximadamente 30 kilobase (kb) de longitud. Existen cuatro proteínas estructurales principales que forman la partícula del virus: la proteína espiga (S), la proteína de la membrana (M), la proteína de la envoltura (E) y la proteína de la nucleocápside (N). La única proteína estructural, la proteína de espiga (S), que está presente en abundancia en la superficie del virus, es quien juega un papel clave en su patogenia (4).

La placenta, órgano transitorio durante la gestación, se ha demostrado que puede ser afectada por este virus (5). La barrera placentaria está conformada por las vellosidades terminales, impidiendo la mezcla de sangre materno-fetal y el intercambio entre madre-feto se hace a través de ella por diferentes mecanismos. El trofoblasto es el responsable de la separación entre el capilar fetal y el espacio intervelloso. Según va evolucionando el embarazo varía el grosor de la barrera, progresivamente adelgazándose hacia el final del embarazo a expensas de la desaparición progresiva del citotrofoblasto, que se inicia desde la semana 16, permaneciendo a partir del tercer trimestre solamente el sinciotrofoblasto y con escaso tejido conectivo dentro de la vellosidad. En tal sentido, el sinciotrofoblasto, así como las células *Natural Killer* (NK), los macrófagos y los linfocitos ubicados en la interfaz materno-fetal formaran una defensa fuerte y controlada contra patógenos invasores (6-12).

Las células de Hofbauer constituyen un grupo heterogéneo de macrófagos inmunológicamente activos que han estado implicados en infecciones transplacentarias, incluyendo agentes virales como el virus del Zika y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque su rol en la infección placentaria por SARS-CoV-2 y en la transmisión vertical aún es desconocido, con ausencia de evidencia de afectación por el virus (6).

Se ha reportado que un número pequeño de neonatos nacidos de mujeres infectadas por el SARS-CoV-2 se infectan por vía transplacentaria intrauterina, dirigida principalmente al sinciotrofoblasto, rara vez a las células endoteliales, en asociación a anomalías placentarias inusuales, con los receptores involucrados en estudio, si bien se ha relacionado principalmente con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) y la neuropilina-1 (NRP-1) (6-8).

El SARS-CoV-2, al igual que sus predecesores, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 1 (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), es altamente patógeno y letal, causa neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), falla multiorgánica, muerte y provoca cambios inflamatorios y vasculares en la placenta (13-15). Los exámenes

inmunohistoquímicos e histopatológicos del tejido placentario de pacientes con la COVID-19 pueden proporcionar información valiosa sobre la progresión fetal y el resultado neonatal (13, 14). Sin embargo, estos estudios son actualmente muy limitados. La patología placentaria causada por SARS-CoV-2 se puede detectar aun en mujeres asintomáticas, mientras que la penetración focal de la barrera placentaria no siempre se asocia con la transmisión de la infección a la descendencia (14).

Los datos epidemiológicos recientes sugieren que las tasas de mortalidad materna y las complicaciones del embarazo, como el aborto espontáneo o la muerte fetal intrauterina y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), no son tan prevalentes en los casos de COVID-19 en comparación con los casos de infecciones por SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Sin embargo, la reciente evidencia demuestra un aumento de las tasas de parto prematuro en la COVID-19, con informes que muestran altos porcentajes en embarazos complicados por esta enfermedad que van del 23,8 % al 39 % (15-17).

La pandemia ocasionada por la infección por SARS-CoV-2 ha tomado por sorpresa a los médicos, y trajo especial preocupación entre los obstetras, ya que se comporta como ninguna otra infección respiratoria y además los pulmones no son los únicos órganos afectados existiendo una creciente evidencia de que la infección por COVID-19 provoca lesiones en la placenta (15-20). Curiosamente, a pesar de la creciente evidencia molecular y ultraestructural del SARS-CoV-2 en las placentas de madres positivas para COVID-19, no se ha informado de ningún efecto teratogénico de la infección por COVID-19 en el recién nacido y se han reportado solo un 8 % de recién nacidos de madres con la COVID-19, que dieron positivo para SARS-CoV-2, lo que plantea una pregunta importante sobre la tasa de éxito de la infección viral transplacentaria (transmisión intrauterina) al feto, y los mecanismos de respuesta inmunitaria placentaria (18-20). Los recién nacidos en su gran mayoría no han manifestado enfermedad inducida por el virus (21).

Como en otras infecciones víricas, la infección materna no equivale a una infección placentaria (20,21). Asimismo, la evidencia

de infección viral placentaria no garantiza la transmisión vertical intrauterina al feto (11-25). Se conoce que existe una replicación activa del virus en la placenta (20-26). Sin embargo, el mecanismo involucrado para evitar que este virus altamente infeccioso llegue al feto aún no está claro (14, 20-26). Las posibilidades incluyen la interfaz materno-fetal de la placenta que actúa como una fuerte barrera contra la infección o la ausencia de vías/receptores específicos que permitan la transmisión viral efectiva. (14,23-26)

La placenta humana tiene una barrera inmunológica para el ingreso de patógenos, además de mantener la tolerancia inmune hacia las células fetales. Pareciera que el sistema inmunológico innato juega un papel importante en la protección fetal y de los recién nacidos contra el virus SARS-CoV-2 (21). La placenta contiene las vellosidades coriónicas que están formadas por tejidos maternos y fetales y cumplen dos funciones principales: nutrir y proteger al feto. Estas vellosidades están recubiertas por una capa celular, el sincitiotrofoblasto multinucleado y no proliferativo, que se forma y mantiene mediante la fusión de una capa interna de células progenitoras proliferativas, llamadas citotrofoblasto (20,21).

El núcleo de las vellosidades coriónicas contiene varios tipos de células, que incluyen células inmunitarias, como las células de Hofbauer adyacentes a los capilares fetales, fibroblastos, células endoteliales fetales y células madre estromales (MSC). Es importante destacar que el sincitiotrofoblasto, incluso estando en contacto directo con la sangre materna, no contiene uniones intercelulares previniendo así la entrada de patógenos de la sangre materna, pero su disrupción puede ser modulada por señales inflamatorias o aprovechada por patógenos. La membrana basal del trofoblasto crea también una barrera física adicional en contra de los patógenos (20,22,23).

La decidua basal, que es el componente materno del interfaz materno fetal, contiene diversas células inmunitarias que pertenecen al sistema inmunitario innato, incluidas las células NK (70 %), los macrófagos deciduales (15 %) y las células T CD4 (15 %) (24). Tomados en conjunto, el sistema inmunológico innato, la barrera estructural, así como la interacción entre las células inmunes deciduales y los trofoblastos

extravellosos fetales, pueden desempeñar un papel en los mecanismos de protección placentaria contra la invasión viral del SARS-CoV-2 (25).

Para un diagnóstico y una confirmación indudable de la infección transplacentaria por SARS-CoV-2 se requiere la detección de ARN viral en la placenta, líquido amniótico antes del inicio del trabajo de parto, muestras de sangre o tisulares de cordón o neonatales (< 24h), o la demostración de partículas virales por microscopía electrónica, inmunohistoquímica o método de hibridación *in situ* en tejidos feto-placentarios<sup>6</sup> (26). Mediante microscopía electrónica de la placenta de una paciente COVID-19 positiva se han descubierto viriones de SARS-CoV-2 en el citoplasma de sincitiotrofoblastos, a pesar de que el neonato dio negativo en la prueba de COVID-19 (26). Aún no se ha confirmado la utilidad de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 y la especificidad de las pruebas de IgM es cuestionable, debido a la alta tasa de falsos positivos (27,28).

Alternativamente, las pruebas de carga viral en el plasma materno y fetal (viremia), en lugar de un frotis nasofaríngeo, pueden ser útiles para determinar si el riesgo de transmisión se correlaciona positivamente con la carga viral materna, además de ayudar a estimar la tasa de transmisión con mayor precisión. El examen de la placenta puede proporcionar información valiosa que demostraría ser esencial para mejorar nuestra comprensión de la patogénesis de la enfermedad e identificar las causas subyacentes de los resultados adversos del embarazo (29). Debido a la novedad de la COVID-19, desde finales del 2020 es que se han informado los cambios histomorfológicos y ultraestructurales en las placentas de mujeres positivas al SARS-CoV-2, algunos limitados a informes aislados o escasas series de casos. Es necesario investigar los efectos de la COVID-19 sobre la placenta y los resultados del embarazo.

El ECA2 es una metaloproteasa de zinc adherida a la membrana celular. La función principal de la ECA2 es la regulación de la presión arterial, catalizando la hidrólisis de angiotensina I a angiotensina II. En particular, cada vez hay mayor evidencia que el SARS-CoV-2 infecta a las células huésped diana, uniéndose a este receptor presente en la membrana celular, facilitada por

la serina proteasa transmembrana de proteína S de tipo II, (TMPRSS2) (30). Este se encuentra en la mayoría de los órganos, como el corazón, los pulmones, los riñones, los vasos, el cerebro y otros, incluida la placenta (31). Los tipos de células de la placenta que expresan ECA2 son el sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto en las vellosidades coriónicas, las células del estroma decidual, las células perivasculares deciduales y las células endoteliales y del músculo liso vascular. TMPRSS2 fue débilmente expresado en el endotelio vellosos, sin evidenciarse en placentas normales a término (8,32).

La abundante coexpresión del receptor viral en el ECA2 y TMPRSS2 de la placenta, teóricamente puede aumentar la vulnerabilidad de esta y posiblemente del feto a la infección por SARS-CoV-2 (30). Aunque los trastornos hipertensivos del embarazo a menudo se asocian con procesos inflamatorios en la placenta, no se ha encontrado asociación con ningún cambio en la expresión de ECA2 o TMPRSS2 en la decidua o la placenta debido a este virus (33). Estudios han demostrado que la expresión placentaria de ECA2 y TMPRSS2 es relativamente alta en el primer trimestre del embarazo (7-9 semanas) con una disminución significativa en las muestras recolectadas durante el segundo trimestre (16-18 semanas), tercer trimestre (26-31 semanas) y a término (33).

Complementando los estudios con el receptor ECA2, existen trabajos relacionados con los polímeros del citoesqueleto celular, tratando de comprender las funciones de las diferentes proteínas de los filamentos intermedios (IF) en varias células huésped durante la infección por SARS-CoV-2. Particularmente, dado que la vimentina podría actuar como el correceptor en la entrada del SARS-CoV-2, será esencial investigar si las proteínas de IF funcionan universalmente como un potencial co-receptor del coronavirus (34-36).

Recientemente se demostró que la NRP-1, un miembro de una familia de proteínas catalíticas y de señalización, sirve como un factor de entrada y potencia la infectividad del SARS-CoV-2 *in vitro*, aunque no está claro si la NRP-1 permite la unión y la endocitosis mediada por receptores en pacientes infectados. La NRP-1 es abundante en el epitelio respiratorio y olfatorio, lo que

puede explicar la infectividad del SARS-CoV-2 en estos epitelios, así como la posible ruta de propagación a través del bulbo olfatorio y en el SNC (37). En el feto la expresión del gen NRP-1 puede asegurar la morfogénesis apropiada del eje hipotalámico-hipofisiario, especialmente el núcleo paraventricular del hipotálamo y prevenir el retraso del crecimiento (RCIU). Estos datos pueden ser relevantes y ameritarán más estudios a futuro, en relación con los posibles efectos deletéreos del SARS-CoV-2 en el feto, especialmente a nivel del cerebro (38-40).

La patología de la placenta, el cordón o las membranas se atribuye como causa o contribuyente a la morbi-mortalidad fetal con la COVID-19 y se ha encontrado que los protocolos de anatomía patológica de la placenta variaban entre instituciones y se expresaban diferentes definiciones de lesiones placentarias. Actualmente existe la Declaración de Consenso de Placenta de Amsterdam (29), que implementa la terminología correcta, estandarizada y las descripciones microscópicas para la mal perfusión vascular materna (MVM), la mal perfusión vascular fetal (MVF), la maduración vellosa retrasada, los patrones de infección intrauterina ascendente y las vellosidades de etiología desconocida.

## 2. I TRIMESTRE

Los estudios y reportes placentarios en relación con el SARS-CoV-2 han sido mayormente en embarazadas del tercer trimestre. Los organoides tridimensionales de los trofoblastos placentarios del primer trimestre pueden abrir nuevas vías para estudios moleculares detallados sobre la infección por SARS-CoV-2 y las vías moleculares (41).

Ha sido reportado durante la epidemia anterior con SARS-CoV-1 (42), la asociación con enfermedad materna grave, muerte materna y aborto espontáneo. Un 57 % de abortos espontáneos se reportaron presuntamente causados por la dificultad respiratoria aguda relacionada con esta enfermedad. El segundo caso ocurrió en una mujer de 38 años con 7 semanas de gestación y que estuvo expuesta al SARS-CoV-1; avanzó al término interrumpido a las 36 semanas de gestación debido a la ruptura prematura de membranas (RPM) y sufrimiento

fetal, obteniéndose un niño sano. En el momento del parto, las muestras de suero de la madre dieron positivo para anticuerpos contra el SARS-CoV-1, pero las muestras tomadas de sangre del cordón umbilical y placenta fueron negativas. En otro estudio se informó de hallazgos histopatológicos en placentas de madres con SARS durante el primer trimestre del embarazo, encontrándose que las mismas eran normales (42).

En relación con otro coronavirus, durante la epidemia con MERS-CoV, se describieron 2 casos de infección materna, una con infección a las 6 semanas de gestación tuvo un recién nacido (RN) sano a término. No se informó ningún estudio de placenta (42).

En una revisión sistemática (43), pese a la ausencia evidencia de transmisión vertical en el I trimestre de SARS-CoV-2, con el sesgo de 96,5 % de los casos de transmisión vertical reportados en el III trimestre, no se descarta el riesgo de transmisión vertical, recomendando estudios enfocados en el I trimestre con correlación clínica-histológica-serológica.

En el primer trimestre la decidua basal y las células NK deciduales representan la mayoría de las células inmunitarias (~ 70 %), seguidas de los macrófagos deciduales (20 %-25 %) y las células T, incluidas las células T reguladoras (3 %-10 %) (44). La placenta también puede transportar activamente anticuerpos protectores al feto, mediante la expresión de los receptores de IgG FcRn y FcγRIII neonatales en la superficie del sincitiotrofoblasto. Este pasaje transplacentario de la inmunidad humoral materna comienza en la semana 16 de gestación y aumenta durante el curso del embarazo, de modo que, al término, el feto tiene una mayor concentración sérica de IgG derivada de la madre (45). En la placenta del primer trimestre, la ECA2 está inmunolocalizada intensamente en el sincitiotrofoblasto y el estroma vellosa, con niveles más bajos en los citotrofoblastos (33).

A pesar de la ausencia de evidencia de transmisión vertical en el I trimestre (43), los niveles más altos de ARNm de ECA2 placentario, en las primeras etapas del embarazo, plantean la posibilidad de una mayor vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2 en la placenta del primer trimestre (46). Los datos clínicos sugieren que no hay evidencia de un aumento en los casos

de aborto espontáneo en pacientes infectadas con SARS-CoV-2 al comienzo del embarazo, muy diferente a lo reportado con las infecciones por SARS-CoV-1 y MERS-CoV con mayores tasas de aborto espontáneo y nacimiento de un niño muerto. Los análisis histopatológicos fueron similares a los que pueden atribuirse a la infección de la placenta por SARS-CoV-2 (42). Un caso reportado de aborto a las 16 semanas en paciente con COVID-19, el examen histopatológico de la placenta reportó numerosos histiocitos dentro de unas pocas vellosidades, relacionadas con la vellositis reactiva específicamente en las vellosidades infectadas, pero sin intervillositis. Se observaron lesiones isquémico-hemorrágicas sin evidencia de infección viral o respuesta inflamatoria fetal. La RT-PCR fue negativa para el SARS-CoV-2 en el hígado y pulmón fetal mostrando la ausencia de transmisión vertical al feto (47,48).

Es probable que la infección por SARS-CoV-2 próxima a la nidación de blastocistos cause fallos en la implantación o abortos espontáneos (43,46-48). La posible explicación de este resultado es menos atribuible a la dificultad pulmonar materna asociada al virus y, en cambio, se explicaría debido a la inflamación sistémica y la interferencia con la señalización molecular del endometrio del trofoectodermo, requerido para la implantación. La COVID-19 a menudo se acompaña de niveles altos de IL-6, IL-8, TNF-alfa y otras citoquinas, además de un estado procoagulativo hostil al desarrollo normal de blastocisto/fetal en el útero.

Se ha identificado receptor ECA2 en el endometrio (Fase secretoria media y tardía) (49). Defectos de implantación embrionaria como la orientación, aposición, acoplamiento e invasión están todos bajo control de citoquinas, cualquier exceso de señalización blastocisto-endometrio temprana pro o antiinflamatoria puede ser suficiente para interrumpir la receptividad decidual o la función endometrial es perjudicial para el resultado del embarazo (50). Durante la pandemia se han suspendido la mayoría de los procedimientos de fertilización asistida, desconociendo la posible afectación teórica del embrión de pacientes infértiles con COVID-19.

Cada vez más se reconoce que la intervillositis crónica se asocia con insuficiencia placentaria y un resultado perinatal deficiente, como RCIU

o muerte fetal, especialmente en el primer trimestre (51).

Ante la ausencia de evidencia de transmisión vertical en el I trimestre, aunque no descartada, no está claro lo que esto pueda causar en el desarrollo fetal o si el cerebro fetal es susceptible a la neuroinvasión del SARS-CoV-2 (43,52).

Dada la baja prevalencia de gestantes con la enfermedad, es en la actualidad cuando se está estudiando el grupo de embarazadas contagiadas en el primer trimestre, recuperadas y con resolución del embarazo al término. Un estudio (53), que tuvo como objetivo determinar los resultados neonatales y placentarios de las mujeres que se recuperaron de la COVID-19 grave durante el primer trimestre, se encontró que las placentas mostraron más calcificaciones, hiperplasia del sinciotrofoblasto, deposición de fibrina y otras manifestaciones isquémicas crónicas: nudo sincitial vellosito aumentado, vellosidades necróticas fibrinoides, fibras estromales vellosas aumentadas y calcificadas y un denso infiltrado de macrófagos, que son consonos con la invasión de la placenta por el SARS-CoV-2. En estos casos no se encontró trombosis definida, ni corioamnionitis evidente o formación de cuerpos de inclusión de virus. El cordón umbilical y las membranas amnióticas eran normales (53).

La tinción inmunohistoquímica para reconocer ECA2 mostró que, tanto en la placenta como en la decidua, estaban localizados en la membrana y el citoplasma del sinciotrofoblasto y las células deciduales (53). Los resultados de la prueba RT-PCR del SARS-CoV-2 placentario de todos los casos fueron negativos. A los 3-6 meses después del nacimiento, se conoció la salud de los RN mediante seguimiento telefónico, reportando estar en buenas condiciones. Ninguno de los pacientes mostró malformaciones fetales significativas o hallazgos positivos para virus fetal o placentario. A pesar de ser un estudio con pocos casos, este estudio concluyó que las gestantes infectadas con SARS-CoV-2 en el primer trimestre y los fetos podrían recuperarse adecuadamente.

## **MOLA HIDATIFORME**

La mola hidatiforme es una afección obstétrica relativamente rara producto de un óvulo

fertilizado anormalmente. Se caracteriza por un crecimiento excesivo de la placenta, mientras que el desarrollo embrionario es marcadamente anormal o ausente. Hay dos tipos: completa o parcial. Existe una regulación anómala de interleucinas y una marcada elevación del nivel sérico de citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  además de un aumento significativo de la proteína C reactiva en comparación con el embarazo sano, por lo que esto podría explicar la posibilidad de que infecciones bacterianas o virales como el SARS-CoV-2 puedan afectar la implantación del embrión y mediar enfermedad molar en mujeres embarazadas. Los obstetras deben tener presente que hay una cierta probabilidad de ocurrencia de mola entre embarazadas COVID-19 positivas (54).

### EMBARAZO ECTÓPICO

Los embarazos ectópicos (EE) tradicionalmente ocurren como resultado de la implantación incorrecta de una gestación temprana, más comúnmente en las trompas de Falopio. El embarazo ectópico roto es una de las principales causas de mortalidad en el primer trimestre de gestación. La tendencia actual del EE es que se diagnostique temprano y si no está roto se trate médicamente con metotrexate (MTX). Los estudios retrospectivos publicados hasta la fecha, reportan una mayor tasa de embarazos ectópicos rotos durante la pandemia de COVID-19, que va desde 2,5-3 hasta 5 veces más que el grupo control (55-58).

Los autores concluyen casi unánimemente como posible explicación, la renuencia de las mujeres a buscar consejo médico y la disminución de la atención médica de rutina del primer trimestre durante la pandemia, resaltando además la presentación en su mayoría de EE rotos (55-58). El tratamiento conservador o expectante con metotrexate es una contraindicación en enfermedad pulmonar activa, puede potencialmente causar inmunosupresión y podría exacerbar la infección por COVID-19. La laparoscopia, con técnicas quirúrgicas adecuadas y equipo de protección personal para reducir el riesgo teórico de transmisión viral, sigue siendo un enfoque que mínimamente invasivo razonable para tratar un embarazo ectópico en una paciente que ha

dado positivo en la prueba o sufre la enfermedad de infección por COVID-19.

### 3. II TRIMESTRE

En experiencias pasadas con infecciones por SARS-CoV-1, se reportaron 5 mujeres después de la semana 24, 4 tuvieron partos pretérminos (80 %) y un 28 % RCIU. Un 57 %-60 % de ingresos a UCI, con una mortalidad materna del 28 %-30 %. Otro caso con 19 semanas, tuvo parto a término; el estudio placentario fue normal y la RT-PCR para placenta, cordón umbilical y líquido amniótico fueron negativos (42).

La patología placentaria del SARS-CoV-1, es similar a la de los pacientes con SARS-CoV-2, en un estudio que incluyó a siete mujeres en el segundo y tercer trimestre, en tres placentas se encontró aumento de la deposición de fibrina intervellosa con una perfusión placentaria reducida y dos mostraron una extensa vasculopatía trombotica fetal (59), siendo pertinente considerar una tríada de la COVID-19 y su afectación placentaria en relación con la inmunidad, la inflamación y la intervención (60).

En relación con el MERS-CoV durante el II o III trimestre. Se reportaron 5 casos de gestantes (20 y 24 a semanas) que ameritaron cuidados intensivos, con 2 muertes maternas y perinatales (42).

Un estudio donde examinaron 16 placentas de pacientes con COVID-19, incluida una placenta del segundo trimestre después de un óbito fetal a las 16 semanas de gestación. En dicha placenta se observó edema veloso y hematoma retroplacentario. También observaron trombosis, depósitos intramurales de fibrina, cariorrexis estromal vascular vellosa e infarto veloso y en algunos casos reacción inflamatoria aguda y crónica (48).

Estos hallazgos podrían explicarse por la presencia de citoquinas reguladoras producidas por las células del sistema inmunitario presentes en la placenta y decidua, provocando piroptosis por replicación activa y la liberación del SARS-CoV-2 (61), que es una vía crítica y altamente inflamatoria, que de estar presente en las células del trofoblasto infectadas provoca resultados adversos en el embarazo (62).

Una posible hipótesis es que el SARS-CoV-2 puede infectar y replicarse en las células del trofoblasto, pero no puede liberarse. Por lo tanto, es posible que apenas se observe respuesta inflamatoria en la placenta contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, las placentas de los neonatos positivos para SARS-CoV-2 mostraron intervillositis crónica con presencia de macrófagos (63).

La RT-PCR de placenta fue positiva y en la sangre de cordón y tejidos fetales fueron negativas. No hubo evidencias de malformaciones y la histología placentaria demostró infiltrado inflamatorio mixto compuestos por neutrófilos y monocitos en el espacio subcorial y un aumento inespecífico del depósito de fibrina intervillosa y funisitis, que sugiere una respuesta inflamatoria fetal (64).

En un caso en el segundo trimestre (semana 22 de gestación) complicado por enfermedad hipertensiva grave y desprendimiento de placenta, las secciones de tejido placentario mostraron un depósito de fibrina perivelloso difuso e intervillositis histiocítica (65).

#### 4. III TRIMESTRE

En relación con el SARS-CoV-1, existe el reporte de un caso de una embarazada de 33 semanas con un parto normal, y el RN sin evidencia de infección. No hay reporte de estudio placentario (66).

En un estudio de anatomía patológica de las placentas de 2 mujeres convalecientes de SARS-CoV-1 en el tercer trimestre del embarazo, mostraron anomalías como: vasculopatía trombotica fetal extensa con áreas de vellosidades coriónicas avasculares, cambios crónicos de MVF. No se encontró vellositis. Ambos fetos presentaron RCIU (42).

En relación con el MERS-CoV, se reportaron tres casos, una paciente de 32 semanas con enfermedad grave, el RN pretérmino sano y muerte materna; las otras dos pacientes tuvieron un embarazo a término y RN sanos. Uno de estos casos tuvo investigación de anticuerpos la cual fue negativa y no hubo reporte histológico de ninguna de las placentas (42).

Los receptores ECA2 no están localizados en el endotelio vascular fetal del estroma veloso y por lo tanto no permiten la posible entrada a la circulación fetal del virus del SARS-CoV-2; este sin embargo invade el sinciciotrofoblasto, provocando una respuesta inflamatoria exagerada *in situ*, alterando su función de barrera y su eficacia en el transporte de nutrientes, medicamentos, producción local de hormonas y recambio celular (33).

Hasta la fecha, se han publicado limitados estudios sobre placentas de mujeres positivas al SARS-CoV-2. En todos ellos no se observaron cambios microscópicos específicos relacionados con la infección por SARS-CoV-2, aunque cuando se compara con placentas de madre negativas, es significativamente más probable que muestre cariorrexis del estroma veloso y trombos subcoriónicos (66).

Los diferentes autores han reportado las siguientes lesiones placentarias del virus SARS-CoV-2 desde el punto de vista histopatológico: aumentos del depósito de fibrina, nudos sincitiales, depósito de fibrina perivilloso difuso, corangioma, infarto placentario focal o masivo, corangiosis, intervillositis, infiltración de macrófagos positivos para CD68, edema veloso focal, vasculopatía decidual, necrosis fibrinoide, hipertrofia mural y trombos intervillosos (66-69).

El hallazgo más significativo es un aumento en la tasa de características de MVM, que es una lesión placentaria relacionada con un flujo sanguíneo materno alterado, resultando en insuficiencia placentaria que provoca oxigenación anormal con resultados perinatales posiblemente adversos como oligohidramnios, RCIU, preeclampsia, prematuridad y muerte (67-69).

Se ha correlacionado la COVID-19 con la aparición de preeclampsia asociada a la expresión aumentada de la desintegrina y metaloproteína 17 (ADAM17), que produce desbalance del sistema renina-angiotensina-aldosterona además de disfunción endotelial (68), así como aumento del estrés oxidativo. También se ha correlacionado la COVID-19 y la preeclampsia con alteraciones de la programación fetal involucradas en el origen de enfermedades que se manifiesten en el período neonatal, infantil y en la edad adulta (68). Se ha encontrado que



el gen HSPA1A que codifica la proteína Hsp70 se encuentra altamente activado en la interface materno fetal en gestantes con COVID-19 (8). La proteína Hsp70 es una alarmina que estimula procesos proinflamatorios con aumento del estrés oxidativo en parto pretérmino, incremento de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como activación de la activación endotelial in la enfermedad vascular placentaria, con niveles séricos elevados en casos de preeclampsia, especialmente en casos con síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (HELLP por su acrónimo en inglés) lo que concuerda con los reportes de preeclampsia con síndrome HELLP en gestantes con COVID-19 (8).

Es de destacar el reporte de la placenta de una mujer con COVID-19 asintomática (70), mostrando una infección masiva con inflamación generalizada (presencia de macrófagos, linfocitos T citotóxicos y auxiliares y linfocitos B activados) caracterizada por intervillositis histiocítica con fibrina perivillosa difusa y necrosis del sincitiotrofoblasto. Esto nos podría indicar que la evolución clínica o grado de afectación no necesariamente se correlaciona con las lesiones placentarias. Otro caso reportado de muerte fetal en una embarazada sana en la semana 35 (69), con patología placentaria asociada con infección por la COVID-19, que en este caso se evidenció corionitis aguda irregular e infarto difuso o necrosis vellosa del parénquima placentario que dio como resultado una mala perfusión vascular extensa. No hubo malformación congénita, y los cambios histopatológicos placentarios fueron más evidentes que los fetales.

Contradiendo lo mencionado anteriormente, estudios retrospectivos comparando la histopatología placentaria junto con los antecedentes en cohortes de mujeres con y sin COVID-19, no se encontraron diferencias significativas histopatológicas entre los dos grupos. Hay que destacar que los casos controles y sus placentas eran embarazadas de alto riesgo (preeclampsia, RCIU y monitoreo fetal anormal). Los hallazgos patológicos de MVM se observaron con más frecuencia en el grupo de mujeres negativas al SARS-CoV-2. Aparte de un posible sesgo de selección en el grupo control, podríamos inferir que en los reportes publicados hasta el presente deberíamos tener información no solo de estar negativas al virus o enfermedad,

sino la concurrencia de patologías maternas propias de la gestación que puedan provocar lesiones histopatológicas de MVM similares a las provocadas por el virus. En uno de los estudios también reportan lesiones placentarias en mujeres asintomáticas (71,72).

## 5. TRANSMISIÓN VERTICAL

La infección intraamniótica ascendente induce una cascada inflamatoria que conduce a un parto prematuro espontáneo; y bajo peso al nacer. Esta cascada de inflamación puede ocurrir en ausencia de etiología infecciosa (73).

La transmisión materno-fetal de enfermedades virales puede ocurrir por vía transvaginal o por vía hematogena, es decir, la vía de transmisión transplacentaria. En este último, el virus que circula en los vasos sanguíneos maternos puede alcanzar e ingresar a la placenta a través de las estructuras vellosas y no vellosas coriónicas de los vasos sanguíneos fetales y transmitirse al feto. Después de múltiples pruebas, como la RT-PCR, el cultivo viral y los títulos serológicos neonatales, este mecanismo de transmisión vertical no se informó seguidamente de la infección de mujeres embarazadas con los otros coronavirus, el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV (42).

La placenta es una barrera inmunológica clave contra la transmisión vertical de patógenos de la madre al feto, minimizando la probabilidad de que los coronavirus colonicen la barrera del sincitiotrofoblasto y este se transmita al feto. Los estudios realizados hasta la actualidad donde se demuestra la posible transmisión vertical intrauterina del SARS-CoV-2 han sido reportes de casos, series pequeñas y revisiones sistemáticas. En dos revisiones sistemáticas publicadas recientemente para evaluar el riesgo de infección neonatal por el SARS-CoV-2 (transmisión vertical) la tasa de infección esta alrededor de 4,2 %-4,47 % (74,75).

En el pequeño número de casos de neonatos nacidos de madres infectadas por el SARS-CoV-2, se ha asociado la transmisión vertical con anomalías patológicas placentarias inusuales que incluyen la intervillositis histiocítica crónica, la necrosis del sincitiotrofoblasto y la positividad del sincitiotrofoblasto para el antígeno o el ARN

del SARS-CoV-2 (6). Se ha reportado que la infección de explantos placentarios con el SARS-CoV-2 o con el lentivirus pseudotípico de la proteína SARS-CoV-2 se dirige principalmente al sinciciotrofoblasto y, raramente, a las células endoteliales (7). La infección se reduce mediante el uso de anticuerpos bloqueadores contra la ACE2 y contra la neuropilina 1, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede utilizar receptores alternativos para entrar en las células placentarias (7,8).

Los receptores ECA2 se han detectado por inmunohistoquímica en las células del sinciciotrofoblasto de placentas normales en la gestación temprana (I y II trimestres), pero se ven raramente en las placentas normales a término (8). Este hallazgo sugiere que la baja expresión de ECA2 pudiera proteger la placenta a término de la infección viral. Utilizando líneas celulares inmortalizadas y células placentarias primarias aisladas, se ha encontrado que las células madre del trofoblasto y las células precursoras del sinciciotrofoblasto, más que el sinciciotrofoblasto y las células de Hofbauer, tienen mayor vulnerabilidad *in vitro* a la infección por SARS-CoV-2 (8). Se ha encontrado que un estado hiperinflamatorio placentario se relaciona con mayor expresión de ECA2 en la placenta de gestantes a término con COVID-19.

Para una mejor comprensión de los mecanismos de respuesta inmunitaria involucrados que protegen a la placenta de la infección por el SARS-CoV-2, se han realizado análisis transcriptómicos masivos y unicelulares, encontrándose que la interfaz materno-fetal, de las mujeres infectadas por SARS-CoV-2, presenta respuestas inmunitarias robustas, con mayor activación de las células NK y las células T, así como una mayor expresión de genes relacionados con el interferón (8).

Existe un estudio de presentación de un caso (75), muy bien documentado de transmisión transplacentaria del virus, con manifestación clínica en el neonato, compatible con signos y síntomas neurológicos de la COVID-19. Una primigesta sintomática con embarazo pretérmino (35 semanas), RT-PCR positiva que se interrumpe por monitoreo fetal alterado, obteniéndose un RN que ameritó maniobras de resucitación. La RT-PCR fueron positivas para SARS-CoV-2 al

nacer (<6h), en el día 3 y 18. Al tercer día el neonato presentó compromiso neurológico. El seguimiento a los casi 2 meses de vida mostró una exploración neurológica mejorada en relación con hipertonía y con motricidad normal. La resonancia magnética, el crecimiento y el resto del examen clínico fueron normales. La RT-PCR de placenta fue positiva, la carga viral fue mucho mayor en el tejido placentario, que en el líquido amniótico y la sangre materna o neonatal. El examen histopatológico de la placenta reportó depósitos difusos de fibrina perivelloso con infarto e intervallositis aguda y crónica. El citoplasma de las células trofoblásticas perivelloso presentó alta positividad a la proteína N del SARS-CoV-2.

Después de la aparición de variantes del SARS-CoV-2 (76-80), con mutaciones en la proteína S que confieren mayor transmisibilidad, se podría plantear la hipótesis de que la transmisión transplacentaria puede estar asociada con cepas hipervirulentas de SARS-CoV-2. Sin embargo, se han descrito placentas afectadas por la cepa original de SARS-CoV-2 sin mutaciones (64,80).

Como ya mencionamos existe una diversidad y variabilidad en los reportes histopatológicos de placentas de gestantes con COVID-19 y recién nacidos no infectados (48,81). Por el contrario, las placentas de las díadas materno-neonatales infectadas se caracterizan por el hallazgo de inflamación de células mononucleares del espacio intervelloso, denominada intervallositis histiocítica crónica, junto con necrosis del sinciciotrofoblasto mostrando positividad prominente del sinciciotrofoblasto por SARS-CoV-2 a través de la identificación de antígenos virales en las células fetales por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* (48). La intervallositis histiocítica crónica es una lesión placentaria caracterizada por una infiltración difusa del espacio intervelloso compuesto predominantemente por células inflamatorias mononucleares denominadas histiocitos y que puede ir acompañado de un aumento de la deposición de fibrina (81,82).

La coexistencia de intervallositis histiocítica crónica y necrosis del trofoblasto parece ser un factor de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, así como de transmisión vertical viral, un mecanismo potencial para infringir la barrera

materno-fetal (48,82). Para poder demostrar la transmisión transplacentaria intrauterina del SARS-CoV-2 de una madre infectada a su feto de otros mecanismos de infección vertical y neonatal, se ha propuesto el criterio basado en la identificación molecular del virus en el lado fetal de la placenta, así como en las células del trofoblasto o del estroma vellosos coriónico, mediante la demostración de antígenos virales utilizando inmunohistoquímica o la detección de ácido nucleico viral mediante hibridación *in situ* de ARN o método RNAscope (82,83).

En un estudio prospectivo la hibridación *in situ* no reveló casos de ARN de SARS-CoV-2 en la placenta, obteniendo cero casos de transmisión vertical y ninguna infección placentaria, y un nuevo hallazgo de eficiencia reducida de la transferencia transplacentaria de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 lo cual posiblemente aumente el riesgo de infección por SARS-CoV-2 para recién nacidos y lactantes (32). Se ha reportado títulos elevados de IgM contra el SARS-CoV-2 en un recién nacido. Como la IgM no se puede transferir a través de la placenta y solo puede ser producida por el feto en respuesta al virus, este resultado y las lesiones hepáticas del recién nacido sugieren indirectamente la posibilidad de transmisión vertical (84).

La transferencia de IgG anti-RBD e IgG anti-N fue significativamente menor que para IgG anti-HA, y significativamente menor que la proporción esperada de anticuerpos maternos del cordón.

Un caso poseía IgM detectable en el cordón al antígeno del SARS-CoV-2 así como altos niveles maternos de anti-N IgM e IgM anti-HA con patología placentaria de posible daño a la barrera sincitiotrofoblástica. Sin embargo, esto no es una evidencia concluyente y estos hallazgos probablemente representan una transferencia transplacentaria aberrante de IgM en el contexto de patología placentaria, en lugar de una elevación específica de IgM debido a una infección intrauterina o prueba de un falso positivo (32,85).

La investigación de la transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2, centrándose en la recolección de muestras lo antes posible e idealmente dentro de las primeras 12h después del nacimiento es el objetivo del estudio periCOVID (COVID-19 Clinical Research Coalition, 2021),

creado en el Reino Unido bajo el paraguas de *Public Health England* (85). El objetivo principal del estudio, es evaluar el riesgo de transmisión vertical de COVID-19 e identificar y determinar las rutas, recolectando muestras de la leche materna, placenta y sangre al nacer del cordón umbilical para la RT-PCR y su secuenciación, seguida de muestreo de orina, heces tanto maternas y neonatales, así como muestras de sangre para serología. La toma de muestras de líquido amniótico permitiría proporcionar evidencia de que podría haberse producido una transmisión vertical. Algunos estudios investigaron muestras de placenta positivas para SARS-CoV-2 para documentar la participación viral directa o la transmisión vertical (48).

Es importante investigar si el SARS-CoV-2 llega al feto, permitiéndonos prevenir la infección neonatal, optimizar el manejo del embarazo y, finalmente, comprender mejor la biología del SARS-CoV-2.

## 6. AFECTACIÓN MATERNO-FETAL

Las gestantes con COVID-19, tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave que las mujeres no gestantes, con una mayor tasa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (3).

Casi un tercio de las embarazadas con COVID-19 tuvieron eventos adversos del embarazo como parto prematuro, MVF, RPM, y la inflamación sistémica producida puede conducir a manifestaciones clínicas similares a las de la preeclampsia. La COVID-19 en su forma grave se caracteriza por niveles elevados de IL-6 en la sangre, se correlacionan con insuficiencia respiratoria que ponen al embarazo en riesgo (64).

La cepa original de la COVID-19 se reportó como una enfermedad pulmonar, que puede provocar daños celulares, inflamación y hemorragia. La emergencia de las variantes del SARS-CoV-2, a consecuencia de mutaciones en la proteína S, puede traer diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas y gravedad de las mismas, siendo clasificadas como variantes de preocupación cuando hay evidencia de una mayor transmisibilidad, mayor cantidad de hospitalizaciones, complicaciones o muertes,

reducción significativa en la neutralización por los anticuerpos generados durante una infección anterior o la vacunación, menor efectividad de los tratamientos (especialmente los anticuerpos monoclonales) o las vacunas, o fallas de detección de diagnóstico (76-79).

Hasta marzo de 2022, la OMS clasificó como variantes de preocupación a Alfa B.1.1.7, Beta B.1.351 y Gamma P.1. Actualmente la OMS mantiene como variantes de preocupación a Delta B.1.617.2, y Ómicron B.1.1.529 con sus diferentes linajes (BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5). En octubre de 2021 la variante delta representaba casi el 90 % de todas las secuencias víricas remitidas a *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID), mientras que actualmente la variante dominante en todo el mundo es Ómicron, que representa 98 % de las secuencias víricas remitidas a dicha iniciativa a partir de febrero de 2022 (78). Las numerosas mutaciones de Ómicron en la proteína S, descritas entre 30-50, con 15 a nivel del dominio de unión del receptor, han provocado una razonable preocupación sobre sus efectos en la gestación, especialmente en las gestantes que no ha cumplido esquemas de vacunación de COVID-19, más allá de la ausencia de evidencia de mayor gravedad de la enfermedad, mayor riesgo de resultados perinatales adversos o de transmisión vertical en comparación con la cepa original o con las demás variantes.

Un estudio comparó 870 placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2 (79), divididas en períodos de tiempo: a) previo a la emergencia de las variantes (antes de marzo de 2021), b) la era Alfa/Gamma (marzo 2021-junio 2021), c) la era Delta (junio 2021-diciembre 2021) y, d) la era Ómicron (diciembre 2021-mayo 2022). Se encontró que el hallazgo histopatológico más frecuente fue la vasculopatía decidual seguido por la maduración vellosa retrasada, con hallazgos de MVM en 82 % de los casos de la era Delta, 65 % de los casos en la era Alfa/Gama, 61 % de los casos de la era previa a la emergencia de las variantes, y 55 % de los casos en la era Ómicron. La vasculopatía decidual se encontró en 32 % de los casos de la era Ómicron y 30 % de los casos de la era Delta, asociado a COVID-19 moderado/severo en un 36 %, mientras que en pacientes asintomáticos fue de 29 %. La maduración vellosa

retrasada se encontró en 28 % de los casos de COVID-19 moderado/severo.

Hallazgos de MVM se encontraron en 51 % de las placentas de la era previa a la emergencia de las variantes, 48 % de la era Alfa/Gamma, 53 % de la era Delta y 55 % de la era Ómicron.

La gravedad de la infección varía desde la ausencia de síntomas hasta una enfermedad crítica que puede provocar neumonía y una insuficiencia respiratoria que conlleven a la muerte. Además, el SARS-CoV-2 se disemina a través de la sangre, expresándose en los receptores ECA2 e infectando otros órganos con manifestaciones locales neurológicas, renales, hepáticas, gastrointestinales, tromboembólicas, cardíacas, síntomas endocrinos y dermatológicos. Causan también alteración inmunológica y los casos graves se asocian con una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias (64).

Sin embargo, debemos estar al tanto de otra posible vía hacia la morbilidad perinatal relacionada con la COVID-19. La hipoxia fetal prolongada y grave puede ocurrir en embarazos que se presentan en condiciones críticamente hipoxémicas y que requieren reanimación y ventilación intensivas y prolongadas. Es demasiado pronto para que se hayan descrito casos de este tipo en la literatura porque las lesiones isquémico-hipóxicas pueden tardar de 6 a 8 semanas en desarrollarse, ser vistas con imagenología posnatal y ser susceptibles de tratamiento prenatal.

En algunos estudios, en mujeres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2, se han informado cambios histopatológicos placentarios no patognomónicos como vasculopatía decidual e intervellitis (60,80,86,87).

Estos cambios histopatológicos pueden estar asociados con RCIU, parto prematuro, aborto espontáneo y muerte fetal, generando preocupación en los médicos tratantes sobre los resultados adversos del embarazo relacionados con la COVID-19 (60,80,86,88).

Los estudios que investigan la relación entre la COVID-19 y la pérdida del embarazo presentan hallazgos controvertidos. Si bien algunos estudios sugirieron un mayor riesgo de muerte fetal entre los pacientes con COVID-19 (89,90), otros no han

mostrado ningún aumento de abortos espontáneos y mortinatos durante la pandemia (91,92).

Un estudio sugiere que el cerebro fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo podría ser más vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2 (52,93). Además, la publicación de un caso ha notificado de complicaciones neurológicas transitorias en recién nacidos de madres infectadas (64).

Los organoides del cerebro humano son un modelo de sistemas fiables para estudiar los mecanismos de infección, los tipos de células diana y los efectos neurotóxicos del SARS-CoV-2 (93-97). Los estudios emergentes, utilizando el análisis del transcriptoma unicelular de placenta, embriones y organoides cerebrales sugieren que los órganos fetales, como el corazón, el hígado y los pulmones también podrían ser vulnerables a la COVID-19 (30,92-97).

Los organoides de las neuronas, en los astrocitos y en el plexo coroideo son un blanco del SARS-CoV-2 causando una infección productiva. Esta provoca cambios metabólicos de las neuronas infectadas y vecinas con anomalías en la proteína tau que induce muerte celular, además de daños en los organoides, astrocitos y en el plexo coroideo cerebral provocando deficiencia de la función celular y la barrera hematoencefálica (93,95-97).

Es poco entendido si el cerebro fetal expresa componentes celulares que interactúan con la espiga (proteína S) de los coronavirus, que facilita la fusión del virus con la membrana de la célula huésped. A su vez, los organoides cerebrales expresan niveles extremadamente bajos de ECA2, lo que deja abierta la pregunta de cómo el SARS-CoV-2 invade las neuronas y pudiera afectar el desarrollo neurológico fetal (93). Sin embargo, la expresión cerebral fetal de receptores de proteína S conocidos como: ECA2, TMPRSS2, FURIN y otros nuevos como ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1 sugieren una vía para que se vea afectado el cerebro fetal por el SARS-CoV-2 (52).

El citoesqueleto es una red intrincada de proteínas en las células eucariotas, que permite que las células realicen múltiples funciones de manera unida, como conectarse al entorno externo, coordinando las fuerzas para moverse y cambiar de forma, transportando vesículas a través del citoplasma y organizando espacialmente el

contenido. Existen tres tipos principales de componentes del citoesqueleto que incluyen filamentos de actina (AF), microtúbulos (MT) y filamentos intermedios (IF). Existe una teoría de cómo la red del citoesqueleto del huésped regula la infección por SARS-CoV-2, lo que ayudará a inspirar nuevas estrategias para controlar la infección y aliviar el daño patológico relacionado con este virus (82). Teniendo en cuenta que los trastornos del neurodesarrollo y el daño del tracto respiratorio causado por los SARS-CoV-2 son dependientes del MT, es de gran interés estudiar por qué y cómo los coronavirus alteran la homeostasis de los MT en las células infectadas (93-99).

Estudios publicados (98,99), identificaron la NRP1 como un mediador celular adicional que puede facilitar la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped. Los hallazgos de estos estudios indican que, además del papel de la ECA2 al mediar la entrada celular de SARS-CoV-2, NRP1 puede actuar como un mediador de la célula huésped que puede aumentar la infectividad y, por lo tanto, puede contribuir al tropismo de tejido u órgano del SARS-CoV-2. El NRP1 tiene una expresión más amplia en el epitelio olfatorio y el cerebro humano. Estudios en animales han demostrado la presencia e importancia en la expresión de NRP1, su relación con una adecuada morfogénesis el eje hipotálamo-hipofisario y la prevención del RCIU (100).

Alternativamente, la infección por SARS-CoV-2 podría causar hipercoagulabilidad en el tejido placentario como se ha demostrado en otros órganos. Independientemente del mecanismo, estos cambios placentarios podrían tener efectos nocivos tanto en la madre como en el feto.

### **Afectación neurológica fetal**

En modelos de animales, las alteraciones endoteliales y trombóticas en la placenta se asocian con MVF y la consiguiente inflamación neural. Por lo tanto, los niños nacidos de mujeres infectadas con SARS-CoV-2 podrían tener inflamación neurológica similar antes del nacimiento (101).

Por consiguiente, incluso en ausencia de la transmisión vertical e infección viral fetal o síntomas maternos graves, la infección materna

puede causar otros efectos dañinos en el RN, como está reportado con la infección por VIH (102), al presentar marcadores de inflamación elevados atribuidos a la inflamación materna y la viremia, muy semejante a lo ocurrido con el SARS-CoV-2. En respuesta a la infección durante el embarazo, la activación inmune materna (MIA) y la inflamación, la infección placentaria puede desencadenar una respuesta inflamatoria fetal, lo que da lugar a daños multiorgánicos y predisposición a consecuencias negativas (103, 104), con un espectro de resultados adversos para el desarrollo a corto y largo plazo en los infantes (105,106).

Como hemos comentado anteriormente, el SARS-CoV-2 por diferentes vías de receptores a nivel del sistema nervioso central fetal y la inflamación materna asociada (independientemente de demostrarse la transmisión vertical) pudiera aumentar el riesgo de enfermedades neurológicas y psiquiátricas en los niños nacidos de madres positivas, asintomáticas o no, para COVID-19.

La MIA está asociada a alteraciones en la señalización de neurotrofinas, activación de la microglía y potenciación del daño celular que conduce a un desarrollo cerebral anormal (106), trastornos del estado de ánimo, como depresión y trastorno afectivo bipolar (107), aumenta la susceptibilidad de los individuos a la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales que pueden desencadenar neuro o psicopatología más adelante en la vida, trastorno del espectro autista y esquizofrenia (108).

El encierro también ha causado una angustia psicológica significativa en los hogares, dificultades económicas, pérdida de contacto con amigos y familiares, menor sentido de comunidad en el vecindario y aumento del conflicto con los miembros del hogar. Se cree que el efecto del estrés materno está mediado, al menos en parte, por una mayor exposición prenatal a glucocorticoides, que altera la estructura y función del cerebro fetal, mayor probabilidad de que una persona tome medicamentos para el trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) (109).

Tanto en roedores como en primates no humanos, exponer a las gestantes a factores

estresantes o imitar el efecto de un factor estresante mediante la inyección de dexametasona, conduce a una disminución del volumen total del hipocampo. Se cree que el hipocampo está involucrado en la memoria y el aprendizaje, y la disminución del volumen es un factor de riesgo importante para la psicopatología (109).

### **Relación con exposición prenatal a glucocorticoides**

Al examinar los datos, existen numerosos estudios que demuestran el beneficio neonatal del uso de corticosteroides. El Instituto de Salud americano, recomienda el uso de dexametasona en mujeres embarazadas con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario, dado el beneficio potencial de la disminución de la mortalidad materna y el bajo riesgo de efectos adversos fetales con este curso breve de tratamiento. Estas dosis son generalmente elevadas (110,111).

Se ha planteado que la sobreexposición a los glucocorticoides puede afectar negativamente a los mecanismos de angiogénesis placentaria, al regular los factores proangiogénicos y sus receptores a través de la vía Akt / mTOR. La administración de dexametasona, provoca la disminución de la expresión de VEGF, PIGF durante el embarazo (112). La exposición a glucocorticoides en la placentación temprana podría contribuir a preeclampsia en roedores gestantes, con los mecanismos que implican la inhibición de la proliferación, migración, invasión y transición epitelio-mesenquimal del trofoblasto por parte de los glucocorticoides (113). Estudios en animales han demostrado que la administración prenatal de dosis altas de dexametasona es teratogénica para los fetos, que incluyen paladar hendido, función renal y tiroidea alterada, bajo peso al nacer, intolerancia a la glucosa, ansiedad y efectos negativos en el desarrollo del cerebro (114).

Algunos estudios que evaluaron los resultados a corto plazo en recién nacidos tratados prenatalmente, no demostraron efectos significativos sobre el peso al nacer, la longitud al nacer o la circunferencia de la cabeza (115). Los fetos con RCIU observados en embarazos tratados con dexametasona pueden ser el resultado

de una expresión alterada del factor angiogénico de la placenta mediada por la señalización alterada de la vía mTOR (113).

Una de las complicaciones de la COVID-19 son el parto prematuro y el RCIU. La dexametasona previene la peroxidación de lípidos y reduce la lesión mitocondrial, por lo que se sugiere efectos neuroprotectores en el cerebro de rata fetal en la lesión por isquemia-reperusión (I / R) intrauterina (115,116). El tratamiento con dexametasona en el primer trimestre no pareció producir una alteración de la actividad cerebral relacionada con la memoria de trabajo en la edad adulta (116).

Aunque la evidencia acumulada ha sugerido que el tratamiento con esteroides prenatales puede afectar negativamente las funciones metabólicas, cognitivas y conductuales, sin embargo, se necesitan estudios de seguimiento prospectivos a largo plazo más amplios y controlados para

dilucidar esta hipótesis, en base a una necesidad de un tratamiento que hasta ahora ha sido efectivo para la buena evolución materna y fetal de las gestantes con la COVID-19 (111-116).

**Correlación histopatología placentaria con afectación materno fetal**

Es pertinente sintetizar la revisión de la literatura en relación con la COVID-19 y la placenta, incluyendo lo reportado en Venezuela al respecto (68,117,118), tomando en cuenta las revisiones más recientes que combinen hallazgos histopatológicos con afectación materno fetal y su impacto en los resultados perinatales (119-124), para efectos de la práctica clínica diaria de los equipos de salud perinatal, en relación a los hallazgos histopatológicos y la afectación materno fetal (Figura 1). La inclusión de análisis por inmunohistoquímica con anticuerpos anti-

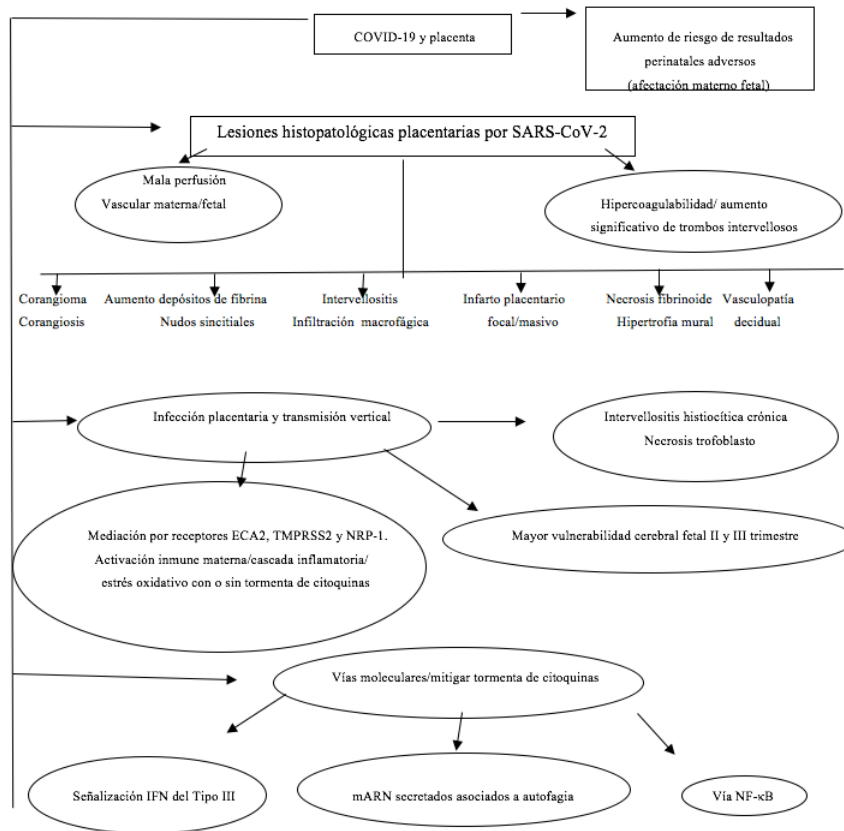


Figura 1. Síntesis de hallazgos histopatológicos y la afectación materno fetal con respecto a la COVID-19 y la placenta.

CD3, anti-CD8, anti-CD20, anti-CD68 y CD15, complementan los hallazgos asociados de MVM, MVF, cambios inflamatorios y trombosis en COVID-19 (124). Siendo el CD15 utilizado como marcador de MVF (124) (Figuras 2 a 4). En un metanálisis que incluyó 56 estudios sobre los hallazgos de la histopatología placentaria asociada a infección por SARS-CoV-2 (5), el aumento de depósitos de fibrina perivellosoitaria se observó en 32,7 %, la MVM se reportó en

un 30,7 %, la MVF en 27,08 %, los cambios inflamatorios agudos en 22,68 %, los cambios inflamatorios crónicos en 25,65 %, con trombosis intervellosoitaria en 14,9 %. Otros hallazgos histológicos placentarios, incluyendo membrana basal con adherencia de fibras miometriales, acretismo microscópico, edema vellositario, aumento de hematíes circulantes nucleados, o membranas con hemorragia, se reportaron en un 37,5 %. Solo 17,5 % tenían hallazgos histológicos normales.

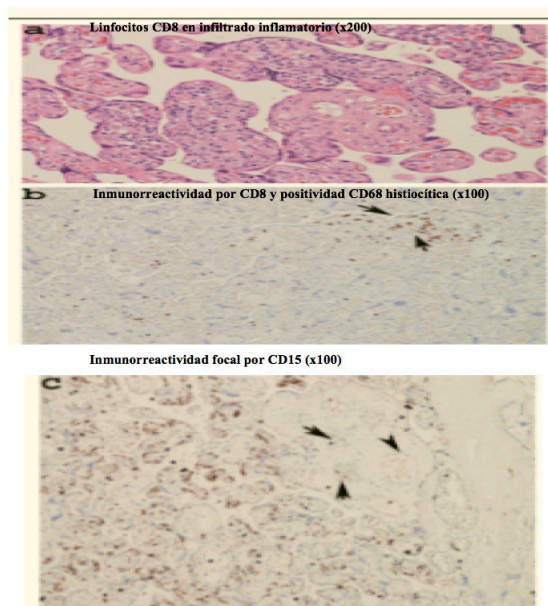


Figura 2. Hallazgos histopatológicos de vellositis crónica en gestante con neumonía por COVID-19 a la edad gestacional de 33 semanas, con conducta expectante respecto a la gestación y resolución obstétrica al término con RT-PCR negativa tanto materna como del recién nacido, sin evidencia de alteración del bienestar fetal/neonatal. A. Tinción con hematoxilina y eosina, positivo para CD8, con hallazgos de linfocitos citotóxicos CD8 en el infiltrado inflamatorio (x 200). B. Misma paciente con microscopía x 100, las flechas indican inmunorreactividad por CD8 y positividad para CD68 en el componente histiocítico. C. Inmunorreactividad focal de CD15 indicada por las flechas (menor al 50 %) (x 100). Imagen perteneciente a Giordano y col. (124). Autorización de uso por una *Creative Commons Attribution 4.0 International License*. Licencia disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

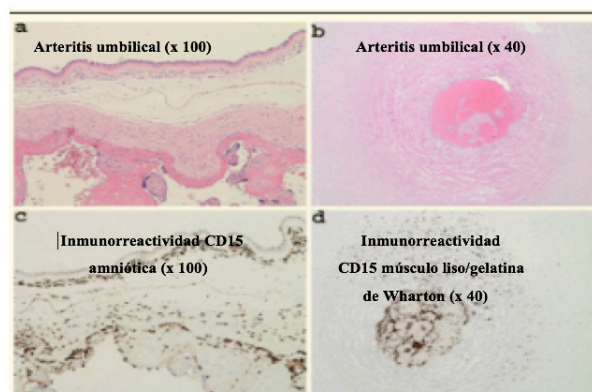


Figura 3. Hallazgos histopatológicos de corioamnionitis con acúmulos de neutrófilos en tejido conectivo del epitelio amniótico. Gestante con COVID-19 con clínica de enfermedad tipo influenza sin compromiso pulmonar a la edad gestacional de 32 semanas, con conducta expectante respecto a la gestación, y resolución obstétrica al término con RT-PCR negativa tanto materna como del recién nacido, sin evidencia de alteración del bienestar fetal/neonatal. A. Arteritis umbilical en tinción de hematoxilina y eosina (x 200). B. Tinción de hematoxilina y eosina (x 40). C. Análisis inmunohistoquímico evidenciando positividad por CD15 en la membrana amniótica (x 100). D. Análisis inmunohistoquímico evidenciando positividad por CD15 en el músculo liso de una arteria umbilical y en la gelatina de Wharton (x 40). Imagen perteneciente a Giordano y col. (124). Autorización de uso por una *Creative Commons Attribution 4.0 International License*. Licencia disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



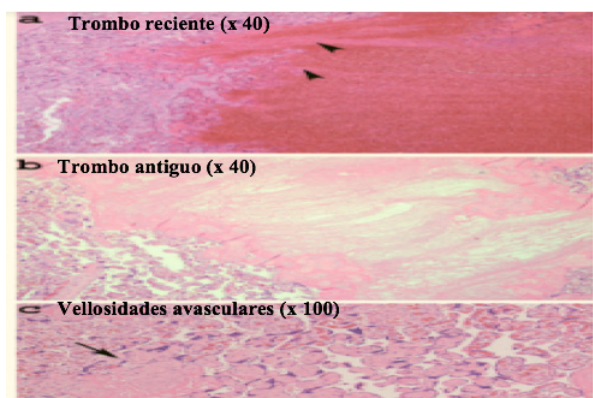


Figura 4. Hallazgos histopatológicos de trombosis y mala perfusión vascular materna/fetal en gestante con clínica de enfermedad tipo influenza sin compromiso pulmonar a la edad gestacional de 25 semanas, con conducta expectante respecto a la gestación, y resolución obstétrica al término con RT-PCR negativa tanto materna como del recién nacido, sin evidencia de alteración del bienestar fetal/neonatal. A. Tinción de hematoxilina y eosina evidenciándose trombo reciente con capas alternadas de glóbulos rojos y fibrina, las flechas indican las capas de fibrina, nótese la ausencia de vellosidades coriónicas, que se encuentran desplazadas hacia la periferia (x 40) y fibrina. B. Tinción de hematoxilina y eosina con trombo antiguo con infiltrado uniforme granular eosinofílico (x 40). C. Vellosidades avasculares con estroma eosinofílico paucicelular, las flechas indican las vellosidades avasculares (x 100). Imagen perteneciente a Giordano y col. (124). Autorización de uso por una *Creative Commons Attribution 4.0 International License*. Licencia disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## CONCLUSIONES

Asumimos los siguientes mensajes de la placenta humana: 1.- La entrada del SARS-CoV-2 puede ser bloqueado físicamente con todos los mecanismos de barrera de defensa. 2.- Se han reportado principalmente las siguientes lesiones histopatológicas debido al virus SARS-CoV-2: aumento de depósitos de fibrina y nudos sinciciales, corangioma, infarto placentario focal o masivo, infiltración de macrófagos, corangiosis, intervillositis, edema vellosa focal, vasculopatía decidual, necrosis fibrinoide e hipertrofia mural, y un aumento significativo de los trombos intervillosos. El hallazgo más significativo es la MVM. La intervillositis histiocítica crónica y

necrosis del trofoblasto es un factor de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, así como de transmisión vertical viral, y puede infringir la barrera materno-fetal. 3.- El SARS-CoV-2 puede combatirse activamente mediante tres vías moleculares (la señalización del IFN de tipo III, los mRNA secretados que desencadenan la autofagia y la vía NF- $\kappa$ B). 4.- Si está infectada, se podría emplear la inmunomodulación, que puede mitigar la respuesta inmune violenta, posiblemente suavizar la tormenta de citoquinas estrechamente asociada con la progresión de la COVID-19, minimizando potencialmente los daños en los tejidos y probablemente reduciendo la transmisión del SARS-CoV-2. 5.- La infección por SARS-CoV-2 podría causar hipercoagulabilidad en el tejido placentario, podría tener efectos nocivos tanto en la madre como en el feto. 6.- Además del riesgo potencial de transmisión vertical, el SARS-CoV-2 puede conducir indirectamente a resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y a largo plazo a través de la MIA. 7.- Los informes de casos indican que puede ocurrir una infección placentaria y neonatal, y la infección materna (sintomática o asintomática) en cualquier trimestre está asociada con cambios placentarios. 8.- el SARS-CoV-2 infecta a las células huésped diana, uniéndose a la ECA2, incluyendo al tejido placentario. La NRP1 como un mediador celular adicional puede facilitar la entrada del SARS-CoV-2. 9.- El cerebro fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo podría ser más vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2. 10.- Los organoides de las neuronas son un blanco del SARS-CoV-2.

## REFERENCIAS

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-ncov and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544.
2. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Ginebra, Suiza: OMS [Internet]; 2022 [citado 11 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, et al. The association between pregnancy and COVID-19:

- A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;56(1):188-195.
4. Malik Y. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* 2020;42(1):3-11.
  5. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100468
  6. Morotti D, Cadamuro M, Rigoli E, Sonzogno A, Gianatti A, Cristina Parolin C, 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.* 2021;10(4):479.
  7. Argueta L, Lacko L, Bram Y, Tada T, Carrau L, Zhang T, et al. SARS-CoV-2 Infects Syncytiotrophoblast and Activates Inflammatory Responses in the Placenta. *BioRxiv.* 2021;446676.
  8. Lu-Culligan A, Chavan A, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine E, Milano K, et al. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. *Med (N Y).* 2021;2(5):591-610.e10.
  9. Demir R, Kosanke G, Kohnen G, Kertschanska S, Kaufman P. Classification of human placental stem villi. Review of structural and functional aspects. *Microsc Res Tech.* 1997;38(1-2):29-41.
  10. Cross J, Nakano H, Natale D, Simmons D, Watson E. Branching morphogenesis during development of placental villi. *Differentiation.* 2006;74(7):393-401.
  11. Burton G, Watson A. The structure of the human placenta: Implications for initiating and defending against virus infections. *Rev Med Virol.* 1997;7(4):219-228.
  12. Montoya J, Remington J. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554-566.
  13. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro G, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: A brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res.* 2020;21(1):224.
  14. Mahyuddin AP, Kanneganti A, Wong J, Dimri P, Su L, Biswas A, Illanes S, et al. Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1655-1670.
  15. Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111. e1-111.e14
  16. Dashraath P, Wong J, Lim M, Lim L, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-531.
  17. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e34.
  18. Gajbhiye R, Modi D, Mahale S. Pregnancy outcomes, newborn complications and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: A systematic review of 441 cases. *medRxiv.* doi: 10.1101/2020.04.11.20062356. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20062356v2>.
  19. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):823-829.
  20. Robbins J, Bakardjiev A. Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(1):36-43.
  21. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Piano E, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: The key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(6):414-416.
  22. Burton G, Fowden A. The placenta: A multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140066.
  23. Knofler M, Pollheimer J. Human placental trophoblast invasion and differentiation: A particular focus on Wnt signaling. *Front Genet.* 2013;4(1):190.
  24. Pereira L. Congenital viral infection: Traversing the uterine-placental interface. *Annu Rev Virol.* 2018;5(1):273-299.
  25. Blumberg D, Underwood M, Hedriana H, Lakshminrusimha S. Vertical transmission of SARS-CoV-2: What is the optimal definition? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):769-772.
  26. Algarroba G, Rekawek P, Vahanian S, Khullar P, Palaia T, Peltier M, et al. Visualization of SARS-CoV-2 virus invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275-278.
  27. Zainol Z, Othman S, Samat A, Ali U, Wong K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):13-21.
  28. Wang Q, Du Q, Guo B, Mu D, Lu X, Ma Q, et al. A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assays *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00375-20.
  29. Khong T, Mooney E, Ariel I, Balmus N, Boyd T, Brundler M, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):698-713.
  30. Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, Colaco S, Mishra A, Chhabria K, et al. Single-Cell RNA-seq Identifies Cell Subsets in Human Placenta That Highly Expresses

- Factors Driving Pathogenesis of SARS-CoV-2. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:783.
31. Patel V, Zhong J, Grant M, Oudit G. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313-1326.
  32. Edlow A, Li J, Collier AR, Atyeo C, James K, Boatman A, et al Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2030455.
  33. Bloise E, Zhang J, Nakpu J, Hamada H, Dunk C, Li S, et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):298.e1-298.e8.
  34. Wen Z, Zhang Y, Lin Z, Shi K, Jiu Y. Cytoskeleton-a crucial key in host cell for coronavirus infection. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(12):968-879.
  35. Montalbetti N, Li Q, Timpanaro G, González-Perrett S, Dai X, Chen XZ, et al. Cytoskeletal regulation of calcium-permeable cation channels in the human syncytiotrophoblast: Role of gelsolin. *J Physiol.* 2005;566(Pt 2):309-325.
  36. Cortese M, Goellner S, Acosta E, Neufeldt C, Oleksiuk O, Lampe M, et al. Ultrastructural Characterization of Zika Virus Replication Factories. *Cell Rep.* 2017;18(9):2113-2123.
  37. Mayi B, Leibowitz J, Woods A, Ammon K, Liu A, Raja A. The role of Neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(1):e1009153.
  38. Davies J, Randeve HS, Chatha K, Hall M, Spandidos D, Karteris E, et al. Neuropilin1 as a new potential SARS-CoV2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol Med Rep.* 2020;22(5):4221-4226.
  39. Maulik D, De A, Ragolia L, Evans J, Grigoryev D, Lankachandra K, et al. Down-regulation of placental neuropilin-1 in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):279.e1-279.e9.
  40. Iqbal A, Burrin C, Aydin E, Beardsall K, Wong H, Austin T. Generation COVID-19 - Should the foetus be worried? *Acta Paediatr.* 2021;110(3):759-764.
  41. Turco M, Gardner L, Kay R, Hamilton R, Prater M, Hollinshead M, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature.* 2018;564(7735):263-267.
  42. Schwartz D, Graham A. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses.* 2020;12(2):194.
  43. Poblete C, Bancalari A. Transmisión vertical de COVID-19. ¿Qué dice la evidencia? *Andes Pediatr.* 2021;92(5):790-798.
  44. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim J. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2017;124(1):44-53.
  45. Maltepe E, Fisher S. Placenta: The forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2015;31(1):523-552.
  46. Pringle K, Tadros M, Callister R, Lumbers E. The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: Roles in trophoblast invasion and angiogenesis? *Placenta.* 2011;32(12):956-962.
  47. Michel AS, De Logiviere V, Schnuriger A, Lefebvre M, Maisonneuve E, Kayem G. Description of a late miscarriage case at 16 Weeks of Gestation associated with a SARS-CoV-2 infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(3):102064.
  48. Shanes E, Mithal L, Otero S, Azad H, Miller E, Goldstein J. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(1):23-32.
  49. Vaz-Silva J, Carneiro M, Ferreira M, Pinheiro S, Silva D, Silva-Filho A, et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod Sci.* 2009;16(3):247-256.
  50. Van Mourik M, Macklon N, Heijnen C. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *J Leukoc Biol.* 2009;85(1):4-19.
  51. Contro E, De Souza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: A systematic review. *Placenta.* 2010;31(12):1106-1110. Doi
  52. Varma P, Lybrand Z, Antopia M, Hsieh J. Novel Targets of SARS-CoV-2 Spike Protein in Human Fetal Brain Development Suggest Early Pregnancy Vulnerability. *Front Neurosci.* 2021;14(1):614680.
  53. Zhao Yin, Huang B, Hui M, Shang Y, Nie X, Zou L. Follow-up Study on the Outcomes of Recovered Pregnant Women with a History of COVID-19 in the First and Second Trimesters: A Case Series from China. *Matern Fetal Med.* 2021;3(1):24-32.
  54. Abbas A, Ahmed L, Salem A, Elsammam S, Refai A, Fathy S, et al. COVID-19 and hydatidiform mole. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5):e13310.
  55. Werner S, Katz A. Change in ectopic pregnancy presentations during the COVID-19 pandemic. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e13925.
  56. Casadio P, Youssef A, Arena A, Gamal N, Pilu G, Seracchioli R. Increased rate of ruptured ectopic pregnancy in COVID-19 pandemic: Analysis from

- the North of Italy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):289.
57. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon, R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259(1):95-99.
  58. Barg M, Rotem R, Mor P, Rottenstreich M, Khatib F, Grisaru-Granovsky S, et al. Delayed presentation of ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic: A retrospective study of a collateral effect. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;153(3):457-461.
  59. Ng W, Wong S, Lam A, Mak Y, Yao H, Lee K, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: A pathophysiological evaluation. *Pathology.* 2006;38(3):210-218.
  60. Tay M, Poh C, Rénia L, MacAry P, Ng L. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-374.
  61. Cheng SB, Nakashima A, Huber W, Davis S, Banerjee S, Huang Z, et al. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors. *Cell Death Dis.* 2019;10(12):927.
  62. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020;99(1):45-49.
  63. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jatton K, Dubruc E, et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.* 2020;323(21):2198-2200.
  64. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4947-4953.
  65. Yudin M, Steele D, Sgro M, Read S, Kopplin P, Gough K. Severe acute respiratory syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):124-127.
  66. Smithgall M, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: Histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology.* 2020;77(6):994-999.
  67. Schwartz DA, Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. 2020;12(11):1308.
  68. Marín R, Pujol F, Rojas D, Sobrevia L. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress in early-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022;1868(3):166321.
  69. Poisson T, Pierone Jr G. Placental pathology and fetal demise at 35 weeks of gestation in a woman with SARS-CoV-2 infection: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2021;30(1):e00289.
  70. Debelenko L, Katsyiv I, Chong A, Peruyero L, Szabolcs M, Uhlemann AC. Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Hum Pathol.* 2021;109(1):69-79.
  71. He M, Skaria P, Kreutz K, Chen L, Hagemann I, Carter E, et al. Histopathology of Third Trimester Placenta from SARS-CoV-2-Positive Women. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022;41(3):403-412.
  72. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic J. Inflammation in pregnancy: Its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S194-202.
  73. Walker K, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau J, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis. *BJOG.* 2020;127(11):1324-1336.
  74. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020;128:104447.
  75. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572.
  76. Onyinyechi J, Onyeaka H, Ekwebelem O, Darlington N. SARS-CoV-2 variants and pregnant Women: A cause for Concern? *Vaccine X.* 2022;11(1):100185.
  77. Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades. Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
  78. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://public4.pagefreezer.com/browse/CDC%20Covid%20Pages/15-07-2022T12:20/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html>.
  79. Organización Mundial de la Salud. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2. Ginebra, Suiza: OMS [Internet]; 2022 [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.

80. Shanes E, Miller E, Otero S, Ebbott R, Aggarwal R, Willnow A, et al. Placental Pathology After SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Variant of Concern, Alpha / Gamma, Delta, or Omicron Eras. *Int J Surg Pathol.* 2022;10668969221102534.
81. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil, D. Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: clinical features in a consecutive series of 69 cases. *Placenta.* 2011;32(2):140-145.
82. Schwartz D, Thomas K. Characterizing COVID-19 maternal-fetal transmission and placental infection using comprehensive molecular pathology. *EBioMedicine.* 2020;60(1):102983.
83. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846-1848.
84. Samara A, Herlenius E. Is There an Effect of Fetal Mesenchymal Stem Cells in the Mother-Fetus Dyad in COVID-19 Pregnancies and Vertical Transmission? *Front Physiol.* 2021;11(1):624625.
85. Moore K, Suthar M. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538(1):180-186.
86. Auriti C, De Rose D, Tzialla C, Caforio L, Ciccina M, Manzoni P, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19): Are hypotheses more than evidences? *Am J Perinatol.* 2020;37(Suppl 2):S31-S38.
87. Bos M, Harris-Mostert E, Van der Meeren L, Baelde J, Williams D, Nikkels P, et al. Clinical outcomes in chronic intervillitis of unknown etiology. *Placenta.* 2020;91(1):19-23.
88. Khalil P, Von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, et al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. *JAMA.* 2020;324(7):705-706.
89. Ashish KC, Gurung R, Kinney M, Sunny A, Moinuddin M, Basnet O, et al. Effect of the COVID-19 pandemic response on intrapartum care, stillbirth, and neonatal mortality outcomes in Nepal: A prospective observational study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(1):e1273-81.
90. Cosma S, Carosso A, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: A case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):391.e1-391.e7.
91. Stowe J, Smith H, Thurland K, Ramsay M, Andrews N, Ladhani S. Stillbirths during the COVID-19 pandemic in England, April-June 2020. *JAMA.* 2021;325(1):86-87.
92. Ramani A, Müller L, Ostermann P, Gabriel E, Abida-Islam P, Müller-Schiffmann A, et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* 2020;39(20):e106230.
93. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230295.
94. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado A, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135.
95. Jacob F, Pather S, Huang W, Zhang F, Wong S, Zhou H, et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells and Brain Organoids Reveal SARS-CoV-2 Neurotropism Predominates in Choroid Plexus Epithelium. *Cell Stem Cell.* 2020;27(6):937-50.e9.
96. Pellegrini L, Albecka A, Mallery D, Kellner M, Paul D, Carter A, et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell.* 2020;27(6):951-961.e5.
97. Daly J, Simonetti B, Klein K, Chen K, Williamson M, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865.
98. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro L, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):856-860.
99. Feng S, Xing C, Shen T, Qiao Y, Wang R, Chen J, et al. Abnormal paraventricular nucleus of hypothalamus and growth retardation associated with loss on nuclear receptor gene COUP-TFII. *Sci Rep.* 2017;7(1):5282. doi: 10.1038/s41598-017-05682-6. Erratum en: *Sci Rep.* 2018;8(1):7629.
100. Eloundou S, Lee JY, Wu D, Lei J, Feller M, Ozen M, et al. Placental malperfusion in response to intrauterine inflammation and its connection to fetal sequelae. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214951.
101. Evans C, Jones C, Prendergast A. HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):e92-e107.
102. Cardenas I, Means RE, Aldo P, Koga K, Lang S, Booth C, et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor *J Immunol.* 2010;185(2):1248-1257.
103. Gantert M, Been J, Gavilanes A, Garnier Y, Zimmermann L, Kramer B. Chorioamnionitis: A multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol.* 2010;30(Suppl):S21-S30.
104. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine infection, and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500-1507.

105. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed N, Weinberger D, Bernier R, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):549-562.
106. Simanek A, Meier H. Association between prenatal exposure to maternal infection and offspring mood disorders: A review of the literature. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2015;45(11):325-364.
107. Estes M, McAllister A. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science.* 2016;353(6301):772-777.
108. Patterson P. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res.* 2009;204(2):313-321.
109. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):195-203.
110. Alexander N, Rosenlocher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3538-3544.
111. Ozmen A, Unek G, Kipmen-Korgun D, Cetinkaya B, Avcil Z, Korgun ET. Glucocorticoid exposure altered angiogenic factor expression via Akt/mTOR pathway in rat placenta. *Ann Anat.* 2015;198:34-40.
112. Zhang D, Liu H, Zeng J, Miao X, Huang W, Chen H, et al. Glucocorticoid exposure in early placentation induces preeclampsia in rats via interfering trophoblast development. *Gen Comp Endocrinol.* 2016;225(1):61-70.
113. Sloboda D, Challis J, Moss T, Newnham J. Synthetic glucocorticoids: antenatal administration and long-term implications. *Curr Pharm Des.* 2005;11(11):1459-1472.
114. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3872-3880.
115. Hasturk AE, Harman F, Arca T, Sargon M, Kilinc K, Kaptanoglu E. Neuroprotective effect of magnesium sulfate and dexamethasone on intrauterine ischemia in the fetal rat brain: ultrastructural evaluation. *Turk Neurosurg.* 2013;23(5):666-671.
116. Van't Westeinde A, Zimmermann M, Messina V, Karlsson L, Padilla N, Lajic S. First Trimester DEX Treatment Is Not Associated with Altered Brain Activity During Working Memory Performance in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):e4074-82.
117. Pujol F, Marín R, Cabrera C. COVID-19, placenta y transmisión vertical. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(2):436-442.
118. Castejon O, Canache L, Veroes J, Guerra A, Urdaneta J. Fetal death by coronavirus: A placental study. *Electron J Biomed.* 2020;1(1):12-19.
119. Ville Y. The placenta in COVID-19 infection in pregnancy. *BJOG.* 2022;129(8):1375.
120. Zhaigam M, Gisselsson D, Sand A, Wikström AK, Von Wowern E, Schwartz D, et al. *BJOG.* 2022;129(8):1361-1374.
121. Motwani R, Deshmukh V, Kumar A, Kumari C, Raza K, Khrisna H. Pathological involvement of placenta in COVID-19: A systematic review. *Infez Med.* 2022;30(2):157-167.
122. Wiwanitkit V. COVID-19, Villitis and Placenta in Pregnancy. *Turk Patoloji Derg.* 2022;38(2):167.
123. Jamieson D, Rasmussen S. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-186.
124. Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):88.