

Universidad Regional del Sureste



Factores Relacionados con la Interacción del SARS-CoV-2 y la Infección Placentaria

García Montalvo Iván Antonio, Matías Pérez Diana

Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Regional del Sureste, Oaxaca, México

email: ivan.garcia@catedraticos.urse.edu.mx

RESUMEN

A fines de 2019 comenzó la pandemia por COVID-19, que ha provocado una crisis de salud pública global, y hasta la fecha no existe un tratamiento específico para el SARS-CoV-2, el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión general de los factores relacionados con la interacción del SARS-CoV-2 y la infección placentaria, a través de bases de datos

como PubMed, Dialnet, Scielo, Scopus, Web of Science y Redalyc.

Las infecciones virales predisponen a las mujeres embarazadas a una mayor tasa de complicaciones del embarazo (nacimientos prematuros, abortos espontáneos y mortinatos), siendo los macrófagos placentarios una población heterogénea de células inmunes presentes durante el embarazo, esenciales para el mantenimiento homeostático del ambiente

placentario y la defensa del huésped frente a infecciones, los mecanismos inmunomoduladores empleados por la placenta pueden disminuir la respuesta inmune, asociada con pacientes con COVID-19 gravemente enfermos, posiblemente minimizando el daño celular y tisular, potencializando la reducción de la transmisión de SARS-CoV-2. En conclusión, falta mucho más por conocer el daño que pueda generar SARS-CoV-2 ya que aún no existe un mecanismo o un impacto estadísticamente significativo con respecto al daño causado en la placenta o en el feto por infección vertical.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Infección placentaria; Embarazo; COVID-19

ABSTRACT

At the end of 2019, the COVID-19 pandemic began, which has caused a global public health crisis, and nowadays there is no specific treatment for SARS-CoV-2, the objective of this work was to

carry out a general review of the factors related to the interaction of the SARS-CoV-2 and placental infection, through databases such as PubMed, Dialnet, Scielo, Scopus, Web of Science and Redalyc. Viral infections predispose pregnant women to a higher rate of pregnancy complications (premature births, miscarriages and stillbirths), with placental macrophages being a heterogeneous population of immune cells present during pregnancy, essential for the homeostatic maintenance of the placental environment and the defense of the host against infections, the immunomodulatory mechanisms used by the placenta can decrease the immune response, associated with severely ill COVID-19 patients, possibly minimizing cellular and tissue damage, potentiating the reduction of the transmission of the SARS-CoV-2. In conclusion, there is much more to know about the damage that SARS-CoV-2 can

cause, since there is still no mechanism or a statistically significant impact regarding the damage caused to the placenta or the fetus by vertical infection.

Keywords: SARS-CoV-2; Placental infection; Pregnancy; COVID-19

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un virus de RNA monocatenario positivo con envoltura responsable de la actual pandemia de infecciones respiratorias graves en todo el mundo denominada COVID-19. El SARS-CoV-2, codifica proteínas no estructurales además de proteínas estructurales tales como: proteínas de membrana (M), envoltura (E), nucleocápside (N) y espiga (S). La proteína S es una proteína glicosilada que forma puntas homotriméricas en la superficie de la partícula viral, formada por dos subunidades: S1 y S2 (Wrapp, 2020). La proteína M es responsable de su forma, la proteína E es responsable de la

liberación de las partículas virales de las células huésped, ambas llevan a cabo el ensamblaje del virus y la formación de las envolturas virales maduras (Bosch, 2008).

La proteína N se encuentra en el núcleo interactuando con el RNA viral y dando forma a la nucleocápside, siendo necesaria para el empaquetamiento del RNA viral durante su ensamblaje (Coutard, 2020). El SARS-CoV-2 utiliza la proteína S para infectar las células epiteliales del pulmón y el intestino a través de una proteína receptora de membrana, denominada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Zou, 2020; Gao, 2020; Shanmugaraj, 2020). El SARS-CoV-2 posee una hemaglutinina-esterasa (HE), una proteína de superficie del coronavirus, HE se une a los residuos de ácido siálico en la membrana plasmática de la célula huésped y la esterasa hidroliza los grupos acetilo. Las características de HE podrían mejorar la entrada en las células huésped y

la patogénesis de los coronavirus. Para que el virus entre en las células hospedadoras, se requiere que el dominio de unión al receptor (RBD) de la subunidad S1 de la proteína S actúe como mediador para unir el virus con los receptores celulares, mientras que la subunidad S2 es el mediador de los eventos de fusión entre la membrana viral y celular. La proteína del receptor ACE2 se encuentra en las células epiteliales del íleon, el miocardio, el esófago, los túbulos proximales del riñón y las células uroteliales de la vejiga, todos ellos órganos con alto riesgo de infección. El objetivo del presente trabajo fue el de realizar una revisión general de los factores relacionados con la interacción del virus SARS-CoV-2 y la infección placentaria a través de bases de datos como PubMed, Dialnet, Scielo, Scopus, Web of Science y Redalyc.

La seguridad del embarazo y del feto en presencia de SARS-CoV-2 puede

predisponerlo a un parto prematuro, lo que puede tener importantes implicaciones de salud a largo plazo para los recién nacidos. Ciertas infecciones virales durante el embarazo pueden dar lugar a resultados adversos del embarazo, como aborto espontáneo, transmisión de madre a hijo (transmisión vertical) que resulta en síndromes virales congénitos, restricción del crecimiento o muerte fetales (Lee, 2019). Los datos obtenidos de diferentes estudios muestran que varias neumonías virales maternas, incluidas la influenza, la varicela, la rubéola, el SARS-CoV y el síndrome respiratorio del Medio Oriente coronavirus (MERS-CoV), sugieren que las mujeres embarazadas son más susceptibles. La gravedad de la enfermedad se asocia con el sobrepeso y la obesidad, así como con la diabetes, la hipertensión gestacional o la preeclampsia (EP) (Knight, 2020; Lokken, 2020; Kayem, 2020; Sentilhes, 2020).

Mecanismos presentes en la infección placentaria

La placenta es un órgano de rápido crecimiento en el que los tejidos maternos y fetales están en contacto (Erlebacher, 2013). La parte materna de la placenta está compuesta por la decidua basal que está relacionada con el útero; constituyendo una conexión entre la madre y el feto en desarrollo, como membranas fetales que se componen de trofoblastos extravelosos. La parte fetal está cubierta por el amnios, que participa en la secreción de líquido amniótico. Debajo del amnios, se requiere el corion, una membrana en continuidad con el revestimiento de la pared uterina, para suministrar nutrientes al feto y prevenir el rechazo del feto por parte del sistema inmunológico materno (Erlebacher, 2013; Gerson, 2019; Gobert, 2012). La placenta se caracteriza por la presencia de un sistema inmunológico que apoya la tolerancia inmunológica hacia el

feto y la capacidad de la madre para prevenir infecciones. El sistema inmunológico placentario está formado por: células asesinas naturales (NK), macrófagos, células T, células dendríticas, células B, células NKT y mastocitos. Con vellosidades flotantes y ancladas cuyas responsabilidades son nutrir y proteger al feto (Burton, 2015; Knofler, 2013; Robbins, 2012). Las vellosidades están cubiertas por un sincitiotrofoblasto multinucleado no proliferativo (STB o sincitio), que se forma y mantiene mediante la fusión de una capa interna de células progenitoras en proliferación, llamadas citotrofoblastos vellosos (vCTB) (Burton, 2015; Knofler, 2013; Robbins, 2012). Durante el embarazo, las vCTB de las vellosidades de anclaje pueden crecer hacia la decidua materna. En estas columnas de células en proliferación, las vCTB se diferencian en un fenotipo invasivo, denominado trofoblastos

extravellosos (EVT) (O'Tierney-Ginn, 2014).

Al estar constantemente sometido a sangre materna, el STS no siempre puede evitar que todos los patógenos dañen y crucen la barrera placentaria. Esta barrera también puede no funcionar bien al comienzo del embarazo, cuando la fusión intercelular no es completamente desarrollada, o al final del embarazo, cuando la formación de sincitios comienza a disminuir (Robbins, 2012; Heerema-McKenney, 2018; Kreis, 2020). Además, los patógenos inmunosuprimidos pueden alterar la defensa fisiológica de la placenta y permitir la transmisión de madre a hijo (Celik, 2020). Los trastornos maternos pueden suprimir la fusión intercelular y la formación de sincitios (Kudo, 2003), dejando al feto propenso a infecciones virales, al igual que una alta carga viral o un ataque simultáneo de patógenos puede provocar la ruptura de la defensa de los

STB. Con base en lo anterior, es importante considerar el papel que juega la barrera placentaria frente al SARS-Cov-2, esta protección puede mantener al feto a salvo del COVID-19 durante el embarazo y así prevenir la aparición de malformaciones congénitas de origen teratogénico.

Infección placentaria

Tres estudios que describen la patología placentaria de pacientes con COVID-19 muestran resultados dispares, pero sugieren que los hallazgos coagulopáticos podrían ser comunes (Baergen, 2020; Shuo, 2020; Shanes, 2020; Hecht, 2020). Se han descrito otros tres casos en los que la intervilitis histiocítica crónica se asoció con infección placentaria y aparente transmisión vertical (Hosier, 2020; Patane, 2020). La detección por PCR del virus en homogeneizados placentarios o hisopos no es una demostración definitiva de infección

placentaria, ya que pueden estar contaminados por células maternas. La demostración de la expresión tisular de ACE2 y TMPRSS2 sugeriría la capacidad del virus para infectar la placenta y luego posiblemente el feto. Si los patógenos rompen esta barrera, las infecciones virales pueden provocar efectos dañinos como aborto espontáneo, muerte fetal, sepsis fetal, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, defectos congénitos como microcefalia o cardiopatía congénita, así como mortalidad perinatal. Esto se menciona, debido a los antecedentes con respecto a otros patógenos más comunes que atraviesan e infectan la barrera placentaria, tales como: *Toxoplasma gondii*, virus varicela zoster, parvovirus B19, virus de inmunodeficiencia humana, enterovirus, rubéola, citomegalovirus (CMV) y herpes virus simplex (HSV) (Schwartz, 2017; Delorme-Axford, 2014).

Para infectar, los patógenos ocupan estrategias para eludir los mecanismos de defensa y entrar en una célula huésped, siendo los pasos generales de la infección viral el reconocimiento del receptor/correceptor del huésped, la captación en la célula huésped, la eliminación del genoma, el secuestro viral y los procesos celulares para la replicación viral. Para ello, el virus entra en la célula huésped por dos mecanismos principales: a través de la fusión directa mediada por receptores con la membrana celular (virus envueltos) o por endocitosis mediada por clatrina (Schneider-Schaulies, 2000; Yamauchi, 2016; Dimitrov, 2004). Además, también existen vías endocitóticas independientes de la clatrina, que incluyen endocitosis dependiente de caveolina, macropinocitosis o mecanismos de captación mal caracterizados que no involucran clatrina o endocitosis mediada por balsas de lípidos similares a la

caveolina. Los virus a menudo se dirigen a múltiples tipos de células, y su transmisión también puede ocurrir a través de la diseminación de célula a célula, que puede no depender de los receptores celulares y contribuye de manera efectiva a la patogénesis viral.

De estudios observacionales realizados con el SARS y el MERS se ha podido establecer una clara asociación entre la infección materna por coronavirus y la aparición de complicaciones: enfermedad materna severa, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro, aborto espontáneo, mayor tasa de ingresos neonatales en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y muerte materna y neonatal. Todas estas complicaciones perinatales parecen secundarias a la infección postparto, pues al contrario de lo que ocurre con otros virus como el Zika y el Ébola, la tasa de transmisión materno-

fetal de los coronavirus es presumiblemente muy baja. De hecho, no se ha documentado hasta el momento ningún caso incuestionable de transmisión vertical. Se han descrito varios casos de sospecha para una transmisión vertical de SARS-CoV-2, basados en aislamientos nasofaríngeos del germen en los momentos inmediatamente posteriores al parto y la presencia de IgM en sangre neonatal en las primeras horas de vida. Por otro lado, un resultado negativo, aún en las técnicas más sensibles, no permite descartar la posibilidad de infección. La transmisión intrauterina del SARS-CoV-2 puede confirmarse a través de la replicación en el tejido pulmonar fetal, pero esto resulta técnicamente inviable. Por ello, se consideran indicadores indirectos, pero fiables, de la transmisión congénita, los aislamientos virales realizados en placenta, líquido amniótico y sangre del cordón, siempre que esas

muestras se extraigan durante el embarazo o inmediatamente después del parto, además si el muestreo ha sido realizado en condiciones de asepsia estrictas que limiten el riesgo de contaminación (Favre, 2020; Mimouni, 2020; Zeng, 2020).

CONCLUSIÓN

Como conclusión podemos mencionar que, las mujeres embarazadas y sus fetos representan potencialmente una población de alto riesgo ante el desarrollo de COVID-19, tal y como se ha presentado ante otros agentes virales (influenza, varicela, ébola y sarampión), sin embargo, aún no existe un mecanismo o un impacto estadísticamente significativo con respecto al daño causado por el SARS-CoV-2 en la placenta o en el feto por infección vertical, hoy en día son conocidos algunos factores que están relacionados con la infección en la placenta: posibles mutaciones o cambios postraduccionales en la proteína S del

SARS-CoV-2, transmisión vía diseminación célula a célula, mediación celular y la participación de receptores celulares que promueven la patogénesis viral, que aunados con los factores propios de riesgo durante el embarazo pudiesen incidir en la afectación o pérdida del producto.

REFERENCIAS

Baergen RN, Heller DS. (2020). Placental pathology in Covid-19 positive

- mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol.* 23: 177-80.
- Bosch BJ, Bartelink W, Rottier PJM. (2008). Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol.* 82(17): 8887-90.
- Burton GJ, Fowden AL. (2015). The placenta: A multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 370: 20140066.
- Celik O, Saglam A, Baysal B, Derwig IE, Celik N, Ak M, Aslan SN, Ulas M, Ersahin A, Tayyar AT, et al. (2020). Factors preventing materno-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Placenta.* 97: 1-5.
- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 176: 104742.
- Delorme-Axford E, Sadovsky Y, Coyne CB. (2014). The Placenta as a Barrier to Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 1: 133-46.
- Dimitrov DS. (2004). Virus entry: Molecular mechanisms and biomedical applications. *Nat Rev Microbiol.* 2: 109-22.
- Erlebacher A. (2013). Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol.* 31: 387-411.
- Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. (2020). 2019-nCoV epidemic: What about pregnancies? *Lancet.* 10224: e40.
- Gao QY, Chen YX, Fang JY. (2020). 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 21:125-6.
- Gerson KD, Modest AM, Hecht JL, Young BC. (2019). Persistent amnion-chorion membrane separation. *J Obstet Gynaecol Res.* 45: 352-7.
- Gobert M, Lafaille JJ. (2012). Maternal-fetal immune tolerance, block by block. *Cell.* 150: 7-9.

- Hecht JL, Quade B, Deshpande V. et al. (2020). SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol.* 33: 2092-103.
- Heerema-McKenney A. (2018). Defense and infection of the human placenta. *APMIS.* 126: 570-88.
- Hosier H, Farhadian R, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, et al. (2020). SARS-CoV-2 infection of the placenta. *130(9):* 4947-53.
- Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, Bohec C, Bornes M, Ceccaldi PF, Chalet Y, et al. (2020). A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 49(7): 101826.
- Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, et al. (2020). Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population based cohort study. *BMJ.* 369: m2107.
- Knofler M, Pollheimer J. (2013). Human placental trophoblast invasion and differentiation: A particular focus on Wnt signaling. *Front Genet.* 4: 190.
- Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. (2020). A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells.* 9: 1777.
- Kudo Y, Boyd CA, Sargent IL, Redman CW. (2003). Hypoxia alters expression and function of syncytin and its receptor during trophoblast cell fusion of human placental BeWo cells: Implications for impaired trophoblast syncytialisation in pre-eclampsia. *Biochim Biophys Acta.* 1638: 63-71.
- Lee JK, Oh SJ, Park H, Shin OS. (2019). Recent Updates on Research Models and Tools to Study Virus-Host

- Interactions at the placenta. *Viruses*. 12: 5.
- Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Erickson A, Resnick R, Vanderhoeven J, Hwang JK, Barnhart N, et al. (2020). Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 223(6): e1-14.
- Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman S, Raju T, Gallagher P, Mendlovic J. (2020). Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal–neonatal specialists. *J Perinatol*. 40: 820-826.
- O’Tierney-Ginn PF, Lash GE. (2014). Beyond pregnancy: Modulation of trophoblast invasion and its consequences for fetal growth and long-term children’s health. *J Reprod Immunol*. 104-105: 37-42.
- Patane L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. (2020). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol* MFM. 2(3): 100145.
- Robbins JR, Bakardjiev AI. (2012). Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol*. 15: 36-43.
- Schneider-Schaulies J. (2000). Cellular receptors for viruses: Links to tropism and pathogenesis. *J Gen Virol*. 81: 1413-29.
- Schwartz DA. (2017). The Origins and Emergence of Zika Virus, the Newest TORCH Infection: What’s Old Is New Again. *Arch Pathol Lab Med*. 141: 18-25.
- Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, Hansmann Y, Ruch Y, Fafi-Kremer S, Deruelle P. (2020). COVID-19 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 223(6): e1-15.

- Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. (2020). Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 154: 23-32.
- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 38: 10-8.
- Shuo C, Bo H, Danju L, Xiang L, Fan Y, Yin Z, et al. (2020). Clinical characteristics and pathological analysis of placenta in three cases of pregnant women with novel coronavirus infection. *Chin J Pathol.* 49: 418-23.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 367(6483): 1260-3.
- Yamauchi Y, Greber UF. (2016). Principles of Virus Uncoating: Cues and the Snooker Ball. *Traffic.* 17: 569-92.
- Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J. (2020). Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan China. *JAMA Pediatr.* 174(7): 722-725.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 14(2): 185-92.