

## COVID-19 y cerebro fetal: afectación y secuelas

## COVID -19 and fetal brain: Affectation and sequelae

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

## RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones virales en gestantes pueden resultar en trastornos neurológicos, por lo que es menester establecer si hay afectación del cerebro fetal por la COVID-19. **Objetivo:** establecer la relación directa e indirecta entre la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación, y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo. **Material y métodos:** Se realizó revisión narrativa de la evidencia disponible vinculada a la relación de placenta y SARS-CoV-2, la fisiopatología del cerebro fetal y la afectación neuropsiquiátrica de las bases de datos PubMed, LILACS y Google Scholar, entre enero 1997-junio 2022. **Resultados:** Se revisaron 66 artículos con metodología, representatividad cualitativa e impacto en citas bibliográficas. La revisión de la evidencia sobre COVID-19, y la afectación del sistema nervioso central (SNC) fetal establece que la intervillitis

histiocítica crónica y la necrosis del trofoblasto son factores de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, de transmisión vertical viral e infringir la barrera materno-fetal. La expresión cerebral fetal de receptores de proteína S sugieren una incursión cerebral fetal del SARS-CoV-2 en gestantes infectadas, con mayor vulnerabilidad durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Las infecciones durante los períodos críticos del neurodesarrollo fetal temprano aumentan la probabilidad de trastornos neurodegenerativos y neuroconductuales, incluido el autismo o los trastornos del espectro autista (TEA), enfermedades psiquiátricas en la descendencia. **Conclusión:** La evidencia respalda la posibilidad de establecer relación directa e indirecta entre la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, neurodesarrollo fetal, autismo, embarazo.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.15>

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

<sup>1</sup>MD Ph.D. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del Programa en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Academia Nacional de Medicina.

Recibido: 8 de agosto 2022  
Aceptado: 5 de octubre 2022

<sup>2</sup>MD. 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.

<sup>3</sup>MD Ph.D. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. Individuo de Número Academia Nacional de Medicina.

<sup>4</sup>MD. Especialista en Medicina Materno Fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

<sup>5</sup>MD. Especialista en Anatomía Patológica. Universidad Central de Venezuela.

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

## SUMMARY

**Introduction:** *Viral infections in pregnant mothers can result in neurological disorders. Because of this, it is important to establish that there is fetal brain affection due to COVID-19. Objective: To establish a direct and indirect relationship between SARS-CoV-2 infection during pregnancy, and adverse results on perinatal neurological development, as much as psychological long-term results. Material and methods: A narrative review of available evidence linked to the placenta and SARS-CoV-2 relationship, fetal brain physiopathology, and neuropsychiatric affection was performed using PubMed, LILACS, and Google Scholar databases, on the time lapse between January 1997 to June 2022. Results: 66 studies with methodology, qualitative representability, and citation impact, according to the present research's objective, were reviewed. Evidence review over COVID-19 and fetal central nervous system (CNS), establishes that chronic histiocytic intervillitis and trophoblast necrosis are risk factors for placental infection by SARS-CoV-2, viral vertical transmission, and breach of the maternal barrier-fetal. Fetal brain expression of protein S receptors suggests fetal brain incursion of SARS-CoV-2 in infected pregnancies, especially during the second and third trimesters of pregnancy. Infections during critical periods of early fetal neurodevelopment have been shown to increase the likelihood of neurodegenerative and neurobehavioral disorders, including autism or autism spectrum disorders (ASDs), and psychiatric illnesses in offspring. Conclusion: Evidence supports the possibility to establish a direct and indirect relationship between SARS-CoV-2 infection during pregnancy, and adverse results on perinatal neurological development, as much as psychological long-term results.*

**Keywords:** *COVID-19, SARS-CoV-2, fetal neurodevelopment, autism, pregnancy.*

## INTRODUCCION

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 represento 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).

El SARS-CoV-2 es un virus ARN, grande, esférico y cubierto con un genoma de aproximadamente 30 kilobase (kb) de longitud. Existen cuatro proteínas estructurales principales que forman la columna vertebral del virus: la proteína espiga (S), proteína de la membrana (M), proteína de la envoltura (E) y proteína de la nucleocápside (N). La única proteína estructural, la proteína de espiga (S), que está presente en abundancia en la superficie del virus, juega un papel clave en su patogenicidad (3). La transmisión viral intrauterina es una de las complicaciones gestacionales más graves. Diferentes estudios clínicos epidemiológicos han revelado que las infecciones virales en madres embarazadas pueden resultar en trastornos neurológicos, anomalías que van desde encefalitis en el feto en desarrollo a enfermedades neuro progresivas y neurodegenerativas posnatales (4).

Aunque los estudios clínicos realizados hasta la fecha se han centrado principalmente en las consecuencias neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 en adultos no embarazados, se espera que solo en los Estados Unidos aproximadamente 71 412 mujeres embarazadas han sido infectadas con SARS-CoV-2 hasta diciembre de 2021 (5). Este número es probablemente más grande, ya que muchas pacientes experimentan sólo síntomas leves y otros incluso puede que no se hayan practicado pruebas diagnósticas. El SARS-CoV-2, al igual que sus predecesores, el SARS-CoV y el MERS-CoV, es altamente patógeno y letal, provocando cambios inflamatorios y vasculares en la placenta (6). Se sabe que los virus de ARN, principalmente de la familia Flaviviridae, son patógenos neurotrópicos. Desde el punto de vista fisiopatológico, podemos hacer analogía con virus como el Zika y Citomegalovirus, aunque taxonómicamente sean diferentes al SARS-CoV-2, pueden inducir lesiones cerebrales graves durante la vida embrionaria-fetal.

En la infección por SARS-CoV-2, los pulmones no son los únicos órganos afectados. La placenta no es una excepción y existe una

creciente evidencia de que la infección por COVID-19 provoca lesiones en la misma. Curiosamente, a pesar de la creciente evidencia molecular y ultraestructural del SARS-CoV-2 en las placentas de madres positivas para COVID-19, los recién nacidos (RN) en su gran mayoría no han manifestado enfermedad inducida por el virus. No se ha informado de ningún efecto teratogénico de la infección por COVID-19. Existe un estudio de presentación de un caso (7), bien documentado de transmisión transplacentaria del virus, con manifestación clínica en el neonato, compatible con signos y síntomas neurológicos de la COVID-19.

Como en otras infecciones víricas, la infección materna no equivale a una infección placentaria. Asimismo, la evidencia de infección viral placentaria no garantiza la transmisión vertical intrauterina al feto (8). Se conoce que existe una replicación activa del virus en la placenta (8). 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 (9). Sin embargo, el mecanismo involucrado para evitar que este virus altamente infeccioso llegue al feto aún no está claro. Las posibilidades incluyen la interfase 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.

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. En vista de la importancia de todo lo referido anteriormente, la revisión narrativa de la evidencia realizada durante el presente trabajo se realizó con el objetivo de establecer la relación directa e indirecta entre la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación, y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó revisión narrativa de la evidencia disponible vinculada a la relación de placenta y

SARS-CoV-2, la fisiopatología del cerebro fetal y la afectación neuropsiquiátrica de las bases de datos PubMed, LILACS y Google Scholar, entre enero 1997-junio 2022. Se encontraron 80 artículos, de los cuales se descartaron 14 a juicio de los autores por sesgos de validez interna, carecer de representatividad cualitativa e impacto en citas bibliográficas. Se revisaron 66 artículos con metodología, representatividad cualitativa e impacto en citas bibliográficas, en concordancia con el objetivo del presente trabajo.

## PLACENTA Y SARS-CoV-2

La placenta, órgano transitorio durante la gestación, se ha demostrado que puede ser afectada por este virus. 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 inter-velloso. 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 sincitiotrofoblasto y con escaso tejido conectivo dentro de la vellosidad. Ello explicaría la razón del mayor riesgo de infección vertical en el tercer trimestre de la gestación. En tal sentido, el sincitiotrofoblasto, así como las células *Natural Killer*, los macrófagos y los linfocitos ubicados en la interfaz materno-fetal formarán una defensa fuerte y controlada contra patógenos invasores (10-13).

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 RN contra el virus SARS-CoV-2 (14). Esta barrera inmunológica es clave contra la transmisión vertical de patógenos de la madre al feto, minimizando la probabilidad de que los coronavirus (CoV) colonicen la barrera que representa el sincitiotrofoblasto y este se transmita al feto. La transmisión materno-fetal de enfermedades virales puede ocurrir por vía transvaginal o por vía hematológica, y provocar

transmisión transplacentaria. En esta última, 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 así transmitirse al feto.

Los estudios realizados hasta el presente, 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 % (15,16). La coexistencia de intervillositis 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 (17).

En particular, cada vez hay mayor evidencia que el SARS-CoV-2 infecta a las células huésped diana, uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) de la membrana celular, facilitada por la serina proteasa transmembrana de proteína S de tipo II, (TMPRSS2) (18). TMPRSS2 es expresada débilmente en el endotelio veloso, no en la membrana sincitiotrofoblástica (19). 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 (18). 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 (20).

Durante el primer trimestre, las madres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 pueden transmitir el virus a través de la placenta al feto mediante transmisión vertical. No está claro lo que esto pueda causar en el desarrollo fetal o si el cerebro fetal es susceptible a la neuro invasión del SARS-CoV-2 (21). A pesar del hallazgo, 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 (22).

Los hallazgos patológicos de mal perfusión vascular materna (MVM) se ha descrito con más frecuencia en el grupo de mujeres negativas al SARS-CoV-2 (23,24). Aparte de un posible sesgo de selección en el grupo control, se ha discutido la ausencia de información sobre la concurrencia de patologías maternas propias de la gestación que puedan provocar lesiones histopatológicas de MVM similares a las provocadas por el SARS-CoV-2. También se ha reportado lesiones placentarias en mujeres asintomáticas (23,24). En modelos animales, las alteraciones endoteliales y trombóticas en la placenta se asocian con MVM y la consiguiente inflamación neural. Por lo tanto, los RN de gestantes infectadas con SARS-CoV-2 podrían tener inflamación neurológica similar antes del nacimiento (25).

## **FISIOPATOLOGÍA EN EL CEREBRO FETAL**

Los estudios de cohorte en adultos, mostraron una alta incidencia de deterioro cognitivo moderado en pacientes post-COVID-19, superando el 50 % en todos los estudios que informaron prevalencia, variando del 54 % en una cohorte de pacientes consecutivos ingresados en el hospital con COVID-19 moderado a un 15 %-65 % en una cohorte de pacientes moderados a graves. Los dominios cognitivos más deteriorados fueron el deterioro de la memoria verbal inmediata y fluidez verbal semántica, síntomas neurológicos y déficits correlacionados con hipometabolismo frontoparietal en tomografía por emisión de positrones (PET) (26).

El embarazo puede ser ilustrado por tres etapas distintas: implantación, gestación y parto. El período gestacional neurológico se puede dividir en las ventanas temporales de placentación, neurogénesis, desarrollo de la barrera hematoencefálica funcional y nacimiento. La microglía, las células inmunitarias cerebrales locales, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo normal del cerebro y se ven afectadas por el entorno intrauterino, incluida la activación inmunitaria materna y los procesos inflamatorios.

Los interactores de proteína S recientemente identificados: ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1

se expresan abundantemente a lo largo del desarrollo del cerebro fetal desde el primer trimestre con picos de expresión alrededor del segundo y tercer trimestre del embarazo. Se ha demostrado que estos interactores se expresan principalmente en las neuronas o sus precursores. Se sugiere que ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1 podrían desempeñar un papel en la patogénesis del SARS-CoV-2 en el cerebro fetal, provocando interrupción de la función neuronal (21).

Se desconoce, si el cerebro fetal expresa componentes celulares que interactúan con la espiga (proteína S) de los CoV, facilitando la fusión del virus y la membrana de la célula huésped. A su vez, los organoides cerebrales expresan niveles extremadamente bajos de ECA2, lo que deja una interrogante de cómo el SARS-CoV-2 invade las neuronas y posteriormente afectar el desarrollo neurológico fetal (27). Sin embargo, la expresión cerebral fetal de receptores de proteína S conocidos: ECA2, TMPRSS2, FURIN y otros noveles como ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1 ya mencionados, sugieren una incursión cerebral fetal del SARS-CoV-2 en gestantes infectadas (21,28).

Los nuevos interactores ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1 muestran una mayor coexpresión con las neuronas que con los precursores neuronales y los astrocitos fetales, mientras que ECA2 y TMPRSS2 se encuentran en niveles más bajos

en el tejido cerebral fetal, pero pueden activar directamente la microglía y aumentar el riesgo de enfermedades del neurodesarrollo de aparición tardía. Estos nuevos interactores podrían estar implicados directa o indirectamente en la patogénesis provocada por el SARS-CoV-2 a nivel del cerebro fetal desde el primer trimestre, pero mayormente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (21,28,29) (Figura 1).

Todos los virus tienden a provocar similares reacciones proinflamatorias por citoquinas en el huésped infectado, en el caso de las embarazadas es la activación inmune materna (MIA por sus siglas en inglés). La MIA produce importantes cantidades de citoquinas proinflamatorias (IL6, TNF $\alpha$ , IL10 e IL1 $\beta$ ) encontradas en el cerebro fetal, que podrían explicar ciertas patologías psiquiátricas (30). La fuente de citoquinas en el cerebro no se limita a las células inmunitarias locales, también incluye células inmunitarias que migran al cerebro guiada por la secreción de quimiocinas (CXCL10, CCL4, CCL5, CCL2, CXCL8) (31). Las anomalías de comportamiento causadas por MIA en la descendencia, no ha podido revertirse mediante el bloqueo de TNF- $\alpha$  durante la tormenta de citoquinas (32). Por consiguiente, incluso en ausencia de la transmisión vertical e infección viral fetal o síntomas maternos graves por la COVID-19, la infección materna puede causar otros efectos dañinos en el RN, como esta

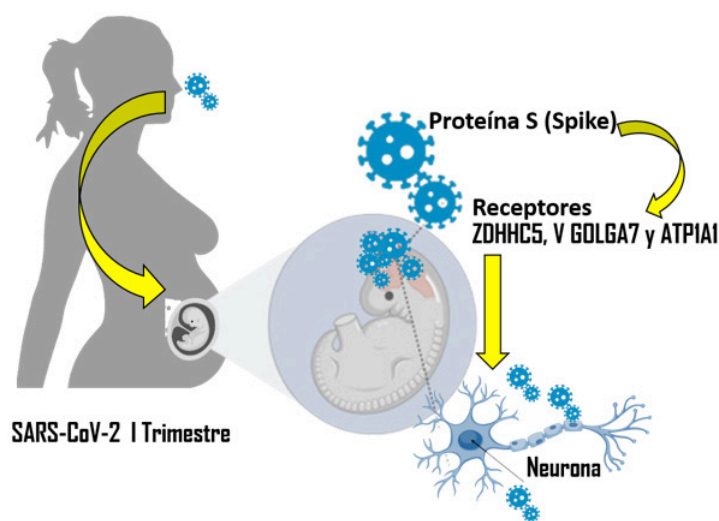


Figura 1. Receptores en neuronas fetales a la proteína S a partir del I trimestre.

reportado con la infección por VIH (33), al presentar marcadores de inflamación elevados atribuidos a la respuesta inflamatoria materna y la viremia por el SARS-CoV-2. En respuesta a la infección durante el embarazo, la MIA y la inflamación causante, la infección placentaria puede desencadenar una respuesta inflamatoria fetal (34,35), que da lugar a daños multiorgánicos y predisposición a consecuencias negativas, con un espectro de resultados adversos para el desarrollo neurológico a corto y largo plazo en los infantes (36,37).

Recientemente se demostró que la neuropilina-1 (NRP-1), un miembro de una familia de proteínas catalíticas y de señalización, sirve como factor de entrada y potenciador de 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 el SNC (38). 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 intrauterino (RCIU). Estos datos pueden ser relevantes en relación con los posibles efectos deletéreos a nivel del cerebro (39-41).

La proteína S es una glicoproteína de superficie que interactúa con el receptor de la ECA2 para entrar en las células diana. La infección requiere que el dominio de unión al receptor (RBD) S1 se una al receptor de la célula huésped, y que el sitio S2 sufra una escisión proteolítica por la furina proteasa y/o la TMPRSS2 (42). La mayoría de los tejidos del cuerpo humano expresan ECA2, y la expresión más alta ocurre en las células epiteliales del pulmón. En el cerebro, ECA2 se expresa solo en el endotelio y en las células del músculo liso vascular, lo que sugiere que la infección de las neuronas requiere rutas de entrada alternativas (43). Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede usar receptores alternativos como CD209L para la infección y la patogenicidad (44,45), utiliza el receptor celular NRP-1 para invadir el epitelio del bulbo olfatorio (21,38).

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.

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 incluido el cerebro, también podrían ser vulnerables a la COVID-19 (25,27,40-48). Recientemente, se comprobó que los organoides cerebrales se infectaron con SARS-CoV-2 proporcionando la primera evidencia de neurotropismo en cultivos *in vitro* (47). Los organoides de las neuronas, los astrocitos y el plexo coroideo son un blanco del SARS-CoV-2, causando una infección productiva. Este provoca cambios metabólicos de las neuronas infectadas y vecinas con anomalías *tau* que induce muerte celular en los organoides y en el plexo coroideo cerebral provocando daños y deficiencia de la función celular y la barrera hematoencefálica (21,49-51).

El citoesqueleto, que es una red intrincada en las células eucariotas, 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 como los filamentos de actina (AF), microtúbulos (MT) y filamentos intermedios (IF). Existe una teoría (27), de cómo la red del citoesqueleto del huésped regula la infección por SARS-CoV-2, pudiendo contribuir a generar nuevas estrategias para controlar la infección y disminuir el daño patológico relacionado con este virus. Teniendo en cuenta que los trastornos del neurodesarrollo y el daño del tracto respiratorio causado por los SARS-CoV-2 son dependientes de los MT, es interesante estudiar por qué y cómo los CoV alteran la homeostasis de los MT en las células infectadas (27).

## AFECTACIÓN NEURO-PSIQUIÁTRICA

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 (21). Recientemente se publicó un caso,

donde se reportó complicaciones neurológicas transitorias en un recién nacido de madre infectada con la COVID-19, lo que sugiere que el cerebro fetal podría ser vulnerable a esta enfermedad (7).

Se ha reportado consistentemente, que las infecciones durante los períodos críticos del neurodesarrollo temprano en el útero gestante aumentan la probabilidad de trastornos neurodegenerativos y neuroconductuales, incluido el autismo o los trastornos del espectro autista (TEA) en la descendencia (37,52,53).

Hay muchos factores que contribuyen al TEA, incluyendo mutaciones de un solo gen (SNP), polimorfismos y variantes comunes de efectos menores (54). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el TEA afecta aproximadamente a 1 de cada 100 niños en todo el mundo o 100/10 000 (rango: 1,09/10 000 a 436,0/10 000) (55,56). Las neuronas neocorticales se forman en la corteza humana durante el embarazo temprano a partir de la semana 18 de gestación (57), y se ha encontrado que varones y hembras tienen diferentes transcriptomas cerebrales, especialmente durante el desarrollo (58). Se supone que los trastornos del neurodesarrollo, como el autismo, comienzan entre los primeros meses y el término medio del desarrollo cortical fetal (59).

Las diferencias de género en la severidad y prevalencia de diferentes infecciones virales es un factor de confusión en la determinación de los resultados de las respuestas inflamatorias (60). Estas discrepancias podrían explicarse por variaciones de género en las respuestas placentarias a MIA inducida por patógenos, la anatomía del cerebro fetal y su función, y características especiales de las células inmunitarias (61,62). Los fetos femeninos son más resistentes al estrés intrauterino y que en el feto masculino la homeostasis inmunológica de la descendencia se ve particularmente afectada por la MIA (63). Este dimorfismo sexual añade complejidad a los resultados neurológicos. Los varones han demostrado ser más susceptibles a TEA, al Trastorno de Atención e Hiperactividad (TDAH), esquizofrenia y trastorno bipolar que las mujeres (64).

La MIA provocada por la tormenta de citoquinas, 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 (37), trastornos del estado de ánimo, como depresión y trastorno afectivo bipolar (65), y aumenta la susceptibilidad de los individuos a la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales que pueden desencadenar neuro o psicopatología a futuro, TEA y esquizofrenia (28,32,65-68). La IL-6 e IL-17a, parecen desempeñar un papel fundamental en los trastornos del comportamiento. Los efectos de IL-6 e IL-17a pueden atenuarse por la IL-10 proveniente de la madre. Mientras que la sobreexpresión de IL-10 en ausencia de un daño inflamatorio, está vinculada con déficits en el aprendizaje espacial y asociativo. La sobreexpresión transgénica de IL-10 en la MIA al final del embarazo redujo el desarrollo de anomalías del comportamiento similares a la esquizofrenia (32).

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 TDAH (41,68-70). En estudios experimentales en roedores, así como en primates, la exposición a las gestantes a factores estresantes o mediante simulación del efecto de un factor estresante mediante la aplicación de una dosis de dexametasona, conduce a una disminución del volumen total del hipocampo. Se cree que el hipocampo está involucrado en la memoria y el aprendizaje, por lo tanto, la disminución del volumen es un factor de riesgo importante para la psicopatología (41,68-70).

Al examinar los datos, existen numerosos estudios que demuestran el beneficio neonatal del uso de corticosteroides (dexametasona, betametasona) para la madurez pulmonar en recién nacidos prematuros. 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 en las pacientes con COVID-19 son generalmente elevadas (68-71). Se ha planteado que la sobreexposición a los glucocorticoides puede afectar negativamente a los mecanismos de angiogénesis placentaria (71). Esto nos plantea si pudiera ser un factor

modulador en posibles consecuencias cerebrales o neuroconductuales a futuro para el recién nacido, a parte de los efectos de la COVID-19 ya mencionados, que deberán evaluarse mediante estudios apropiados. No se debe olvidar, que se ha descrito la presencia de SARS-CoV-2, en la placenta de pacientes asintomáticas para la COVID-19 (72-75). Por tanto, se plantea la duda del alcance real de los posibles efectos cerebrales

fetales a corto, mediano y largo plazo al no poderse incluir en los estudios pacientes asintomáticas o sintomáticas leves-moderadas en las que no se realizó alguna prueba diagnóstica.

En síntesis, la evidencia respalda la posibilidad de establecer relación directa e indirecta entre la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo (Figura 2).

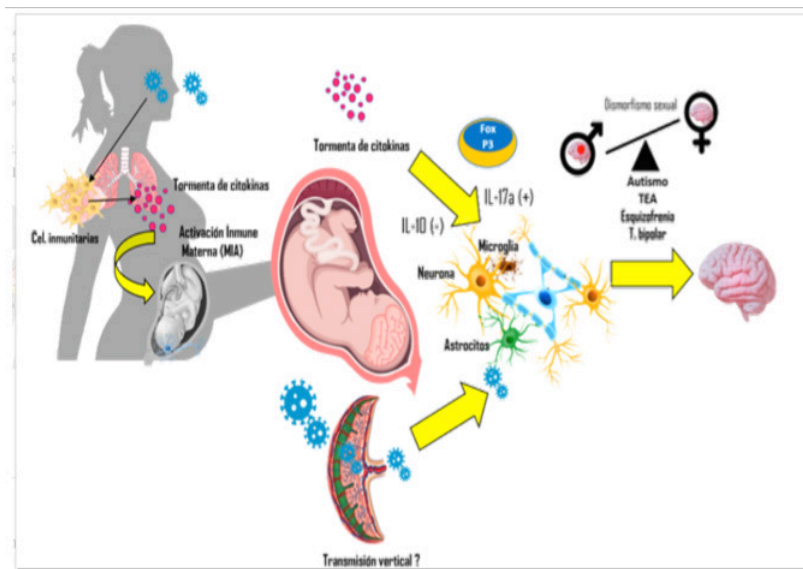


Figura 2. Relación del SARS-CoV-2 durante la gestación y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a corto, mediano y largo plazo.

## CONCLUSIONES

La revisión de la evidencia sugiere que el SARS-CoV-2 por diferentes vías de receptores a nivel del sistema nervioso central fetal y la MIA, pudiera aumentar el riesgo de enfermedades neurológicas y psiquiátricas en los niños nacidos de madres positivas, asintomáticas o no, para COVID-19, con efectos persistentes en el cerebro inmaduro. Dada la cronología y la trayectoria del neurodesarrollo humano, es de considerar la afectación significativa en la neurogénesis cortical, afectando la arquitectura de la corteza, crecimiento cognitivo y comportamiento social. Ante la evidencia de presencia del virus SARS-

CoV-2, en la placenta de mujeres asintomáticas para la COVID-19, está presente la duda del alcance real de los posibles efectos cerebrales.

Dado que los trastornos del neurodesarrollo no se manifiestan hasta la niñez tardía o adolescencia, se justifican la realización de estudios que comparen controles sanos con gestantes que presentaron COVID-19 asintomática, leve, moderada y grave, debiendo diseñarse sistemáticamente para determinar si la pandemia dará lugar a un aumento del diagnóstico de estas enfermedades.

Se han reportado diferentes lesiones histopatológicas que son un factor de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, así



como de transmisión vertical viral, que puede infringir la barrera materno-fetal provocando el hallazgo más significativo como la MVM (2). La infección por SARS-CoV-2 no solo podría causar efectos nocivos en la madre sino también en el feto (3). El cerebro fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo podría ser más vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2, aunque estudios demuestran que se puede afectar en el primer trimestre por diferentes vías. (4) El SARS-CoV-2 podría conducir indirectamente a resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo.

Tenemos una necesidad urgente de continuar con más estudios sobre el tema de la afectación de la placenta y el cerebro por el SARS-CoV-2 y las posibles consecuencias cognitivas de la COVID-19 sobre los fetos y recién nacidos a largo plazo, ya que actualmente no hay pruebas suficientes en la literatura. Esta desazón causada la podríamos observar a futuro en las próximas décadas, por lo que urge la protección a las embarazadas y ser referencia importante en la historia clínica.

#### 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 [consultado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Malik Y. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. Malays J Pathol.* 2020;42(1):3-11.
4. Scola G, Duong A. Prenatal maternal immune activation and brain development with relevance to psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2017;346(1):403-408.
5. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Rastreador de datos del COVID de los CDC. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [consultado 02 de junio de 2022]; Disponible en: <https://espanol-covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-birth-infant>.
6. 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.
7. 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.
8. Robbins J, Bakardjiev A. Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(1):36-43.
9. Algarroba G, Rekawek P, Vahanian S, Khullar P, Palaia T, Peltier M, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275-278.
10. 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.
11. Cross J, Nakano H, Natale D, Simmons D, Watson E. Branching morphogenesis during development of placental villi. *Differentiation.* 2006;74(7):393-401.
12. 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.
13. Montoya J, Remington J. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554-566.
14. 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.
15. 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.
16. 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(1):104447.
17. Schwartz D, 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. *Viruses.* 2020;12(11):1308.
18. 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(1):783.
19. 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.
20. Bloise E, Zhang J, Nakpu J, Hamada H, Dunk CE, 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.
  21. 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.
  22. Pringle KG, 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.
  23. Debelenko L, Katsyv 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*. 2022;18(5):1047-1066.
  27. Ramani A, Müller L, Ostermann PN, 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.
  28. Pistollato F, Petrillo M, Clerbaux LA, Leoni G, Ponti J, Bogni A, et al. Effects of spike protein and toxin-like peptides found in COVID-19 patients on human 3D neuronal/glia model undergoing differentiation: Possible implications for SARS-CoV-2 impact on brain development. *Reprod Toxicol*. 2022;111(1):34-48.
  29. Chagas L, Sandre P, De Velasco P, Marcondes H, Ribeiro E, Ribeiro N, et al. Neuroinflammation and brain development: possible risk factors in COVID-19-infected children. *NeuroImmuno Modulation*. 2021;28(1):1-7.
  30. Meyer U, Feldon J, Yee B. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(5):959-972.
  31. Sui Y, Stehno-Bittel L, Li S, Loganathan R, Dhillon N, Pinson, D, et al. CXCL10-induced cell death in neurons: Role of calcium dysregulation. *Eur J Neurosci*. 2006;23(4):957-964.
  32. Elgueta D, Murgas P, Riquelme E, Yang G, Cancino GI. Consequences of Viral Infection and Cytokine Production During Pregnancy on Brain Development in Offspring. *Front Immunol*. 2022;13:816619.
  33. 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.
  34. Cardenas I, Means R, 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.
  35. Gantert M, Been J, Gavilanes A, Garnier Y, Zimmermann L, Kramer B. Chorioamnionitis: A multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol*. 2010;30(Suppl):S21-30.
  36. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-1507.
  37. Al-Haddad B, 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.
  38. 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.
  39. Davies J, Randeve HS, Chatha K, Hall M, Spandidos DA, Karteris E, et al. Neuropilin1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID19. *Mol Med Rep*. 2020;22(5):4221-4226.
  40. 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.
  41. 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.
  42. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
  43. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637.

44. Jeffers S, Tusell S, Gillim-Ross L, Hemmila E, Achenbach J, Babcock G, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15748-15753.
45. Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong WP, Schwartz O, et al. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol*. 2004;78(11):5642-5650.
46. 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(1):e20202135.
47. Jacob F, Pather S, Huang WK, Zhang F, Wong SZH, 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):937-950.e9.
48. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, Paul D, Carter AP, 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.
49. Knofler M, Pollheimer J. Human placental trophoblast invasion and differentiation: A particular focus on Wnt signaling. *Front Genet*. 2013;4(1):190
50. Zhao Y, Huang B, Ma H, Shang Y, Xiu N, 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*. 2020;3(1):24-32.
51. Abbas A, Lobna Ahmed L, Amera S, Elsamman S, Refai A, Fathy S, et al. COVID-19 and hydatidiform mole. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(5):e13310.
52. Ganguli S, Chavali PL. Intrauterine Viral Infections: Impact of inflammation on fetal neurodevelopment. *Front Neurosci*. 2021;15(1):771557.
53. Jash S, Sharma S. Pathogenic Infections during pregnancy and the consequences for fetal brain development. *Pathogens*. 2022;11(2):193.
54. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018;392(10146):508-520.
55. Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska B. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *J Appl Genet*. 2019;60(1):37-47.
56. Organización Mundial de la Salud. Autismo. Ginebra, Suiza: OMS [Internet]; 2022 [consultado 12 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
57. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*. 2022;15(5):778-790.
58. Loo L, Simon J, Xing L, McCoy E, Niehaus J, Guo J, et al. Single-cell transcriptomic analysis of mouse neocortical development. *Nat Commun*. 2019;10(1):134.
59. Weickert C, Elashoff M, Richards A, Sinclair D, Bahn S, Paabo S, et al. Transcriptome analysis of male-female differences in prefrontal cortical development. *Mol Psychiatry*. 2009;14(6):558-561.
60. State M, Šestan N. The Emerging Biology of Autism Spectrum Disorders. *Science*. 2012;337(6100):1301-1303.
61. Mallard C, Tremblay ME, Vexler Z. Microglia and neonatal brain injury. *Neuroscience*. 2019;405(1):68-76.
62. Bordt E, Shook L, Atyeo C, Pullen K, De Guzman R, Meinsohn MC, et al. Maternal SARS-CoV-2 infection elicits sexually dimorphic placental immune responses. *Sci Transl Med*. 2021;13(617):eabi7428.
63. Mir I, White S, Brown L, Heyne R, Rosenfeld C, Chalak L. Autism spectrum disorders in extremely preterm infants and placental pathology findings: A matched case-control study. *Pediatr Res*. 2021;89(7):1825-1831.
64. Goldenberg R, Andrews W, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert A, Hauth J. The Alabama Preterm Birth Project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):792-796.
65. Werling D. The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder. *Biol Sex Differ*. 2016;7(1):58.
66. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353(6301):772-777.
67. Patterson P. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res*. 2009;204(2):313-321.
68. Figueiredo C, Fontes-Dantas F, da Poian A, Clarke J. SARS-CoV-2-associated cytokine storm during pregnancy as a possible risk factor for neuropsychiatric disorder development in post-pandemic infants. *Neuropharmacology*. 2021;201(1):108841.
69. 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.
70. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity

- in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3538-3544.
71. Barker D, Thornburg K. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review. *Placenta.* 2013;34(10):841-845.
72. Ferraiolo A, Barra F, Kratochwila C, Paudice M, Vellone VG, Godano E, et al. Report of Positive Placental Swabs for SARS-CoV-2 in an Asymptomatic Pregnant Woman with COVID-19. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(6):306.
73. Wong Y, Khong T, Tan G. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):94.
74. Shende P, Gaikwad P, Gandhewar M, Ukey P, Bhide A, Patel V, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Hum Reprod.* 2021;36(4):899-906.
75. González M, Troncoso F, Escudero C. SARS-CoV-2 (COVID-19) en gestación y placenta: una revisión narrativa sobre el estado del arte. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2021;86(4):425-432.