



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

ISSN: 2448-5667

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social

México

Morales-Chacón, Lilia María
Transmisión vertical del SARS-CoV-2. Impacto en el sistema nervioso
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro
Social, vol. 58, núm. 2, Sup., 2020, pp. 215-223
Instituto Mexicano del Seguro Social
Distrito Federal, México

DOI: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000132>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457769376011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Transmisión vertical del SARS-CoV-2. Impacto en el sistema nervioso

Vertical transmission of SARS-CoV-2. Impact on the nervous system

Lilia María Morales-Chacón*

Resumen

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19, las infecciones por SARS-CoV-2 han tenido un profundo impacto en la salud pública. En este escenario se afectará a un número creciente de mujeres embarazadas; asimismo, los fetos y los recién nacidos podrían ser especialmente vulnerables a las consecuencias dañinas de la infección adquirida de manera congénita o perinatal. En este trabajo se revisan las evidencias disponibles sobre la potencial transmisión vertical intrauterina de la infección por SARS-CoV-2, tras una revisión exhaustiva de las publicaciones indexadas hasta abril de 2020 en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (PubMed/Medline). Partiendo de las analogías con infecciones TORCH (*Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus y virus del herpes) y otros coronavirus, se ofrece una mirada reflexiva sobre los efectos potenciales en el sistema nervioso central (SNC). Las lecciones aprendidas sobre los efectos en el SNC de otras epidemias por virus TORCH, como la del virus Zika en Brasil, y la analogía con los hallazgos en modelos animales, plantean el riesgo de infecciones congénitas y adquiridas perinatalmente, las cuales están relacionadas con el SARS-CoV-2. Se desconocen hoy las consecuencias de la infección por el SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo, y persisten muchas interrogantes sobre su impacto potencial en el SNC.

Palabras clave: Sistema Nervioso; Infecciones por Coronavirus; Transmisión Vertical de Enfermedad Infecciosa; Embarazo

Abstract

Since the World Health Organization (WHO) announced the COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 infections have had a profound impact on public health. In this scenario an increasing number of women will be affected; equally, fetuses and newborns could be particularly vulnerable to the harmful effects of congenital or perinatally-acquired infections. In this study it is reviewed the available evidence on the potential intrauterine vertical SARS-CoV-2 transmission, after an exhaustive review of publications indexed until April 2020 in the United States' National Library of Medicine (PubMed/Medline). Starting from the analogies made with TORCH infections (*Toxoplasma gondii*, rubella virus, cytomegalovirus, and herpes virus), and other coronaviruses, it is provided a pensive look about the potential impact of SARS-CoV-2 on the central nervous system (CNS). Lessons learned from the effects on CNS of other epidemics from TORCH viruses, as Zika virus in Brazil, and the analogy with the findings in animal models, pose the risk of congenital and perinatally-acquired infections, which are related to SARS-CoV-2. The effects of SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy are unknown, and there are still many questions about its potential impact on CNS.

Keywords: Nervous System; Coronavirus Infections; Infectious Disease Transmission, Vertical; Pregnancy

Centro Internacional de Restauración Neurológica, Subdirección de Medios Diagnósticos, Departamento de Neurofisiología Clínica. La Habana, Cuba

Correspondencia:

*Lilia María Morales Chacón

E-mail: lilia.morales@infomed.sld.cu

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21/05/2020

Fecha de aceptación: 09/07/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000132

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S215-223

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

La pandemia actual de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2), se ha sumado a la aparición en la última década de un grupo de epidemias ocasionadas por nuevas variantes de la influenza, del virus del Ébola en África, enterovirus, la aparición del virus Zika en Brasil y las Américas, chikunguña y nuevos coronavirus en regiones del mundo que nunca habían sido afectadas por estos virus. La ocurrencia de infección congénita a partir de la transmisión vertical que ocasiona daño en el desarrollo cerebral se encuentra documentada para virus como la rubeola, herpes virus, citomegalovirus y, en los últimos años, para el virus del Zika.¹

La nueva enfermedad COVID-19 se extendió rápidamente por China y hasta la fecha (mayo de 2020) se han identificado más de tres millones de casos confirmados en 184 países. De estos, en las Américas se acumulan más de un millón, lo que representa, aproximadamente, el 42% del total de los casos reportados. Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19, las infecciones por SARS-CoV-2 han tenido un profundo impacto en la salud pública. En Cuba, a casi dos meses del primer caso confirmado, existen 1649 personas con la enfermedad y de estos cerca del 50% muestra ya recuperación (comunicación del Ministerio de Salud Pública de Cuba).

En este escenario, indiscutiblemente se afectará a un número creciente de mujeres embarazadas y cada vez se describen más infecciones durante el embarazo; sin embargo, la frecuencia y la gravedad de estas en el recién nacido no quedan aún definidas. El riesgo de transmisión vertical en epidemias anteriores por coronavirus similares como el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV, del inglés *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) ha sido demostrado. Recientemente se ha valorado si el SARS-CoV-2 debiera incluirse en el grupo de infecciones TORCH (del inglés *toxoplasmosis* [To], *rubella* [R], *cytomegalovirus* [C], *herpes simplex* [H]).² En tanto, las evidencias sobre la transmisión vertical intrauterina de la infección por SARS-CoV-2 carecen de consenso y el efecto potencial en el sistema nervioso no se ha abordado.³

Por lo tanto, la posibilidad de transmisión vertical del coronavirus SARS-CoV-2 suscita preocupación para sistemas de salud como el de Cuba, que con cobertura nacional y acceso gratuito cuenta con un programa de atención materno-infantil que constituye una prioridad para el Ministerio de Salud Pública. El objetivo de esta

revisión, tras una revisión exhaustiva de las publicaciones indexadas en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (PubMed/Medline) hasta abril del 2020, es abordar la polémica existente en torno a la posibilidad de transmisión vertical del SARS-CoV-2. Partiendo de las analogías con infecciones TORCH y otros coronavirus, se busca ofrecer una mirada reflexiva hacia los potenciales efectos del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso central (SNC).

Infecciones congénitas producidas por virus

El acrónimo *TORCH* (cuyo significado ya aclaramos unas líneas arriba), acuñado por primera vez por Visintine,⁴ se definió inicialmente para las infecciones que se encuentran comúnmente en el recién nacido y se adquieren a partir de la madre. Todas tienen presentaciones clínicas similares, que incluyen principalmente erupción y anomalías oculares.

En las últimas cuatro décadas, las variantes de este acrónimo han evolucionado y se ha ampliado la definición a un conjunto heterogéneo de infecciones que pueden causar enfermedad neonatal después de la adquisición transplacentaria o por rutas perinatales.^{5,6,7}

Introduciremos algunas consideraciones en relación con los virus TORCH para poner en contexto algunas similitudes que permitan extrapolar los potenciales efectos en el SNC de las infecciones congénitas por el SARS-CoV-2.

Las infecciones congénitas se deben a agentes patógenos que pueden atravesar la placenta y dañar al feto en el útero o transmitirse durante el periodo perinatal, lo cual resulta en una infección neonatal. Estas infecciones tienen más probabilidades de dañar el cerebro cuando ocurren temprano en el embarazo. Las infecciones intrauterinas y perinatales son causas importantes de mortalidad fetal y neonatal, y contribuyen de manera importante a la morbilidad infantil. Abarcan del 2 al 3% de todas las anomalías congénitas y aunque son mucho menos frecuentes que las infecciones bacterianas, las infecciones virales congénitas y perinatales pueden conducir a discapacidades importantes en la infancia.⁸

Estas infecciones deben sospecharse, incluso cuando no se confirme el diagnóstico de infecciones intrauterinas en los resultados de laboratorio maternos, en recién nacidos con características clínicas como hidropesía fetal, microcefalia, crisis epilépticas, catarata, pérdida auditiva, enfermedad cardíaca congénita, hepatoesplenomegalia, ictericia, o erupción cutánea.⁵

Describiremos a continuación los principales efectos en el SNC de algunas de las infecciones congénitas.

Citomegalovirus congénito

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN (ácido desoxirribonucleico) que es miembro de la familia de los herpes virus. Puede ser transmitido por vía transplacentaria, lo cual resulta en una infección congénita, con una tasa de transmisión del 32.3%.⁹ La infección por CMV es una de las más comunes y graves infecciones congénitas. La incidencia varía entre 0.3 y 0.7%, y presenta una alta prevalencia en países en desarrollo.¹

El riesgo de transmisión vertical es mayor cuando la infección materna ocurre en el tercer trimestre del embarazo, en tanto que las secuelas en el SNC se observan predominantemente cuando esta ocurre en el primer trimestre.⁹ Las afectaciones en el SNC son mayores cuando la infección congénita es el resultado de una infección materna primaria en el primer trimestre que si ocurre en una etapa posterior del embarazo.⁵

Las secuelas más significativas incluyen pérdida de audición, defectos cognitivos, crisis epilépticas e incluso muerte en aproximadamente el 0.5% de los casos.¹⁰ En los recién nacidos sintomáticos las secuelas permanentes son más frecuentes, mientras que del 10 al 15% de los asintomáticos al nacer tienen trastornos en el desarrollo que incluyen pérdida auditiva neurosensorial, microcefalia, defecto motor, retraso mental, coriorretinitis y anomalías dentales, que generalmente aparecen antes de los dos años de edad.¹¹ Por ejemplo, aunque casi el 50% de los neonatos sintomáticos desarrollan hipoacusia neurosensorial, solo la presenta el 7% de los asintomáticos. En aproximadamente el 50% de los pacientes sin síntomas se observa microcefalia y aproximadamente el 10% de los neonatos sintomáticos desarrollan crisis epilépticas.⁹

El ultrasonido fetal y las imágenes de resonancia magnética (IRM) complementan el diagnóstico. En las IRM se observa fundamentalmente hipoplasia cerebelar y trastornos de la migración como la polimicrogiria, y se ha descrito un sistema para la clasificación de las IRM prenatales.¹²

Virus del herpes

El virus del herpes simple (HSV, del inglés *herpes simplex virus*) neonatal tipo 1 y el HSV-2 pertenecen a la subfamilia del virus del herpes alfa, que se

circunscribe dentro de la familia *Herpesviridae*. La infección por HSV puede ocurrir debido a la exposición a este durante el trabajo de parto en una mujer con infección genital por HSV. También es posible una infección ascendente después de la ruptura de las membranas. La infección en la madre suele ser asintomática. Se puede presentar también infección posnatal por el contacto con una lesión cutánea por herpes en la madre o en otro cuidador.¹³

En aproximadamente la mitad de los niños se observan infecciones de la piel, la boca y los ojos (SEM, del inglés *skin, eye and mouth*), y en la otra mitad se diseminan o se restringen al SNC. Los síntomas relacionados con las infecciones SEM se diagnostican generalmente al final de la segunda semana. Se suelen presentar dificultades de alimentación, letargo, irritabilidad, fontanela tensa, crisis epilépticas e incluso coma. La progresión al SNC o la enfermedad diseminada puede aparecer cuando no se trata una infección SEM. Es importante conocer que las lesiones cutáneas no están presentes en un tercio de los bebés con encefalitis por HSV.

Las neuroimágenes muestran anomalías de la sustancia blanca y de los núcleos grises de la base. Se describen tres patrones de anomalías en las IRM, a saber: a) en la distribución de la zona limitófe, b) en los tractos corticoespinales y c) en los lóbulos frontal/temporal.⁹

Virus Zika

El virus Zika (ZIKV, del inglés *Zika virus*) es un arbovirus considerado un nuevo miembro de TORCH que conduce a una infección congénita a través de la transmisión vertical y afecta el desarrollo cerebral al interrumpir la sinaptogénesis.¹⁴ Existen muchas similitudes con respecto a las lesiones cerebrales para el síndrome congénito de Zika y la infección congénita por CMV. Las infecciones virales adquiridas perinatalmente tienden a dañar la sustancia blanca y es más probable la evolución quística en el recién nacido prematuro en comparación con el recién nacido a término.¹⁵

A partir de que en el año 2015 en Brasil comenzó a presentarse un incremento en el número de recién nacidos con microcefalia que eran producto de madres con antecedentes de enfermedad febril y erupción cutánea inespecífica durante el embarazo, la microcefalia se convirtió en un problema de salud pública en ese país. Pocos meses después, se describió la relación causal entre la microcefalia congénita y el virus del Zika.⁵

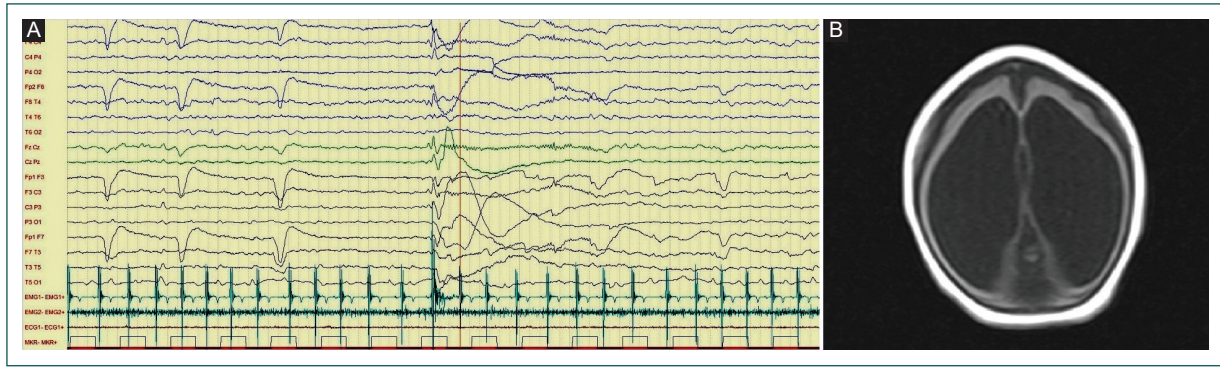


Figura 1. Patrón electroencefalográfico e imagenológico en pacientes con síndrome de Zika congénito. **A:** se muestra segmento del electroencefalograma en el que se precisa patrón ictal electroencefalográfico en una crisis generalizada epiléptica en preescolar con síndrome de Zika congénito. **B:** corte axial de imagen de resonancia magnética cerebral en el que se reporta dilatación de los ventrículos, agenesia del cuerpo calloso, atrofia de sustancia gris y blanca, y afinamiento de la corteza.

Fuente: Programa de evaluación y tratamiento de las epilepsias farmacorresistentes del Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

El ZIKV sigue siendo endémico y ha mostrado implicaciones perinatales importantes. Se conoce que en casos de una infección materna ocasionada por el ZIKV aproximadamente una cuarta parte de los fetos se infectarán congénitamente, de los cuales un tercio presentarán complicaciones graves al nacer o pérdida fetal. El ZIKV parece apuntar a las células progenitoras neurales humanas, lo que causa un aumento de la muerte celular y la disregulación del ciclo celular, que interrumpe el desarrollo y la migración neuronal. Estudios de laboratorio demuestran que el virus Zika atraviesa la placenta y se replica en las células cerebrales humanas. Como consecuencia de esto, la evolución natural del recién nacido y los hitos del desarrollo resultan comprometidos. Se plantea que el riesgo de anomalías cerebrales congénitas puede ser 50 veces mayor en madres que presentaron infección por el virus del Zika en el embarazo en comparación con aquellas que no lo padecieron.¹⁶

La expresión clínica de la infección congénita por el ZIKV incluye múltiples manifestaciones, a saber: dismorfias, anomalías ortopédicas, lesiones oftalmológicas y auditivas, microcefalia e hidrocefalia. Además, se presenta asociada a desproporción craneofacial, irritabilidad, hipertonia, hemiparesia, movimientos extrapiramidales, disfagia, defectos coriorretinianos, epilepsia, así como a mala diferenciación de la corteza.¹⁷ El síndrome de Zika congénito, definido por calcificación intracraneal, disminución del volumen cerebral y microcefalia al nacimiento o ulteriormente, puede tener manifestaciones clínicas y radiológicas similares a otras

infecciones congénitas del grupo TORCH. Se reconoce que la carga de este síndrome podría ser menor que la descrita inicialmente en América del Sur y no diferir de otras infecciones congénitas.^{17,18}

Las neuroimágenes demuestran alteraciones en el desarrollo de la corteza cerebral, predominando diversos grados de lisencefalia (paquigiria/agiria). Radiográficamente, también se ha descrito una disminución del volumen cerebral, así como calcificaciones intracerebrales, malformación cortical difusa, atrofia, ventriculomegalia, borramiento de la sustancia blanca o hipoplasia cerebelosa y del tronco encefálico.¹⁹

En el 2019 ingresaron a la Unidad de Telemetría Video EEG del Centro Internacional de Restauración Neurológica de Cuba 37 niños procedentes de Venezuela nacidos en el 2016, esto con el objetivo de evaluar y diagnosticar las crisis y las epilepsias que padecían. El 27% (10 de 37) presentaron síndrome de Zika congénito. Todos los pacientes evaluados con este síndrome presentaron microcefalia y crisis epilépticas focales o generalizadas. En las neuroimágenes estructurales predominó la presencia de calcificaciones, ventriculomegalia y alteraciones del desarrollo cortical (Figs. 1A-B).

Coronavirus SARS y MERS

Antes de la pandemia actual ocasionada por el SARS-CoV-2, la evaluación de la transmisión materno-fetal de los coronavirus ha sido muy escasa en la literatura. En un estudio piloto prospectivo se analizó

la transmisión vertical en 159 muestras de madre y recién nacido, y se detectó coronavirus en siete de los recién nacidos, los autores concluyeron la posibilidad de transmisión vertical. Durante la epidemia del SARS-CoV de 2003, la infección durante el embarazo se asoció con enfermedad materna grave, mortalidad materna y riesgo de aborto espontáneo. Más de 100 mujeres embarazadas se identificaron durante el brote de SARS, y aun cuando actualmente se revisan los resultados de esos embarazos, se ha reportado retardo del crecimiento intrauterino.²⁰

En una investigación en la que se analizaron placenta de embarazos complicados por infección materna por SARS-CoV, las anomalías más graves observadas incluyeron vasculopatía trombótica fetal extensa y áreas de vellosidades coriónicas avasculares.²¹ Estos hallazgos se interpretaron debido a una mala perfusión vascular fetal; sin embargo, no se confirmó el ARN (ácido ribonucleico) para el SARS-CoV, ni los efectos citopáticos virales en esta serie de casos.

Los resultados de investigaciones realizadas en fetos y neonatos en el contexto de infección por MERS-CoV son limitados. Solo se han reportado 13 casos de infección por MERS-CoV en mujeres embarazadas, con una tasa de mortalidad fetal reportada del 27%.²⁰ En la mayoría de estos casos, no se realizó evaluación virológica del feto/lactante. La única evidencia de MERS en el embarazo descrita fuera de Medio Oriente corresponde a un caso reportado en Corea del Sur, donde el recién nacido fue sano, y aunque no se realizó prueba de ARN viral se informó que la sangre del bebé no contenía ningún anticuerpo IgG, IgM o IgA contra MERS-CoV. Rasmussen *et al.*²² informaron sobre una paciente trabajadora sanitaria de Arabia Saudita que se recuperó. Sobre los resultados de este embarazo, no existen aún reportes.

Evidencias en animales de CoV SARS y MERS

Se han descrito modelos animales para coronavirus SARS y MERS; sin embargo, la transmisión congénita o perinatal ha recibido poca atención. En un experimento en el que se usó una cepa virulenta del coronavirus murino (M-CoV) en un modelo de embarazo, se demostró infección de la placenta y el feto en ratones.^{23,24} Por otro lado un arterivirus porcino relacionado con los coronavirus se ha asociado con la muerte fetal temprana en cerdos.²⁵ En otro estudio en el que se analizaron gatos con infección por coronavirus durante el embarazo, se reportó peritonitis infecciosa

en el periodo de recién nacido y los gatitos se convirtieron en portadores del virus.²⁶

Hasta la fecha, la morbilidad y la mortalidad descritas para las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV durante el embarazo no parecen ser tan graves para SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2

La información disponible sugiere que la infección por SARS-CoV-2 fue originariamente zoonótica, pero la transmisión actual es de persona a persona por gotas respiratorias después de un contacto cercano con una persona infectada (< 2 m) o inoculación del virus en ojos, nariz o boca a causa de un contacto directo con superficies contaminadas por secreciones infectadas. La transmisión también se puede producir por medio de heces fecales contaminadas, pero la propagación por esta vía es mucho menos relevante.²⁷

Como hemos presentado, las evidencias de epidemias por coronavirus similares como el SARS-CoV y el MERS-CoV no han demostrado riesgo de transmisión vertical. Sin embargo, partiendo de las lecciones aprendidas sobre los efectos en el SNC de las infecciones virales congénitas y la analogía con los hallazgos en modelos animales de enfermedad por coronavirus, resulta plausible continuar investigando la posibilidad de transmisión congénita de SARS-CoV-2 en humanos.

La demostración de infección congénita a partir de la transmisión vertical intrauterina por SARS-CoV-2 es muy controversial. Hasta la fecha, la mayoría de las revisiones no ofrecen evidencia concluyente de transmisión transplacentaria por SARS-CoV-2.²² Una revisión reciente, en la que se incluyó información clínica, de laboratorio y datos virológicos, reveló que, a diferencia de las mujeres embarazadas con infecciones causadas por coronavirus SARS y MERS, en las 38 mujeres embarazadas con COVID-19 no hubo muerte materna. Se describieron signos y síntomas de enfermedad en algunos recién nacidos productos de madres infectadas por SARS-CoV-2, los cuales incluyeron dificultad para respirar, fiebre, trombocitopenia, pruebas de función hepática anormal, taquicardia, vómitos y neumotórax.²⁸ Un bebé nacido prematuramente a una edad estimada de 34 semanas falleció debido a choque refractario, falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada. A pesar de la evidencia de enfermedad en algunos recién nacidos, no hubo evidencia virológica de infección en los recién nacidos y no se confirmó la transmisión intrauterina de SARS-CoV-2. Asimismo, un

estudio que evaluó los resultados de 55 mujeres embarazadas enfermas de COVID-19 y 46 recién nacidos, no ofreció evidencia definitiva de transmisión vertical.²⁹

Sin embargo, y en contraste con estas observaciones, reportes de series de casos más recientes generaron preocupación por la posibilidad de transmisión vertical del SARS-CoV-2. En un estudio realizado en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan, en China, seis mujeres con enfermedad leve de COVID-19 dieron nacimiento por medio de una cesárea y con medidas estrictas para el control de infecciones, las cuales incluyeron aislamiento de sus bebés inmediatamente después del parto. Aunque asintomáticos, dos de esos seis bebés tenían anticuerpos IgM contra el SARS-CoV-2 y todos fueron negativos en pruebas posteriores seriadas de ARN viral.³⁰ En un segundo informe del hospital de Wuhan, Zeng *et al.* identificaron tres recién nacidos con COVID-19 en una evaluación de 33 recién nacidos de madres con COVID-19; en todos se constató neumonía neonatal y síndrome de dificultad respiratoria confirmada en radiografía de tórax. Se precisó infección neonatal por SARS-CoV-2 con base en resultados positivos de PCR-qRT (prueba en tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa), obtenida de los hisopos nasofaríngeos y anales en dos pruebas realizadas a los dos y a los cuatro días del nacimiento. Sin embargo, los tres niños fueron negativos para el ARN del SARS-CoV-2 a los días seis y siete de nacidos.³¹

En otro orden de ideas, en un estudio se ha confirmado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés *angiotensin converting enzyme 2*) constituye el receptor de superficie de las células sensibles para el SARS-CoV-2, y desempeña un papel esencial en la infección y transmisión humana. Ese estudio reveló que la ACE2 se expresa en tipos celulares específicos de la interfaz materno-fetal y en los órganos fetales.³² Un estudio publicado por Zhao *et al.* sugiere que existe la posibilidad de que el SARS-CoV-2 se propague transplacentariamente por medio de la ACE2, pues demuestra la expresión en placentas humanas de esta enzima.³³ Por otro lado, el daño de la barrera placentaria causado por hipoxemia materna severa en mujeres enfermas de COVID-19 también podría constituir una forma potencial a través de la cual el SARS-CoV-2 causaría infección intrauterina por transmisión vertical.

La evidencia práctica más convincente de este tipo de transmisión es hoy casi inviable técnicamente y resultaría de la confirmación de la replicación del SARS-CoV-2 en los tejidos pulmonares fetales. En

tanto que el enfoque práctico para investigar la existencia de infección viral intrauterina es confirmar la presencia del virus en la placenta, el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical y las muestras de torunda faríngea neonatal.

Otras rutas no maternas de transmisión perinatal en estos casos no deben descartarse y podrían incluir la transmisión por aerosoles y gotas en la sala de partos o la transmisión en el canal de parto. La transmisión posnatal por medio de la lactancia materna también debe considerarse, pero existe información alentadora que sugiere la ausencia de transmisión por esta vía.³⁴

Tanto la transmisión intraparto durante el parto vaginal como la adquisición posnatal por medio de la leche materna están bien descritas para la infección por CMV. Estos modos de transmisión complican el análisis para definir si un bebé sometido a evaluación para CMV congénito puede haber adquirido infección en el útero frente a una adquisición posparto. Los estudios realizados hasta la fecha nos dejan con la incertidumbre sobre si el SARS-CoV-2 puede ser adquirido de manera intrauterina.

Los resultados publicados hasta hoy abren interrogantes que todavía no tienen respuesta. La mayoría de los casos en los estudios descritos han manifestado síntomas de leves a moderados y todos, por supuesto (debido a la fecha de inicio de la pandemia que, al momento de la elaboración de este estudio no superaba los cinco meses), ocurrieron durante el tercer trimestre del embarazo; por lo tanto, el intervalo de tiempo desde la manifestación clínica de la infección por SARS-CoV-2 hasta el parto ha sido muy corto. Dado que la barrera placentaria puede retrasar temporalmente la transferencia del virus de la madre al feto, como se observa en la infección por CMV, no está dilucidado si podría existir un riesgo de transmisión vertical cuando la infección por SARS-CoV-2 ocurre en el primer o segundo trimestre, o cuando exista un intervalo largo de tiempo entre las manifestaciones clínicas y el parto.

De las analogías con los efectos en el sistema nervioso central de otras epidemias por virus TORCH, y extrapolando los hallazgos en modelos animales, podríamos esperar consecuencias similares de la infección por SARS-CoV-2 en el sistema nervioso (cuadro I).

Aunque se necesita más información, podríamos afirmar que el virus SARS-CoV-2 puede transmitirse en algunos casos de la madre al feto y podría a futuro incluirse en la lista de infecciones por virus TORCH. Tanto la evidencia proporcionada por estudios en

Cuadro I. Principales secuelas en el sistema nervioso central ocasionadas por virus TORCH, las cuales son potencialmente extrapolables a la infección por SARS-CoV-2

	Secuelas más significativas
Signos clínicos	Coriorretinitis Cataratas Hipoacusia neurosensorial Microcefalia Crisis epilépticas Trastornos en el desarrollo Hipertonía Hemiparesia Movimientos extrapiramidales Disfagia
Hallazgos en las neuroimágenes	Trastornos del desarrollo cortical, como lisencefalia (paquigiria/agiria) Disminución del volumen cerebral, como hidrocefalia y ventriculomegalia Calcificaciones intracraneales (periventriculares, tallo cerebral, cerebelo) Hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso Hipoplasia cerebelosa/del tallo cerebral Retraso en la mielinización

modelos animales, como los reportes en embarazadas y recién nacidos con enfermedad de COVID-19 ofrecen evidencia de transmisión vertical. Asimismo, la demostración de que el SARS-CoV-2 produce ARNm, sugiere también plausibilidad biológica de la transmisión transplacentaria.

En resumen, los datos publicados a la fecha de esta revisión (a solo tres meses de iniciada la pandemia) plantean varias consideraciones: a) el virus SARS-CoV-2 puede transmitirse al feto en el útero, pero la frecuencia y la gravedad de las infecciones adquiridas por esta ruta no están definidas completamente, y no ofrecen evidencia concluyente de la transmisión intrauterina de SARS-CoV-2 de mujeres embarazadas infectadas a sus fetos; b) la transmisión vertical de la infección materna por el SARS-CoV-2 durante el tercer trimestre parece no ocurrir o solo acontece muy raramente; c) no se conocen las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo.

Existen entonces desafíos que demandan el desarrollo de futuras investigaciones que aborden áreas esenciales en relación con la transmisión vertical del SARS-CoV-2, los cuales citamos a continuación:

1. Evaluar el riesgo de efectos adversos fetales en mujeres embarazadas con COVID-19 adquirida durante el primer y segundo trimestre.
2. Desarrollar y perfeccionar las estrategias para diferenciar las vías posibles de transmisión potencial en el periodo neonatal: transplacentaria frente a intra-parto frente a posparto.
3. Establecer protocolos para el control y el seguimiento a las mujeres embarazadas sospechosas antes y después del parto. Deben estandarizarse aspectos técnicos y metodológicos para la realización de pruebas seriadas confiables (ARN del SARS-CoV-2 y serológicas complementarias) para definir la transmisión vertical del SARS-CoV-2.
4. Estudiar biomarcadores maternos y neonatales (posiblemente IL-6) que se correlacionen con la transmisión materno-fetal. El análisis de placenta de mujeres positivas a COVID-19 para marcadores virológicos e histológicos de infección debe ser un área de alta prioridad para la investigación.
5. Considerar a la embarazada como prioridad para el tratamiento con candidatos vacunales e inmunoterapias. En este contexto, los esfuerzos que se han considerado para bloquear la transmisión del CMV durante el embarazo pueden ser muy instructivos.
6. Desarrollar de manera imperiosa una vacuna eficaz para la COVID-19, la cual debe proteger no solo la salud materna durante el embarazo y el parto, sino también minimizar el riesgo de infección fetal y neonatal al inducir anticuerpos transplacentarios que puedan ayudar a prevenir la infección por otras exposiciones familiares y comunitarias, y reducir el riesgo de transmisión posnatal de madre a hijo en el periodo neonatal.

Conclusiones

Las lecciones aprendidas sobre los efectos en el SNC de otras epidemias por virus TORCH, como la del virus Zika en Brasil, y la analogía con los hallazgos en modelos animales plantean el riesgo de infecciones congénitas y adquiridas perinatalmente, las cuales están relacionadas con el SARS-CoV-2. A la fecha de elaboración de este estudio, todavía no se precisan las consecuencias en el SNC de la infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo. Investigaciones futuras que permitan abordar el panorama de toda la gestación ayudarán a dilucidar estas interrogantes. Resulta trascendente identificar servicios y programas de salud prioritarios con un enfoque interdisciplinario, los cuales incluyan la vigilancia

virológica de las mujeres embarazadas, así como las intervenciones terapéuticas para prevenir la transmisión en el periodo neonatal.

Conflicto de intereses

La autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- Bale JF, Jr. Congenital cytomegalovirus infection. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:319-26. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00015-8.
- Muldoon KM, Fowler KB, Pesch MH, Schleiss MR. SARS-CoV-2: Is it the newest spark in the TORCH? *J Clin Virol*. 2020;127:104372. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104372..104372
- Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(2):130-6.
- Visintine AM, Gerber P, Nahmias AJ. Leukocyte transforming agent (Epstein-Barr virus) in newborn infants and older individuals. *J Pediatr*. 1976;89(4):571-5.
- Leung KKY, Hon KL, Yeung A, Leung AKC, Man E. Congenital infections in Hong Kong: an overview of TORCH. *Hong Kong Med J*. 2020;26(2):127-38.
- Tahotna A, Brucknerova J, Brucknerova I. Zika virus infection from a newborn point of view. TORCH or TOR-ZiCH? *Interdiscip Toxicol*. 2018;11(4):241-6.
- Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr*. 2011;78(1):88-95.
- Del Pizzo J. Focus on diagnosis: congenital infections (TORCH). *Pediatr Rev*. 2011;32(12):537-42.
- De Vries LS. Viral Infections and the Neonatal Brain. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;32:100769. doi: 10.1016/j.spen.2019.08.005
- Chimelli L, Avvad-Portari E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(1):95-9.
- Fabris C, Mombro M, Lio C. [Congenital infections caused by TORCH agents]. [Article in Italian] *Pediatr Med Chir*. 1986;8(4):443-52.
- Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, de Catte L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol*. 2016;26(10):3760-9.
- Boppana SB, Britt WJ, Fowler K, Hutto SC, James SH, Kimberlin DW, et al. Pathogenesis of Non-Zika Congenital Viral Infections. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_10):S912-8.
- Coyne CB, Lazear HM. Zika virus - reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(11):707-15.
- Bryson Y. Zika virus congenital syndrome, the new Z in TORCH? Prospects for diagnosis prevention and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(1):94-6.
- Adachi K, Nielsen-Saines K. Zika clinical updates: implications for pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(1):105-16.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1981-7.
- Wood H. High risk of epilepsy in children with Zika-related microcephaly. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(4):184-0337.
- Van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Junior HV, Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(47):1343-8.
- Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. Management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(4):358-64.
- Ng WF, Wong SF, Lam A, Mak YF, Yao H, Lee KC, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology*. 2006;38(3):210-8.
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;(20):10.
- Katami K, Taguchi F, Nakayama M, Goto N, Fujiwara K. Vertical transmission of mouse hepatitis virus infection in mice. *Jpn J Exp Med*. 1978;48(6):481-90.
- Barthold SW, Beck DS, Smith AL. Mouse hepatitis virus and host determinants of vertical transmission and maternally-derived passive immunity in mice. *Arch Virol*. 1988;100(3-4):171-83.
- Barthold SW, Smith AL. Virus strain specificity of challenge immunity to coronavirus. *Arch Virol*. 1989;104(3-4):187-96.
- 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;276:3853.
- Amanat F, Krammer F. SARS CoV 2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52(4):583-9.

28. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60.
29. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
30. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 2020;323(18):1848-9. doi: 10.1001/jama.2020.4861
31. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):722-725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
32. 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.
33. Zhao S, Chen H. Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. *Quant Biol.* 2020;1-9. doi: 10.1007/s40484-020-0199-0
34. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-15.

Cómo citar este artículo:

Morales-Chacón LM. Transmisión vertical del SARS CoV 2. Impacto en el sistema nervioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 2:S215-223.