

Mecanismos de acción y efectos fetales adversos del contagio por virus del zika, virus del dengue, virus del herpes simple y virus del papiloma humano durante el embarazo

Mechanisms of infection and fetal adverse effects of Zika virus, Ebola virus, Herpes Simplex virus and Human Papillomavirus infection during pregnancy

Guadalupe C. Romero-Juárez ^a, Mario I. Ortiz ^b, Víctor M. Muñoz-Pérez ^c

Abstract:

Background. During pregnancy, the immune response of the placenta to viruses and other pathogens plays an important role in determining the vulnerability of a pregnant woman to various infectious diseases such as Zika, Ebola, herpes simplex, and human papilloma. At the maternal-fetal interface, trophoblastic cells, decidual cells, interferons, proteins, and pro-inflammatory molecules serve to minimize and mitigate the spread of viruses between the mother and the developing fetus through a complex system of antiviral immune signaling that involves cellular and molecular responses of maternal-fetal origin. Therefore, the main objective of the present review is to synthesize current information on the effects and mechanisms of action of viral infections during pregnancy. **Method.** A PubMed, Scopus, Web of Science literature search was performing. We reviewed the experimental studies of *in vivo*, *in vitro* and clinical models of viral infections, their adverse effects during pregnancy and the main current treatments published from 2001 to 2020, where each article synthesizes the information on the pregnancy, as well as the cellular mechanisms involved in the mitigation and infection of the different viruses included in this review. **Results.** A total of 30 articles were included, of which 8 were *in vitro* studies, 5 *in vivo* and 7 clinical; the remaining studies corresponded to bibliographic reviews. In general, viral infections during pregnancy were shown to have negative effects on the cardiovascular and central nervous system, in addition to causing premature labor and fetal death in most cases. Inflammatory responses, decidual cells, human antimicrobial cells, intrinsic regulators, proteins, and pro-inflammatory molecules help mitigate the fetal effects of viral infection, as well as secure and protect pregnancy. **Conclusion.** The placenta and its adjoining decidual cells, as well as the immune system and the gestational stage where the infection occurs, represent important immune components in maternal cellular responses to viral infections, which in turn promote the fetal immune response. However, more studies are still needed to elucidate and clarify the molecular mechanisms involved in viral infection in order to take future actions associated with treatment and prevention during future infections and pandemics.

Keywords:

Viral infection, virus, maternal and fetal immunization, placenta, action mechanism

Resumen:

Antecedentes. Durante la gestación, la respuesta inmunitaria de la placenta hacia los virus y otros patógenos juega un papel importante en la determinación de la vulnerabilidad de una mujer embarazada frente a diversas enfermedades infecciosas como zika, ébola, herpes simple y papiloma humano. En la interfaz materno-fetal, las células trofoblásticas, células deciduales, interferones, proteínas y moléculas proinflamatorias, sirven para minimizar y mitigar la propagación de virus entre la madre y el feto en desarrollo a través de un complejo sistema de señalizaciones inmunitarias antivirales que implican respuestas celulares y moleculares de origen materno- fetal; por lo tanto, el objetivo de esta revisión es sintetizar la información actual sobre los efectos y

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Biología, Centro de Investigación Biológica, <https://orcid.org/0000-0001-6903-3183>, Email: cristyjuarez3003@gmail.com

^b Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud, <https://orcid.org/0000-0003-1047-6304>, Email: mario_i_ortiz@hotmail.com

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud, <https://orcid.org/0000-0003-1820-0839>, Email: victor9783@hotmail.com

mecanismos de acción de las infecciones virales durante el embarazo. **Método.** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus, Web of Science. Revisamos los estudios experimentales de modelos *in vivo*, *in vitro* y clínicos de las infecciones virales, sus efectos adversos durante el embarazo y los principales tratamientos actuales publicados de 2001 a 2020, donde de cada artículo se sintetizó la información sobre efectos de la infección viral durante el embarazo, así como los mecanismos celulares implicados en la mitigación e infección de los diferentes virus incluidos en esta revisión. **Resultados.** Se incluyeron un total de 30 artículos, de los cuales ocho fueron estudios *in vitro*, cinco *in vivo* y 7 clínicos; los estudios restantes correspondieron a revisiones bibliográficas. En general, las infecciones virales durante el embarazo mostraron tener efectos negativos en el sistema nervioso central y cardiovascular, además de provocar parto prematuro y muerte fetal en la mayoría de los casos. Las respuestas inflamatorias, células deciduales, células humanas antimicrobianas, reguladores intrínsecos, proteínas y moléculas proinflamatorias ayudan a mitigar los efectos fetales por la infección viral, así como, asegurar y proteger el embarazo. **Conclusión.** La placenta y las células deciduales anexas, así como el sistema inmunológico y etapa gestacional en donde se presenta la infección, representan importantes componentes inmunitarios en las respuestas celulares de origen materno frente a infecciones víricas, que, a su vez, promueven la respuesta inmunitaria fetal. Sin embargo, aún se necesitan más estudios para dilucidar y esclarecer los mecanismos moleculares implicados en la infección viral para poder tomar acciones futuras asociadas al tratamiento y prevención durante infecciones y pandemias futuras.

Palabras Clave:

Infección viral, virus, inmunización materna y fetal, placenta, mecanismo de acción

Introducción

Las pandemias virales amenazan a la población en general, sin embargo, las mujeres embarazadas son más susceptibles a los efectos de las enfermedades virales debido a la condición inmunológica innata causada por el embarazo, pues, se ha hecho evidente que múltiples virus pueden entrar y residir en la placenta, líquido amniótico y compartimiento fetal, lo que resultaría de complicaciones relacionadas con el embarazo como muerte fetal, parto prematuro y efectos subclínicos fetales evidentes con el paso del tiempo, por mencionar, lesiones de órganos específicos, anomalías congénitas del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular, además de tener alto riesgo de padecer alguna enfermedad crónica a corto o largo plazo como resultado de la infección.¹⁻³ De la misma manera, una infección viral durante el embarazo, podría afectar la homeostasis normal en el sitio de implantación, así como el sistema inmunológico sistémico de la madre promoviendo una respuesta inmunitaria que se desencadena en presencia de infecciones sistémicas con el objetivo de proteger el embarazo y al feto en crecimiento.^{2,4-6} La influencia de diferentes infecciones y la importancia de comprender el papel de la infección viral durante pandemias como ébola, coronavirus, zika, herpes simple (VHS) y papiloma humano (VPH), ayudará a desarrollar o diseñar posibles tratamientos y/o métodos de prevención adecuados para prevenir la mortalidad materna y lesiones fetales subclínicas.¹⁻⁷ El objetivo de esta revisión es sintetizar la información actual sobre los efectos y mecanismos de acción de las infecciones virales durante el embarazo.

Método

El objetivo es sintetizar la información actual sobre los efectos y mecanismos de acción de las infecciones virales durante el embarazo.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus, Web of Science, de 2001 a 2020; la revisión bibliográfica buscó identificar estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, así como, estudios clínicos sobre los principales efectos fetales y mecanismos de acción de una infección viral durante el embarazo. De cada artículo que arrojó la búsqueda, se seleccionaron los de interés para esta revisión, después de la selección de títulos y resúmenes, los artículos elegidos se sometieron a la revisión del artículo completo.

Resultados

Se incluyeron un total de 30 artículos en esta revisión sobre cuatro virus (virus del zika, virus del ébola, virus del herpes simple y virus del papiloma humano) con efectos negativos sobre el embarazo. Los virus que se abarcaron para esta revisión, fueron aquellos, que, por criterio de los autores, existía escasa información o información no reciente sobre los mecanismos y efectos adversos fetales.

Asimismo, en esta revisión se incluyeron los mecanismos celulares y moleculares implicados en la protección del embarazo frente a una infección viral (inmunización materna),¹⁻¹² así como, los mecanismos de acción de los distintos virus incluidos en esta revisión;^{1,2,7-9,11-35} para el caso del virus del zika se revisaron tres clínicos,¹³⁻¹⁵ dos estudios *in vitro*^{14,16} y tres *in vivo*;^{13,15,18} de la misma forma para el virus del ébola se incluyeron un estudio *in vivo*¹⁹ y tres clínicos;²²⁻²⁴ para

el virus del herpes simple, se analizaron tres estudios *in vitro*^{8,9,30}, uno *in vivo*³¹ y tres clínicos;²⁶⁻²⁸ por último, para el virus del papiloma humano se consideraron tres estudios *in vitro*³³⁻³⁵ y dos clínicos.^{31,32} Finalmente, esta revisión abarca los tratamientos farmacéuticos y médicos actuales para la protección del embarazo frente a una infección viral.³⁶⁻⁴²

Immunización materna

Frente a diversos patógenos, incluidos los virus, la respuesta inmunológica materna y fetal innata es activada en función de mecanismos celulares y moleculares de las células endometriales y placentarias importantes para el mantenimiento del embarazo y correcto desarrollo fetal, además, de ser los encargados de proveer entornos proinflamatorios y antiinflamatorios necesarios para la reparación de tejidos, eliminación de restos celulares y conservación del equilibrio celular interno frente a una infección.^{1,7} Aunque aún no se conoce con exactitud la mayoría de los procesos celulares y moleculares implicados en la protección del embarazo frente a una infección viral, se sabe que la función endometrial es crucial para el mantenimiento del

entorno endócrino, inmunológico y molecular óptimo que regule la implantación, unión, invasión, desarrollo adecuado y maduración completa del embrión a través de diversos cambios adaptativos de las células endometriales (decidualización) hasta diferenciarse en células altamente especializadas con capacidades secretoras e invasoras hacia la placenta; en donde ahí, los antígenos maternos y fetales producidos se liberan de manera gradual y creciente a medida que el blastocisto se convierte en embrión y a su vez en feto;^{2,3,5,8} es por eso que, en presencia de una infección viral, el trofoblasto (componente importante de la placenta) es capaz de reconocer, eliminar y prevenir la transmisión vertical materno-fetal del virus, pues desencadena respuestas inmunoregulatoras de las células inmunes deciduales (macrófagos, células dendríticas, células T reguladoras, células asesinas naturales uterinas), células humanas antimicrobianas, reguladores intrínsecos (troll o TLR), moléculas proinflamatorias (citoquinas células Hofbauer, interferones y factores antivirales) y proteínas (inmunoglobulina G) necesarias para sostener y proteger el embarazo (Figura 1).^{1,2,6-8}

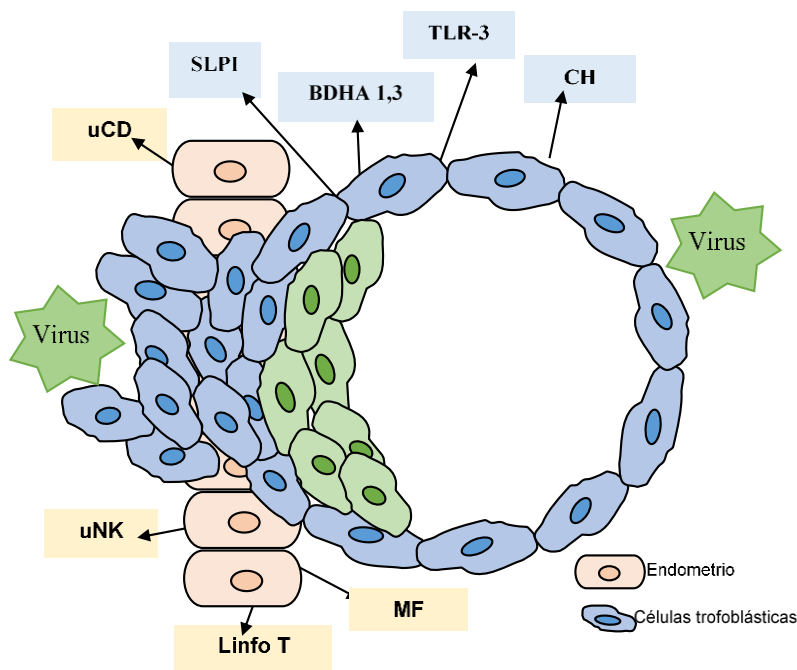


Figura 1. El trofoblasto, la unidad celular de la placenta, reconoce los microorganismos e inicia una respuesta inmune (recuadros azules); que en conjunto con las células deciduales (recuadros rosas) se crea un entorno endócrino, inmunológico y molecular necesario para protegerse activamente contra los patógenos.^{1,2,6-8} SLPI: inhibidor de la proteasa leucocitaria

secretora; BDHA: beta defensinas humanas antimicrobianas; TLR-3: Células troll; CH: células Hofbauer; uCD: células dendríticas uterinas; uNK: células asesinas naturales; Linfo T: linfocitos T; MF: macrófagos.
Elaboración propia

Asimismo, la autofagia actúa como una respuesta celular importante para la degradación lisosomal de los virus, pues promueve la supervivencia celular y limita las señales inflamatorias asociadas con la invasión de patógenos que, en sinergia con los micro ARN (miARN) de células trofoblásticas primarias y los C19MC (grupo de miARN ubicados en el cromosoma 19) hexagonales liberados de las células trofoblásticas (mini ARN expresados en la placenta), confieren resistencia viral, pues estudios *in vitro* han demostrado la eficacia de esta unión de células contra VHS, hepatitis C y coxsackievirus B, activando una señalización antiviral y en muchos casos la producción de interferones antivirales, células Troll o incluso la señalización de células T, que, en conjunto impiden la trasmisión vertical del virus al feto;⁹ sin embargo, este mecanismo podría llegar a alterar la función normal del trofoblasto desencadenando inflamación sistémica, lo que llegaría a provocar parto prematuro o alteraciones funcionales de la placenta.^{8,10,11}

Además de las respuestas proinflamatorias, se promueve un proceso apoptótico dependiente de caspasas recién de la estimulación viral en los trofoblastos, que, en respuesta promueven mediadores

parácrinos y autócrinos, además de proteínas como TNF α (factor de necrosis tumoral) que, en conjunto con citocinas aumentan los antígenos virales y promueven la inducción apoptótica contra la infección viral.¹²

Infección viral en el embarazo y resultados fetales

Aún, cuando la mayoría de las infecciones virales durante el embarazo suelen ser asintomáticas y muchas de ellas no llegan a atravesar la barrera placentaria, diversos estudios demuestran lo contrario, pues, la placenta además de estar involucrada en el intercambio de nutrientes, también es un sitio designado para la transferencia de diversas hormonas, fármacos y patógenos; es por eso que una infección viral al comienzo del embarazo, podría afectar negativamente la homeostasis del feto en consecuencia de la respuesta materna generada en contra de la infección, pero que al mismo tiempo activa el sistema inmunológico del feto promoviendo entornos inflamatorios, que a su vez, generan una respuesta inmunoreguladora eficaz para mantener y asegurar el embarazo (Figura 2).^{8,11}

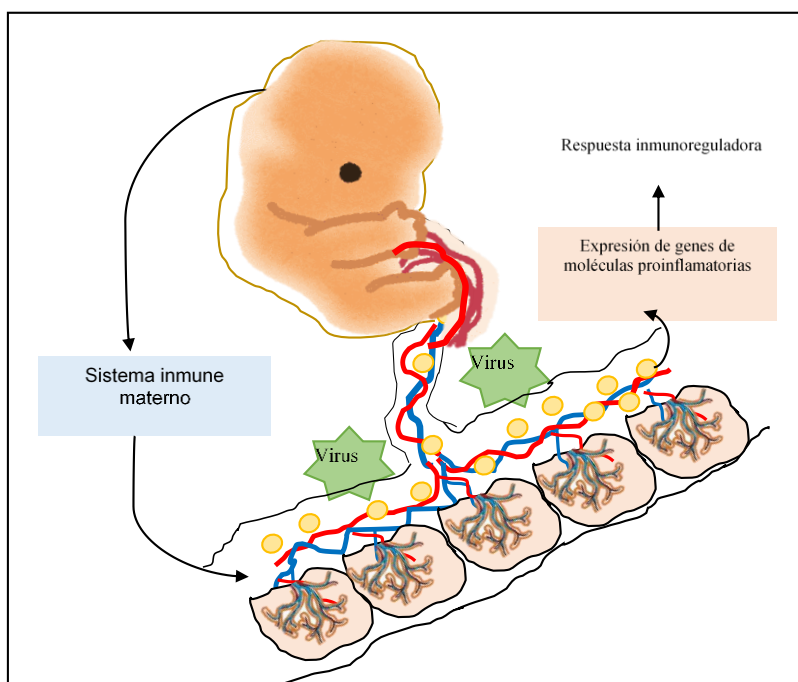


Figura 2. Representación gráfica de una infección viral en la placenta que desencadena una respuesta inflamatoria bidireccional, activado así, el sistema inmunológico materno y fetal en respuesta al patógeno.^{8,11}
Elaboración propia

Aunque no todos los virus presentan los mismos efectos negativos al feto, en la mayoría de los casos una infección viral desencadena muerte fetal y parto prematuro, de la misma manera, los efectos que llegue a causar la infección viral dependerán del tipo de virus y periodo de infección dependiente de la etapa gestacional de la mujer.¹² Por ejemplo, diversos virus de la familia Flaviviridae, como el virus del zika (VZ) causa problemas congénitos neuronales, y aunque en la mayoría de los casos esta enfermedad viral es asintomática (alrededor del 80%), cuando es sintomática produce efectos severos en el embarazo.^{7,13} Estudios clínicos realizados en una cohorte de mujeres estadounidenses infectadas por VZ, detectó material viral en el cerebro fetal, placenta, membranas y cordón umbilical,^{9,13,14} siendo en el primer trimestre de gestación la etapa más crucial de contagio e infecciones en el cerebro fetal y placenta, provocando anomalías congénitas como microcefalia (provocada por el daño a las células progenitoras neuronales), calcificaciones cerebrales, síndrome de Guillain-Barré, déficit auditivo y visual, disfagia (dificultad para tragar), espasticidad (músculos tensos y rígidos), contracturas, aborto espontáneo y muerte fetal intrauterina, siendo la primera y estas dos últimas las complicaciones más frecuentes.^{2,14-16} Aunque las anomalías más graves se observaron en durante el primer trimestre de gestación, la infección posterior también se ha asociados a microcefalia postnatal y a un alto índice de muerte fetal, abortos espontáneos, defectos de la médula espinal y malformaciones oculares y de las neuronas motoras o calcificaciones intracraneales en ratones supervivientes.^{17,18}

Igualmente, diversos estudios han citado los efectos negativos fetales del virus del ébola (VE), familia Filoviridae, siendo el primer y el segundo trimestre de gestación los períodos más vulnerables del embarazo frente a este virus, teniendo tasas de infección fetal de hasta un 50% a 86%.^{1,2,7} En el peor de los escenarios, esta infección puede resultar en una enfermedad hemorrágica febril aguda mortal, además de causar afectaciones cardíacas, pulmonares, neurológicas, gastrointestinales y hepáticas, todas estas previamente demostrados en modelos animal;¹⁹ además de las anteriores, diversos estudios catalogan a la sordera como la afectación más común, seguido de aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina y daños necróticos

no inflamatorios generalizados de los ojos, corazón y cerebro; además, los neonatos e infantiles llegan a tener un mayor riesgo de adquirir diabetes tipo 1 después de la infección congénita por VE.¹⁹⁻²¹ De igual manera las complicaciones clínicas obstétricas van desde hemorragias vaginales y dolor abdominal hasta dolor torácico y fiebre, Igualmente, estudios clínicos mostraron que la replicación de este virus fue aparentemente controlada por una respuesta inflamatoria, así como, por mecanismos citotóxicos implicados en la eliminación de células infectadas por VE.²²⁻²⁴

El virus del herpes simple (VHS), perteneciente a la familia Herpesviridae, presenta en general una seroprevalencia en mujeres gestantes de aproximadamente 72% al 80%.¹ Durante el último trimestre de gestación, los riesgos de infección oscilan de hasta 30% al 50%; mostrando afectaciones en tejidos epiteliales y terminaciones nerviosas, prevaleciendo altos riesgos de aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro e infecciones por herpes congénitas y neonatales, la infección neonatal por VHS adquirido durante el parto vaginal se caracteriza por lesiones cutáneas que pueden progresar a encefalitis, afectaciones del sistema nervioso central, que incluye, microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones e infartos hemorrágicos,^{1,6,8,9,20,25} además, estudios clínicos informan la prevalencia de presentar déficits neurológicos, ceguera, convulsiones, problemas de aprendizaje y patologías multiorgánicas sistémicas del hígado, pulmón, cerebro y glándulas suprarrenales.²⁶⁻²⁸ Estudios *in vitro* de muestras de tejido trofoblástico congelado de mujeres con pérdidas espontáneas infectadas con VSH, demostró que el material viral puede permanecer latente en las células trofoblásticas y reactivarse; de igual manera, se demostró que es capaz de replicarse eficazmente en la capa del citotrofoblasto.^{8,29,30} Asimismo, estudios *in vivo* indicaron mortalidad alta frente a este virus y se comprobó que los neonatos sobrevivientes a este virus presentaron afectaciones neurológicas (aproximadamente 70%) aún después del tratamiento con aciclovir.³¹

Del mismo modo, se ha detectado ADN de virus del papiloma humano (VPH) en células monoclonales de sangre periférica de mujeres gestantes, cordón umbilical, líquido amniótico, membranas fetales y células trofoblásticas placentarias, con prevalencia en el sincitiotrofoblasto (objetivo celular dominante del VPH), provocando complicaciones obstétricas importantes del

50 al 70% en el primer trimestre relacionadas con la disfunción de la placenta como hipoxia, apoptosis, aborto espontáneo y trabajo de parto prematuro como consecuencia de la ruptura prematura de las membranas.^{4,20} Igualmente, estudios clínicos citológicos, cervicales y patológicos han demostrado que la infección por VPH presente en el cuello uterino se relacionó con anomalías placentarias infecciones intraamnióticas y parto prematuro;⁷ asimismo, la presencia de este virus en la placenta podría indicar la posibilidad de infección transplacentaria y la incidencia de efectos adversos durante el resto de vida del neonato como posibles malformaciones e incluso posible transmisión del agente cancerígeno en la adolescencia, pues el VPH puede permanecer latente durante un periodo de tiempo prolongado en las células epiteliales y después reactivarse.^{31,32} Estudios *in vitro* respaldan la asociación que existe entre VPH y los resultados antes mencionados, debido a que se ha demostrado que el VPH puede afectar al feto por transmisión transplacentaria, lo que desencadenaría déficit en la implantación y pérdida fetal incluso antes de la 11 semana de gestación.³²⁻³⁵

Mecanismos de acción

En general, los virus son patógenos intracelulares que emplean diversos mecanismos involucrados en un ciclo de infección para la generación de nuevas partículas infecciosas con efectos adversos a las células diana.¹² Las infecciones virales presentes en la placenta provocan respuestas inflamatorias fetales y placentarias, pues, emplean moléculas de la superficie de las célula diana (como receptores), induciendo cambios conformacionales de varios componentes celulares de la placenta (trofoblastos, sincitiotrofoblastos y algunas células hematopoyéticas) que pueden llegar a causar daños fetales adversos al neonato.^{30,35} Aunque el daño fetal generalmente depende de la edad gestacional y del estado inmunológico de la madre; la transmisión del virus a los tejidos de la placenta fetal se da a través de cuatro rutas diferentes: (1) a través del endotelio vascular materno hasta los trofoblastos extravelosos endovasculares (TEV) (Figura 3, punto A), (2) a través de los macrófagos sanguíneos maternos infectados, que transmiten la infección a los trofoblastos placentarios (Figura 3, punto B); (3) a través de rutas paracelulares desde la sangre materna hasta los capilares fetales (Figura 3, punto C) y (4) por infección ascendente del tracto urogenital dando como resultado una infección vertical.^{6,8}

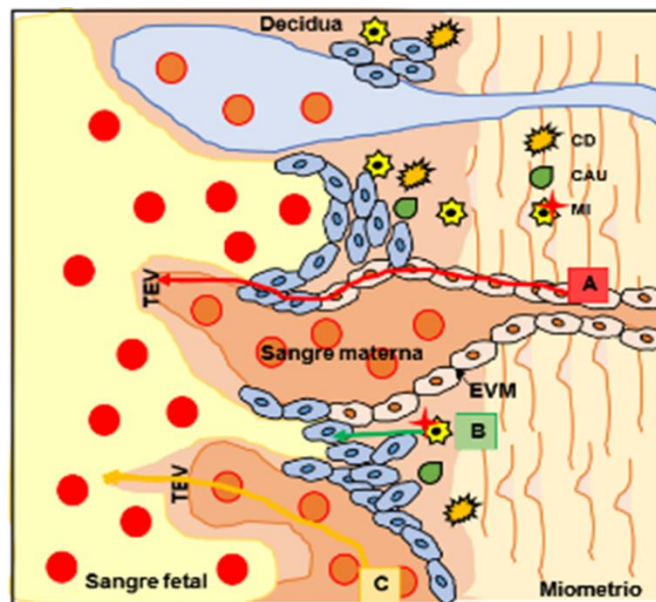


Figura 3: Representación gráfica de las vías de transmisión de los virus al compartimiento fetal.^{6,8} TEV: Trofoblasto extraveloso, EVM: Endotelio vascular materno, MI: macrófago infectado, CAU: células asesinas uterinas, CD: células dendríticas

Elaboración propia

Usualmente, una infección viral en la placenta desencadena una respuesta inflamatoria bidireccional, es decir, activa el sistema inmunológico de la madre y a su vez el del feto; sin embargo, aunque la infección viral no atraviese la barrera placentaria, estudios clínicos muestran que se promueve una respuesta inflamatoria en el feto (síndrome de respuesta inflamatoria fetal) en donde, el embrión llegan a tener niveles circulantes muy altos de citocinas proinflamatorias que logran afectar el sistema nervioso central y cardiovascular desencadenando anomalías morfológicas fetales y hemorragias, además de expresar cambios morfológicos sobre el cerebro fetal y aumentar el riesgo de padecer autismo, esquizofrenia y déficits neurosensoriales;^{8,18} lo anterior también experimentado en estudios preclínicos.³¹

Aun cuando la información sobre los mecanismos involucrados en la infección de VZ a las células placentarias y posteriormente a la cavidad fetal son escasos, diversos estudios en modelos *in vitro*^{14,16} e *in vivo*^{13,15,18} postulan que la infección causada por el VZ podría establecerse en el sitio de la placenta a través de la unión con el cofactor AXL expresado en las células endoteliales fetales, con una posible replicación en trofoblastos, células endoteliales fetales y macrófagos de Hofbauer; por lo tanto, la infección por VZ en la placenta, induce una respuesta inflamatoria que induce a la activación de interferones y citocinas proinflamatorias que activan el sistema inmune del feto justo después de la unión del genoma de VZ al receptor de entrada viral (AXL), ingresando al torrente sanguíneo y causando daño a los tejidos fetales.^{13,14} Por otra parte, en ratones, se ha demostrado que la infección sistémica por VZ requiere de una respuesta inmunitaria mediada por un interferón, por lo que, se postula que el mecanismo de infección involucrado actúa directamente sobre las células nerviosas del feto o a través del sistema inmunológico;¹⁵ aunado con esto, en muchos de los casos, el genoma viral podría empaquetarse por medio de una vía exosomal en las células trofoblásticas y, mediante la autofagia podría causar la expulsión de la partícula viral a la cavidad placentaria en lugar de degradarla, lo que a su vez, desencadenaría respuestas inmunitarias que podrían provocar indirectamente, defectos cerebrales; asimismo, existen pruebas de que infección por VZ desencadena apoptosis y daño vascular en la placenta fetal, la decidua basal materna y el cordón umbilical.^{16,17} Por último, estudios clínicos indican que la mayor parte de este virus es eliminado por interferones y citocinas producidas por las células trofoblásticas, lo que disminuye el riesgo de que el feto se llegue a infectar.¹⁸

El virus del ébola puede transmitirse de madre a hijo en el útero, durante el parto o por contacto con fluidos

corporales maternos después del parto, incluida la leche materna, pues estudios clínicos señalaron que dicha transmisión ocurre en el útero, pues, secuencias genómicas virales fueron encontradas en líquido amniótico, placenta y feto a partir del día 1 sintomático.^{19,21} De acuerdo a las características fisiopatológicas de este virus, puede resultar en una enfermedad hemorrágica febril, que al complicarse, se desarrollan anomalías sanguíneas importantes, pues, este virus parece infectar secuencialmente las células dendríticas desactivando el interferón 1 (IFN-1), seguido de los macrófagos y finalmente a las células endoteliales que contribuyen a un bajo nivel inmunológico frente a este tipo de virus.²¹ Aunque aún existe escasa información acerca del mecanismo de transmisión de VE, los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que este virus puede atravesar la barrera epitelial placentaria mediante micropinocitosis y endocitosis mediada por una proteína (clatrina) hasta llegar a la cavidad fetal, evadiendo las respuestas humorales y celulares, pues, el VE es capaz de codificar proteínas virales que inhiben la síntesis y respuesta de proteínas antivirales expresadas en la placenta como el IFN-1; en cambio, el ambiente inflamatorio generado en reacción a la infección por VE, genera una respuesta de células T y citocinas proinflamatorias, que a su vez activa a la IgG y a IgM, las cuales mostraron tener resistencia antiviral frente VE.^{22,23} Por su parte, se ha informado que el VE puede sobrevivir durante períodos prolongados de tiempo dentro del tejido humano, teniendo alta incidencia de contagio incluso después del parto.²⁴

Igualmente, el VHS se transmite al neonato a través de una infección ascendente o por la exposición con canal de parto donde se replica y propaga desde el sitio de entrada hacia las neuronas que irrigan la región inicial de la infección, además de que se ha demostrado que permanece latente y se reactiva causando efectos adversos al huésped, sin embargo, se ha documentado que esta reactivación secundaria tiene menos probabilidad de provocar la transmisión al bebé.^{26,28} La infección por VHS se inicia mediante la unión viral a receptores de membrana celular, seguida de la fusión de su envoltura con la membrana plasmática y el transporte de la envoltura al poro nuclear, liberando así el genoma viral, 30 que en respuesta, desencadena citocinas proinflamatorias, seguido de la activación microglial en el cerebro, llegando a causar problemas en la cognición y comportamiento. Por otra parte, para proteger al feto de este genoma viral, estudios *in vivo* mostraron que los antígenos maternos pueden acceder al tejido neural fetal a través de las barreras hematoencefálicas en desarrollo y así prevenir la infección.³¹

El efecto directo del VPH hacia las células trofoblásticas, provoca que los daños vinculados a estos sean más

notorios, pues además de causar preeclamsia, cambios de tipo aterosclerótico (acumulación de grasa) en los vasos placentarios y anomalías placentarias y congénitas, desencadena una respuesta inflamatoria sistémica materna,⁴ que potencializa la secreción de citocinas (como la metaloproteasa) producidas por las membranas fetales y la decidua, estimulando la liberación de prostaglandinas, provocando la contracción uterina causando así parto prematuro.²⁶ También, existe evidencia de la relación de niveles elevados de hormonas esteroides durante el embarazo y la prevalencia mayor de infecciones por VPH, pues se sabe que este entorno endócrino propicia la replicación del virus.^{26,32,33} Aunado con lo anterior, las vías de transmisión de VPH más citadas en la bibliografía son durante la fertilización (células germinales infectadas), en el embarazo (infección transamniótica ascendente), en el trabajo de parto (infección ascendente después de la ruptura de membranas) o durante el parto donde el feto puede infectarse por el paso del canal de parto contaminado (transmisión horizontal).^{34,35}

Tratamientos actuales

Aunque es bien sabido, que las vacunas han reducido y evitado en gran medida la prevalencia de ciertos patógenos virales (incluidos sarampión, paperas, poliomielitis, rubéola y la varicela) en muchas poblaciones; aún existen muchos virus de importancia médica para los que aún no se dispone de vacunas o tratamientos eficaces para su tratamiento y posible erradicación.³⁶ Dentro de esta revisión se encontró un posible tratamiento para VHS, VZ, VE y VPH; a pesar de los desafíos de realizar nuevas investigaciones sobre el tratamiento de diversas infecciones virales durante el embarazo, se están realizando numerosos estudios farmacológicos y médicos que van desde la aplicación de terapias antirretrovirales, terapia supresora, análogos de nucleósidos (como aciclovir, vidarabina, valaciclovir y famciclovir), anticuerpos monoclonales, entre otros; sin embargo, algunos de estos son únicamente prototipos y modelos preclínicos (como cidofovir, foscavir y cloroquina).^{18,36-41}

Para el tratamiento de enfermedades zoonóticas como la infección por VZ, un estudio de simulación virtual de ensayos clínicos, demostró que el tratamiento con cloroquina (3 dosis: 600 mg el día 1, seguida de un tratamiento de 2 días de 300 mg al día, y luego 150 mg al día desde el día 3) hasta el final del trimestre, previene replications virales del VIH humano, influenza humana A, virus de la encefalitis japonesa, y virus del dengue tipo 2, por lo que estos autores, comprobaron que el modelo desarrollado, proporcionaría una concentración plasmática dentro del intervalo de 0.3-2

mM, que potencialmente proporcionaría protección contra el VZ durante todo el embarazo.³⁷ Asimismo, estudios realizados en modelos *in vivo*, señalaron que el tratamiento con anticuerpos monoclonales humanos (mAb) un día antes de la infección por VZ redujo significativamente las cargas virales placentarias y fetales en ratones preñadas (cepa Dakar), además de mejorar significativamente las dimensiones de la placenta y el feto a niveles similares a los de los animales no infectados, disminuyendo notablemente la carga de VZ en la placenta (reducción de 660,000 veces) y cabeza fetal (reducción de 4900 veces); sin embargo, algunos tejidos permanecieron positivos para el ARN del virus.¹⁸

Hasta la fecha, el único estudio clínico en donde un neonato sobrevivió a la infección congénita por VE, fue tratado con 3 terapias experimentales: anticuerpos monoclonales (ZMapp), una transfusión de capa leucocitaria de un sobreviviente de VE y también el uso de un antiviral de amplio espectro (GS-5734); los resultados mostraron que en el día 20 de tratamiento, el neonato resultó negativo para VE en una muestra de sangre venosa, sin embargo, aún no se sabe si la sobrevivencia del neonato y la efectividad de esta terapia experimental se le pueda atribuir a una terapia o una combinación de las tres o, al momento en que ocurrió la transmisión viral y posiblemente también a la profilaxis hasta el momento del parto, además cabe mencionar que a la madre había sido tratada con favipiravir.^{38,39}

Por otra parte, los pocos estudios disponibles sobre nuevos tratamientos farmacológicos para el embarazo con potencial de riesgo por infecciones virales, destacan los modelos de terapia antiviral con análogos de nucleósidos a base de aciclovir y vidarabina (30-60 mg/Kg/día en 3 dosis divididas) para prevenir y/o erradicar las infecciones virales causadas por virus de la familia *Herpes viridae*, los cuales revelaron tener una eficacia de disminución de mortalidad de los neonatos hasta en un 50% con vidarabina y de un 30 a 61% con Aciclovir^{36,40}; asimismo, una revisión bibliográfica mostró en general, que el tratamiento con otros análogos como valaciclovir y famciclovir para tratar infecciones causadas por VHS, evidenció que, individualmente, ninguno de estos análogos se asoció con una mayor tasa de defectos congénitos ni presentaron ningún efecto teratogénico adverso, por lo que posiblemente podrían ser aptos y seguros para su uso durante el embarazo.⁴¹ De manera similar, se ha establecido que el tratamiento antiviral con ganciclovir, es beneficioso para el tratamiento de infecciones congénitas por citomegalovirus (CMV), y que, consecuentemente se propone su posible uso para infecciones virales con afectaciones directas al sistema nervioso central.³⁶

Igualmente, la terapia supresora con aciclovir (400 mg tres veces al día) y valaciclovir (500 mg dos veces al día), aplicados en infecciones causadas por VHS, informó que el tratamiento con aciclovir a partir de las 36 semanas de gestación redujo el contagio vertical y la prevalencia del VHS en el momento del parto hasta en un 75%; dentro del mismo metaanálisis se mostró que el tratamiento con valaciclovir tuvo efectos similares a los anteriores, pues reveló que dentro de una cohorte, la transmisión viral disminuyó hasta en un 23.4% entre las mujeres con una carga viral superior a 30.000 copias/ml.⁴⁰ Por el contrario, una revisión bibliográfica de casos clínicos informó que la administración de aciclovir, provocó encefalitis recurrente durante el tratamiento supresor, poniendo en duda su eficacia y beneficios positivos del uso de esta práctica; igualmente, se hace evidente que la terapia supresora parece estar asociada a resultados obstétricos adversos, incluido el parto prematuro y el bajo peso al nacer.^{41,42}

Discusión

En general, todos los virus analizados en esta revisión (a excepción del VHS), tuvieron efectos notorios en el primer y segundo trimestre de gestación^{1,2,4,14-18,20,25}, pues se sabe que la mayoría de las infecciones virales presentes en los primeros trimestres de gestación son las etapas más vulnerables a la infección de estos virus, pues, aunque la placenta actuó como una barrera frente a cualquier contagio, también puede potencializar la transmisión vertical de la infección, ya que, el estado de vulnerabilidad en el que se encuentra el embrión desde la fertilización hasta la semana 10 de gestación son mayormente susceptibles al daño de diversos teratógenos, incluidos agentes infecciosos y virus; pues en dichas etapas, se forman la mayoría de las estructuras y órganos fetales importantes.^{1,2,4,13,20}

Asimismo; los principales efectos de una infección viral durante el embarazo, indicaron que, el parto prematuro^{1,2,4,14-16,20,25,43} y daños en el sistema cardiovascular y sistema nervioso central^{1,6,8,18-21,25,31,44} fueron los problemas más citados en la bibliografía consultada, mostrando tener una correlación positiva entre la infección durante el embarazo y las complicaciones en el neurodesarrollo de la descendencia, pues varios autores citan la relación de la respuesta inflamatoria materna con el desarrollo de esquizofrenia, autismo, psicosis y trastornos relacionados con la prole adulta;²⁶ aunado con lo anterior, durante el embarazo, hay un aumento en los niveles de hormonas sexuales que, además del cambio en las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias maternas, modula el equilibrio entre las células auxiliares tipo 1 (Th1) necesarias para la inmunidad

mediada por células y las auxiliares tipo 2 (Th2) necesarias para la inmunidad humoral,^{20,34,43} por lo tanto, estos resultados se asocian a la inducción de altos niveles de citocinas proinflamatorias que potencializan los efectos de la infección viral con el caso de la infección por VPH.^{26,32,33}

Por otra parte, para mitigar los efectos adversos de una infección viral durante el embarazo, estudios recientes han sugerido que los trofoblastos placentarios y los tipos de células inmunitarias deciduales de apoyo (como macrófagos, linfocitos T, células T reguladoras, células asesinas naturales y células dendríticas) regulan los mecanismos de defensa inmunitaria en la interfaz materno-fetal; donde los mecanismos y respuestas celulares implicadas en la protección del embarazo frente a una infección viral también incluyen respuestas proinflamatorias e inflamatorias^{4,8,11,18,20,22-24,31,42,43} para controlar al patógeno, incluso en ausencia de una infección viral fetal, sin embargo, dichos entornos inflamatorios alteran el equilibrio de citocinas en el feto, afectando el desarrollo normal del sistema inmunológico fetal, dando lugar a respuestas placentarias anómalas durante la infancia o más tarde en la vida.^{25,26,30,43,44}

Otro proceso implicado en la protección de la infección viral es la autofagia^{9-11,17}, defensa antiviral mediada por miARN en trofoblastos placentarios humanos^{8,9}, interferones^{18,21}, proteínas^{1,2,6,8,12-14}, péptidos antimicrobianos y receptores virales específicos.^{13-16,18,22,23,30,43}

Aunque aún no se conocen con exactitud los procesos moleculares implicados en la infección viral, varios estudios indican el aprovechamiento de los factores y procesos celulares por los virus y la expresión de receptores virales específicos en la membrana plasmática de los trofoblastos placentarios para establecer su ciclo de infección, sin embargo, únicamente se ha comprobado clínicamente estos mecanismos en adenovirus, VIH y hepatitis B, en donde se logró dilucidar el posible proceso de infección de este virus por medio de la infección primaria de células hematopoyéticas en relación a los estados de diferenciación de los trofoblastos,¹³ igualmente los estudios *in vitro* han demostrado que el trofoblasto es permisivo para la replicación de VZ y VHS.²⁶ De la misma forma, recientemente en modelos *in vivo*, se ha descubierto que ciertos lípidos de membrana también están involucrados en estos ciclos de infección, pues están involucrados en la formación de complejos de replicación, sitios de salidas virales y receptores de anclaje en líneas celulares coriocarcinomas (BeWo, JAR y JEGIII) que, debido a su semejanza estructural y funcional con los trofoblastos, ayudan a dilucidar el posible mecanismo viral en la interfaz materno-fetal.^{15,21}

Además, se plantea que la relación hormona- sistema inmunológico es primordial para asegurar y proteger el embarazo frente a diversas infecciones virales, pues estudios *in vivo* mostraron la relación que existe entre el equilibrio de niveles de factores secretados por el trofoblasto como citocinas específicas (IL-10), interferones y células asesinas naturales uterinas (uNK) para favorecer un embarazo saludable y control de la inflamación, asimismo, se demostró que ciertos macrófagos son esenciales para el desarrollo normal del embarazo pues están involucrados en funciones importantes como implantación, función ovárica, desarrollo placentario y maduración cervical, sin embargo, niveles elevados de estos se asociaron a complicaciones como parto prematuro.^{26,34,43}

De acuerdo a los estudios *in vitro*, se comprobó la capacidad de resistencia frente a una infección viral de las células trofoblásticas primarias humanas, además de mostrar capacidad de conferir resistencia viral a células no placentarias a través de exosomas trofoblásticos y miembros de miARN de primates expresados en la placenta (C19MC), los cuales se demostró que inducen un posible mecanismo autofágico de regulación inmunológica frente a infecciones virales como coxsackievirus B y VHS;^{9,10} por lo tanto, la autofagia al destruir inmediatamente las partículas virales podría limitar potencialmente las respuestas inflamatorias que podrían alterar la funcionalidad de las células trofoblásticas,^{10,11} es decir, estos miARN puede atenuar la replicación viral en las células a través de la autofagia, actuando como así como un mecanismo antivírico para proteger al feto.^{22,23}

Respecto a los tratamientos actuales de tales infecciones durante el embarazo incluidos en esta revisión, en general, están dirigidos a minimizar y/o prevenir las infecciones congénitas o la transmisión materno-infantil, además de la disminución de riesgos y secuelas congénitas posteriores a la infección.^{36,37} Aunque hasta la fecha la mayoría de estas terapias no han sido comprobadas de forma clínica, ayuda a dilucidar las posibles investigaciones para encontrar tratamientos eficaces, con baja toxicidad, pero con una alta barrera genética a la resistencia, costo accesible y seguridad del embarazo frente a una infección viral; por ejemplo, la terapia antirretroviral, principalmente está siendo utilizada para la creación de nuevos fármacos y/o medicamentos para tratar y prevenir infecciones provocadas por cargas virales de ARN y ADN previamente analizados en modelos preclínicos y simulaciones virtuales.^{37,38}

Hasta la fecha se han propuesto el uso de diversos fármacos o la combinación de ellos (además de los ya citados en esta revisión), (efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil, fumarato con dolutegravir y

emtricitabina más tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxil fumarato) como posibles tratamientos frente distintas infecciones virales, principalmente aplicados en mujeres que comienzan la terapia antirretroviral durante el embarazo; sin embargo, aún no se evalúa la eficacia de estos, pues, se necesitan más datos sobre la farmacocinética (como el paso transplacentario durante el embarazo), la seguridad y la toxicidad de los medicamentos antirretrovirales.⁴²

Conclusión

El sistema endocrino e inmunitario materno y fetal es fundamental para que el embarazo llegue a término de manera exitosa y para reducir los daños en el feto, pues existe un mecanismo activo y regulador, así como entornos inflamatorios que potencializan una respuesta inmune materna contra antígenos externos, en donde el trofoblasto y el sistema inmune tanto de la madre como del feto establecen una sinergia en respuesta a estos estímulos para lograr el éxito del embarazo. Por último, es esencial evaluar prenatalmente la presencia de infecciones virales maternas para prevenir efectos adversos a largo plazo para el neonato y la madre.

Con la aparición de nuevos medicamentos antivirales que tienen un mecanismo de acción diferente, surge la oportunidad de una terapia combinada, siempre que se demuestre que los medicamentos sean eficaces y biodisponibles.

Conflictos de interés

Durante la elaboración de esta revisión, no hubo ningún conflicto de interés.

Referencias

- [1] Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015; 73(3):199-213.
- [2] Lee JK, Oh SJ, Park H, Shin OS. Recent Updates on Research Models and Tools to Study Virus-Host Interactions at the Placenta. *Viruses.* 2019; 12(1):5.
- [3] Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction.* 2013; 146(5):R151-R162.
- [4] Kwon JY, Romero R, Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014; 71(5):387-390.
- [5] Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(21):5332.

- [6] Chu HY, Englund JA. Maternal immunization. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(4):560-568.
- [7] León-Juárez M, Martínez-Castillo M, González-García LD, et al. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog. Dis*. 2017; 75(7):ftx093.
- [8] Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet JF, et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2013; 110(29):12048-12053.
- [9] Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J. Clin. Invest*. 2017; 127(5):1591-1599.
- [10] Delorme-Axford E, Bayer A, Sadovsky Y, Coyne CB. Autophagy as a mechanism of antiviral defense at the maternal-fetal interface. *Autophagy*. 2013; 9(12):2173-4.
- [11] Jackson WT. Autophagy as a broad antiviral at the placental interface. *Autophagy*. 2013; 9(12):1905-7.
- [12] Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2010; 63(6):425-433.
- [13] Zorrilla CD, García García I, García Fragoso L, De La Vega A. Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. *J. Infect. Dis*. 2017; 216(suppl_10):S891-S896.
- [14] Richard AS, Shim BS, Kwon YC, et al. AXL-dependent infection of human fetal endothelial cells distinguishes Zika virus from other pathogenic flaviviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114(8):2024-2029.
- [15] Duarte G, Moron AF, Timerman A, Fernandes CE, Mariani NC, Almeida Filho GL de et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. [Internet]. 2017; 39(5): 235-248.
- [16] Yuan S, Luo Q, Zhang ZW, Li ZL. Commentary: Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2017; 7:62.
- [17] Zhang ZW, Li ZL, Yuan S. The Role of Secretory Autophagy in Zika Virus Transfer through the Placental Barrier. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 6:206.
- [18] Caine EA, Jagger BW, Diamond MS. Animal Models of Zika Virus Infection during Pregnancy. *Viruses*. 2018; 10(11):598.
- [19] Bebell LM, Oduyebo T, Riley LE. Ebola virus disease and pregnancy: A review of the current knowledge of Ebola virus pathogenesis, maternal, and neonatal outcomes. *Birth Defects Res*. 2017; 109(5):353-362.
- [20] Engmann C, Fleming JA, Khan S, et al. Closer and closer? Maternal immunization: current promise, future horizons. *J. Perinatol*. 2020; 40(6):844-857.
- [21] Wiwanitkit V. Ebola virus infection: what should be known? *N. Am. J. Med. Sci*. 2014; 6(11):549-552.
- [22] Leroy EM, Baize S, Debre P, Lansoud-Soukate J, Mavoungou E. Early immune responses accompanying human asymptomatic Ebola infections. *Clin. Exp. Immunol*. 2001; 124(3):453-460.
- [23] Olgun NS. Viral Infections in Pregnancy: A Focus on Ebola Virus. *Curr. Pharm. Des*. 2018; 24(9):993-998.
- [24] Black BO, Caluwaerts S, Achar J. Ebola viral disease and pregnancy. *Obstet. Med*. 2015; 8(3):108-113.
- [25] Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. [Updated 2020 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560528/> Jaan A, Rajnik M.
- [26] Baquero-Artigao F. Actualización en infecciones herpéticas congénitas y neonatales: infección por citomegalovirus y herpes simple. *Rev. Neurol*. 2017; 64 (Supl 3): S29-33.
- [27] Gaensbauer J, Grubenhoff JA. Neonatal Herpes Simplex Virus Infections: New Data, Old Conundrum. *Pediatrics*. 2019; 143(4):e20190159.
- [28] Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Home AW. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(1):116-133.
- [29] Muller WJ, Zheng X. Laboratory Diagnosis of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *J. Clin. Microbiol*. 2019; 57(5):e01460-18.
- [30] Macedo-da-Silva J, Marinho CRF, Palmisano G, Rosa-Fernandes L. Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. *Genes (Basel)*. 2020; 11(8):894.
- [31] Patel CD, Backes IM, Taylor SA, et al. Maternal immunization confers protection against neonatal herpes simplex mortality and behavioral morbidity. *Sci. Transl. Med*. 2019; 11(487):eaau6039.
- [32] Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am. J. Clin. Pathol*. 2011; 136 (2): 260-265
- [33] Cho G, Min KJ, Hong HR, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13:173.
- [34] Weyn C, Thomas D, Jani J, et al. Evidence of human papillomavirus in the placenta. *J. Infect. Dis*. 2011; 203(3):341-343.
- [35] Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Viol. J*. 2008; 5:106.
- [36] Whitley RJ. The use of antiviral drugs during the neonatal period. *Clin. Perinatol*. 2012; 39(1):69-81.
- [37] Olafuyi O, Badhan RKS. Dose Optimization of Chloroquine by Pharmacokinetic Modeling During Pregnancy for the Treatment of Zika Virus Infection. *J. Pharm. Sci*. 2019; 108(1):661-673.
- [38] Dörnemann J, Burzio C, Ronsse A, Sprecher A, De Clerck H, Van Herp M, et al. First Newborn Baby to Receive Experimental Therapies Survives Ebola Virus Disease. *J. Infect. Dis*. 2017; 215(2): 171-174.
- [39] Olgun NS. Viral Infections in Pregnancy: A Focus on Ebola Virus. *Curr. Pharm. Des*. 2018; 24(9):993-998.
- [40] Muller, W. Treatment of perinatal viral infections to improve neurologic outcomes. *Pediatr. Res*. 2017; 81, 162-169
- [41] Rogan SC, Beigi RH. Treatment of Viral Infections During Pregnancy. *Clin. Perinatol*. 2019; 46(2):235-256

- [42] Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet. HIV*. 2018; (8):e457-e467.
- [43] Cardenas I, Means RE, Aldo P, et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products elizapredisposing to preterm labor. *J. Immunol*. 2011; 187(5):2835.
- [44] Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2014; 72(2):107-116.