

Infecciones Respiratorias Virales y la Placenta

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal,¹ Humberto José Azpúrua Pardi²

Recibido: 24/04/2021

Aceptado: 26/04/2021

Resumen

Las enfermedades infecciosas que comprometen el aparato respiratorio, generalmente son más graves en las gestantes y en las puérperas en comparación con las no embarazadas. Dentro de estas infecciones, se encuentran las producidas por agentes virales como la influenza estacional, pandémica y zoonótica, los coronavirus SARS, el MERS; y desde el año 2019 el SARS-CoV-2 causante de la actual pandemia COVID-19. Las noxas virales pueden ejercer un efecto deletéreo sobre el feto debido a respuesta inflamatoria vía cascada de citoquinas o daño directo a nivel de algunos tejidos. Los efectos del SARS-CoV-2 a nivel placentario, no están bien entendidos, los hallazgos histopatológicos incluyen alteraciones de la perfusión venosa materna y fetal y signos de inflamación placentaria en diferentes porcentajes. La placenta es un órgano altamente especializado que confiere una protección especial generando un ambiente protegido manteniendo un equilibrio de factores inmunes y bioquímicos que favorecen el desarrollo fetal. Su estructura funciona como una barrera protectora dificultando o impidiendo el paso de noxas al producto de la gestación. Diversos patógenos, incluyendo los virus pueden alterar los diferentes componentes celulares de la placenta. En la siguiente revisión describimos los más recientes hallazgos de la interacción

con la placenta de diversos virus respiratorios y sus consecuencias en la salud materno fetal.

Palabras clave: Virus respiratorios; SARS-CoV-2; Placenta; Transmisión vertical.

Respiratory viral infections and the placenta

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal, Humberto José Azpúrua Pardi

Abstract

Infectious diseases of the respiratory system generally present greater severity in women during pregnancy or puerperium, than in non-pregnant women. Among them, we find those produced by viral agents such as seasonal, pandemic and zoonotic influenza, SARS coronaviruses, MERS; and since 2019 the SARS-CoV-2, the cause of the current COVID-19 pandemic. Viral noxae can exert a deleterious effect on the fetus due to an inflammatory response via the cytokines cascade or direct damage at some tissues. The effects of SARS-CoV-2 on the placenta is not well understood, the histopathological findings include alterations of maternal and fetal perfusion and signs of placental inflammation in different degrees. The placenta is a highly specialized organ that confers a special protection by generating a protected environment maintaining a balance of immune and biochemical factors that favor the fetal development. Its structure works as a protective barrier, hindering or preventing the passage of noxae to the fetus. Several pathogens, including viruses, can alter different cellular components of the placenta. In the review, we describe the most recent findings

1 Especialista en Infectología y en Gerencia de Servicios de Salud. Grupo COVID-19 y gestación. ORCID: 0000-0002-6332-3654.

2 Especialista en Ginecología y Obstetricia y Perinatología. Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas. Miembro de la RED COVID-19 y gestación. ORCID 0000-0003-0929-364X e.mail: carvajal.ana@gmail.com

of the interaction of various respiratory viruses with the placenta and their consequences on maternal and fetal health.

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo, las mujeres experimentan diversos cambios fisiológicos, que incluyen cambios metabólicos, hemodinámicos y del sistema inmune, los cuales tienen como finalidad permitir el crecimiento y desarrollo del feto.¹ También hay cambios específicos en el tracto respiratorio superior e inferior. En el tracto respiratorio superior, la mucosa de la nasofaringe y la orofaringe cambian, incluyendo hiperemia, edema, fuga de plasma hacia el estroma, hipersecreción glandular y aumento del contenido de mucopolisacárido. Todos estos cambios fisiológicos pueden provocar congestión nasal; el tracto respiratorio inferior se altera debido a la elevación del diafragma hasta 4 cm y disminución de la capacidad residual funcional.¹ Funcionalmente, hay cambios en la función pulmonar, la ventilación y el intercambio de gases, que conducen a un aumento de la tensión de oxígeno requerida para la transferencia transplacentaria de oxígeno. Además, los cambios en el sistema cardiovascular provocan una disminución de la resistencia vascular pulmonar.² Todos estos cambios fisiológicos son afectados por las infecciones respiratorias,³ incluyendo las producidas por agentes virales contribuyendo por tanto, a la gravedad de la enfermedad durante el embarazo.

Vulnerabilidad de las embarazadas a infecciones respiratorias

La neumonía es una de las causas de infecciones fatales no obstétricas en embarazadas. En los Estados Unidos, la neumonía complica aproximadamente 1 de cada 1000 embarazos. En Taiwán, la neumonía complica 6,7 por 1000 embarazos. En China continental, esta tasa puede ser incluso mayor, sin embargo se desconoce la verdadera incidencia por la escasez de estudios publicados.⁴⁻⁶

Las embarazadas con infección respiratoria baja en el tercer trimestre tienen una mayor prevalencia de anemia y aparición de preeclampsia con un incremento de la tasa de mortalidad. Desde el punto de vista obstétrico se incrementan los partos

pretérmino y las cesáreas, y sucediendo, además, un incremento de las muertes fetales.^{3, 7-8}

Desde una perspectiva clínica, la disminución de la inmunidad celular durante el embarazo se apoya en particular en dos observaciones: especialmente en la segunda mitad del embarazo la gravedad de las infecciones virales y fúngicas del tracto respiratorio aumenta, y adicionalmente el riesgo de reactivación de una infección tuberculosa latente también parece aumentar.

El adenovirus es un agente que causa principalmente infección respiratoria que va desde el resfriado común a la bronquitis y neumonía graves; también puede producir otras enfermedades como gastroenteritis, conjuntivitis, cistitis y enfermedad neurológica. Es común la aparición de brotes estacionales en periodos lluviosos y de inundaciones.⁹⁻¹⁰

Usualmente la evolución es benigna, pero se han reportado casos de anasarca y muerte fetal por infección intrauterina. La presencia de calcificaciones hepáticas benignas fetales detectadas con ultrasonido está incrementada en casos de adenovirus materna.¹¹

El virus respiratorio sincitial, también conocido como virus respiratorio sincitial respiratorio (VSR), es una enfermedad viral común. Por lo general, causa síntomas leves parecidos al resfriado. Pero puede provocar infecciones pulmonares graves, especialmente en niños, adultos mayores y personas con problemas médicos serios.

En Venezuela el virus sincitial respiratorio y el adenovirus ocupan las primeras causas de infecciones respiratorias en diferentes grupos poblacionales.¹²⁻¹³ Muy poco se ha documentado con respecto a la incidencia o efectos de la infección de VSR en embarazadas y es considerada una causa poco común de infección respiratoria en este grupo poblacional. Las embarazadas con infecciones respiratorias con VSR tienen una evolución muy parecida en las no embarazadas y las complicaciones están asociadas a coinfección con otros agentes virales o bacterianos.¹⁴ No se ha demostrado afectación fetal en los casos de infección materna por

VSR¹⁵ y debido a que el VSR es un patógeno que produce enfermedad severa en infantes, un abordaje atractivo en su prevención es la vacunación de embarazadas para la transferencia de anticuerpos protectores al feto durante el 3er trimestre. Un estudio reciente en donde se evalúa la vacunación materna y el efecto en la prevención de infección de VSR en infantes se demuestra una eficacia de la vacuna de 48,3% y 44,4% para la prevención de infección y hospitalización respectivamente; sin embargo los datos a largo plazo deben ser analizados.¹⁶

Las embarazadas tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la infección con virus de influenza A estacional, pandémica y zoonótica. Varios estudios han demostrado que las comorbilidades pueden estar presentes en aproximadamente un 30 % de los casos, Otras comorbilidades incluyen diabetes, enfermedades cardíacas, trastornos hematológicos y bajo peso. Cabe destacar que el embarazo per se aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con este virus.¹⁷⁻¹⁸

Durante la pandemia de influenza A (H1N1) pdm09, las embarazadas con influenza requirieron mayor ingreso a la UTI que su contraparte no embarazada.¹⁹ Adicionalmente, la admisión se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y puntuaciones bajas de Apgar.²⁰

Las publicaciones puntuales de las epidemias de SARS- CoV y del MERS-CoV en las gestantes, evidencian que la infección cursa con evolución adversa del embarazo como aborto, parto prematuro y enfermedad grave en la embarazada. Un metaanálisis realizado por Di Mascio D y col²¹ proporcionó información sobre la infección por SARS-CoV durante el embarazo en seis estudios, incluyendo un total de 26 embarazadas; la proporción de abortos espontáneos en el primer trimestre fue del 64,7%. Las proporciones agrupadas de parto prematuro <37 y 34 semanas de gestación fueron 15% y 28,9 %, respectivamente. No se informaron casos de pre eclampsia, La proporción combinada de cesárea fue del 72,2 %, el sufrimiento fetal ocurrió en el 35,9 % de los embarazos y

ningún caso de muerte perinatal fue informado. El meta análisis incluyó además siete estudios con información sobre la infección por MERS CoV-2 en 12 embarazadas. No se informó sobre aborto espontáneo durante el primer trimestre. La proporción agrupada de parto pre término fue 32.1%, todos antes de las 34 semanas de gestación. La preeclampsia ocurrió en el 19.1 %, no se informaron casos de rotura prematura de membranas o restricción del crecimiento fetal. La proporción agrupada de cesáreas fue 61.8 %. La proporción combinada de muerte perinatal fue del 33.2% (3 de 10, incluyendo 2 muertes fetales y 1 muerte neonatal). Ninguno de los recién nacidos mostró signos de transmisión vertical durante el período de seguimiento.

SARS-CoV-2 en embarazadas:

Las infecciones por coronavirus (CoV) incluyendo el Síndrome agudo respiratorio grave (SARS-CoV1), el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), el causante de la actual pandemia mundial la SARS-CoV-2 son virus zoonóticos conocidos por causar infecciones con cuadros respiratorios y gastrointestinales en humanos. Las embarazadas con infección respiratoria por SARS-CoV2 presentan un riesgo aumentado de morbimortalidad comparado con mujeres no embarazadas. Además presentan un incremento de la incidencia de parto pretérmino.²² Tabla 1. En una revisión sistemática datos de 2.567 embarazos con COVID-19 y 746 partos se evidenció un 3,4% de pacientes en condiciones críticas requiriendo requiriendo ventilación

Tabla 1
Infecciones respiratorias virales en las embarazadas y puérperas^{4, 22}

Virus sincitial respiratorio (poco frecuentes)
Influenza estacional tipo A, B
Influenza pandémica *
Influenza zoonótica (gripe aviar H5N1,H7N9)
SARS-CoV (epidemia 2002-2003)
MERS-CoV-2 (2012 en adelante, 90 % de casos en Arabia Saudita)
COVID-19 (declarada pandemia el 11 de marzo de 2020)

* Última pandemia de influenza año 2009 por el virus de Influenza AH1N1pdm09, que luego de finalizada, pasó a ser parte de la influenza estacional.

mecánica, 0,9% de muertes maternas, 21,8% de nacimientos pretérminos y un poco menos de 1% de muertes perinatales (entre las 28 semanas y 1 mes de nacidos).²³

La placenta y las infecciones Virales

La placenta, funciona como una barrera semipermeable protectora de la vida intrauterina. Diversos estudios han demostrado que diferentes agentes infecciosos pueden ser transmitidos de la madre al feto.²⁴ La infección viral congénita se asocia a anomalías fetales, infección postnatal y muerte fetal. El paso transplacentario de los virus es un aspecto crítico de estas infecciones. Los receptores celulares a los virus en las células trofoblásticas son un factor importantísimo en la permeabilidad placentaria a los virus. El conocimiento de los mecanismos de acción de estos diferentes patógenos en la interfase materno-fetal podría ayudar en la estrategia terapéutica incluyendo agentes antivirales efectivos.²⁵

Una infección viral en la placenta con respuesta inflamatoria leve no interrumpe el embarazo, pero podría activar el sistema inmunitario, no solo de la madre, sino también del feto. Esta activación puede tener varias consecuencias: en primer lugar, puede promover una respuesta inflamatoria en el feto, a pesar de que no hay transmisión viral. Esta condición se denomina Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y se caracteriza por la ausencia de microorganismos cultivables, pero una infección placentaria con concentraciones muy altas de citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α , que pueden afectar el SNC y el sistema circulatorio y causar anomalías morfológicas fetales en modelos animales, como ventriculomegalia y hemorragia.²⁶

El trofoblasto es un componente importante de la placenta y es capaz de reconocer y responder a los microorganismos y sus productos a través de la expresión de ciertos receptores como los TLR, los cuales son una familia de receptores inmunes innatos los cuales tienen un papel esencial en el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a los patógenos. Los trofoblastos pueden producir citocinas / quimiocinas y factores antivirales, lo que sugiere el papel potencialmente activo de estas células en el control de infecciones virales. Algunos de

estos receptores (quimiocinas y TLR) pueden funcionar como receptores mediando el reconocimiento viral y su entrada al trofoblasto.²⁷

Las noxas virales pueden ejercer un efecto deletéreo sobre el feto debido a respuesta inflamatoria vía la cascada de citoquinas como se mencionó anteriormente o daño directo a nivel de algunos tejidos como por ejemplo, tropismo del virus zika para células madre neurales y células progenitoras fetales, aunque este virus ejerce su efecto nocivo por ambos mecanismos.²⁸

En la transmisión vertical de los virus, se han propuesto varios mecanismos, los cuales se detallan en la tabla 2. La figura No. 1, muestra uno de los mecanismos implicados en la transmisión vertical de los virus, en este caso el virus Zika.

Otra consecuencia de la infección viral placentaria es la potencial sensibilización a la coinfección bacteriana y predisposición al parto pre término,²⁹ punto a tener en cuenta en estos tiempos de pandemia por el SARS-CoV-2.

Se ha planteado que la presencia de la respuesta inflamatoria pudiera estar asociada a mayor riesgo de autismo, esquizofrenia, déficit neurosensorial y psicosis en una etapa más tardía de la vida.³⁰⁻³¹

Se desconoce el mecanismo de infección transplacentaria del SARS-CoV-2, se sabe que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) receptor principal del SARS-CoV-2 se expresa en los tejidos placentarios.³²

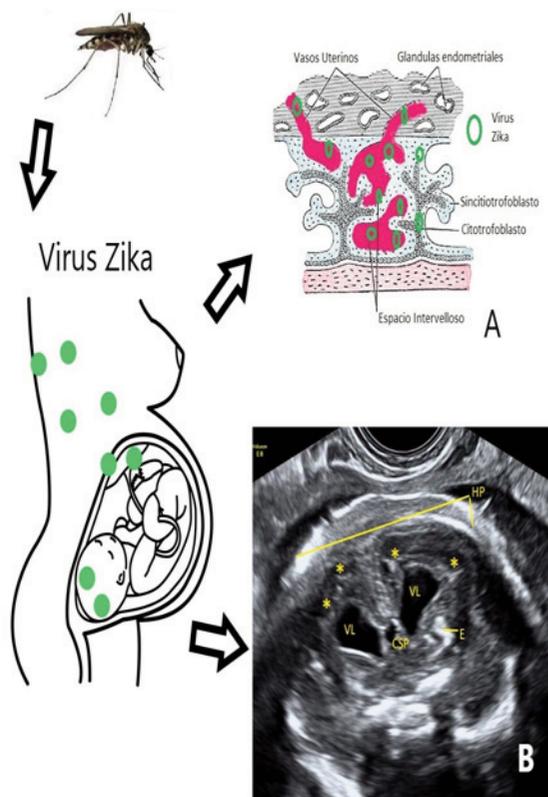
El examen histopatológico de la placenta de un caso de transmisión in útero mostró: intervillitis histiocítica irregular (CD68 positivo) y vellitis asociadas con cariorrexis vellosa y necrosis, vellitis crónica basal focal, parabasal focal infarto y características de exposición de membranas fetales al meconio.³³ Los pocos estudios publicados han mostrado signos de inflamación intervillosa aguda y crónica a nivel de la placenta. Los cambios histopatológicos en las placentas de mujeres embarazadas COVID-19 positivas comúnmente han mostrado malperfusión con infartos vellosos centrales y

Tabla 2. Mecanismos potenciales involucrados en la transmisión vertical de los virus.

Daño del árbol veloso con rotura en la capa protectora del sincitiotrofoblasto
Diseminación del virus a través del endotelio materno al trofoblasto extra veloso
Paso de células inmunes maternas infectadas a través del transporte sincitiotrofoblasto o para celular o transcelular (transcitosis) hacia los capilares fetales
Infección ascendente desde la vagina

Fuente: 28

Figura 1. Transmisión vertical de ZIKV y su impacto en el desarrollo fetal humano.



El virus Zika se transmite a la mujer embarazada a través de la picadura de un mosquito *Aedes* infectado. De allí se transmite verticalmente al infectar las células trofoblásticas y cruzar la barrera placentaria (A), ocasionando lesiones a nivel del sistema nervioso fetal B. En este caso la neurosonografía fetal muestra la dilatación de los ventrículos laterales (VL) con presencia de calcificaciones irregulares en el tejido cerebral periventricular (*). HP; hueso parietal, VL: ventrículo lateral; CSP: cavum del septum pellucidum; E: Hueso esfenoideas. (Neurosonografía cortesía del Dr. Héctor Quiroga, Proyecto Edufetus, Venezuela).

periféricos, depósito de fibrina y villitis coriónica o intervillositis con infiltrado inflamatorio de macró-

fagos CD68 + y células T.³⁴⁻³⁵

Las placentas de embarazadas con COVID-19 y neonatos sin infección muestran una variabilidad significativa de los hallazgos histológicos. Sin embargo, las placentas de madres y neonatos con infección se caracterizan por los hallazgos de inflamación del espacio intervilloso mediada por células mononucleares (intervillositis histiocítica) en conjunto con la necrosis del sincitiotrofoblasto. Estas placentas muestran positividad del sincitiotrofoblasto para el SARS-CoV-2 inclusive la observación del virus completo ha sido posible a través de la microscopía electrónica.³⁶ La coocurrencia de la villositis histiocítica y la necrosis del trofoblasto parecen ser un factor de riesgo y mecanismo potencial para el paso del virus a través de la barrera placentaria.³⁷ Por su parte la infección del virus Zika induce la apoptosis de las células trofoblásticas de la placenta produciendo una disrupción que permite la infección fetal con consecuencias devastadoras.³⁸

El diagnóstico de la infección transplacentaria por SARS-CoV-2 requiere la detección de ARN virales en la placenta, líquido amniótico antes del inicio del trabajo de parto, muestras de sangre / líquido corporal / respiratorio del cordón o del recién nacido, o la demostración de partículas virales por microscopía electrónica, inmunohistoquímica, o método de hibridación in situ en tejidos fetales/placentarios.³⁹

Se ha identificado ARNm de proteína de la nucleocápside viral y proteína de pico del SARS-CoV-2 en 17.4% (30/172) placentas, más comúnmente expresado en sincitiotrofoblastos con expresión rara en citotrofoblastos, células estromales, células endoteliales de vellosidades coriónicas y células mononucleares intervillosas.⁴⁰

Una revisión realizada por Wong YP y col⁴⁰ la cual incluyó 20 estudios con información de los hallazgos histopatológicos de 150 placentas de embarazadas en el tercer trimestre, informó sobre una amplia variedad de anomalías histopatológicas que incluyen mala perfusión materna y fetal con signos de inflamación en diferentes grados. Los riesgos de resultados adversos perinatales y a largo

plazo de la infección por COVID-19 incluyen aborto espontáneo, muerte fetal, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia de inicio temprano y posible retraso del desarrollo neurosensorial. Los autores señalan que las estimaciones de estas lesiones siguen siendo inciertas ya que la mayoría de los estudios estaban conformados por un pequeño número de casos, y algunos carecían de grupo control. La mayoría de los informes no encontró evidencia de infección viral detectada en el tejido placentario en las embarazadas infectadas con el SARS-CoV-2. Los expertos coinciden que es necesario explorar la brecha del conocimiento entre los efectos de la COVID-19 en la placenta y los resultados del embarazo. Se ha encontrado un incremento de diabetes gestacional, preeclampsia, número de cesáreas e incremento de los niveles de Proteína C reactiva, muy probable por los mecanismos de disfunción endotelial producida por la cascada inflamatoria por infección del virus SARS CoV 2.⁴¹

Conclusiones

Las infecciones respiratorias en la embarazada confieren en general una evolución con mayor morbilidad y dependiendo del virus infectante también una mayor mortalidad.^{22, 40} La placenta es un órgano altamente especializado que confiere una protección especial generando un ambiente protegido manteniendo un equilibrio de factores inmunes y bioquímicos que favorecen el desarrollo fetal. Su estructura funciona como una barrera protectora dificultando o impidiendo el paso de toxas al producto de la gestación.⁴²

Diversos patógenos, incluyendo los virus pueden alterar diversos componentes celulares de la placenta. Las infecciones virales de la placenta y la transmisión vertical se asocian a malformaciones fetales, anemia fetal y complicaciones como el parto pre término y la muerte fetal.²⁵ Clínicamente la infección viral intrauterina es difícil de determinar independientemente de la afección materna. En ocasiones es necesaria la toma de muestras de líquido amniótico o sangre fetal para determinar la certeza de afectación del producto de la gestación. En los estudios ecográficos podemos encontrar calcificaciones o engrosamiento placentario. La evaluación del volumen placentario es un método usado

más preciso en casos sospechosos de infecciones trofoblásticas.⁴³⁻⁴⁴ La neurosonografía fetal puede detectar zonas de calcificación periventricular, en el tálamo y en ganglios basales.⁴⁴ Asimismo se puede detectar la presencia de microcefalia fetal en pacientes con infección del virus Zika.^{28, 45} En caso de afección grave la presencia de movimientos tónico clónicos y nistagmus son interpretadas como posibles convulsiones intrauterinas.⁴⁶ La presencia de calcificaciones hepáticas en el feto está incrementada en casos de adenovirus materna.¹¹ Sin embargo, las diferentes características histológicas de las infecciones virales como zonas de infarto, calcificaciones, infiltración de monocitos o corioangiomas requieren tiempo y pueden no manifestarse en infecciones agudas.⁴⁰

Referencias

- Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011 Mar;32(1):1-13. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.11.001
- Morton A. Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy. *Heart Lung Circ.* 2021 Jan;30(1):e6-e15. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.10.001
- Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011 Mar;32(1):121-32. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.10.004
- Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):288 e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.08.023
- Mehta N, Chen K, Hardy E, Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Jul;29(5):598-611. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.005
- Yost NP, Bloom SL, Richey SD, Ramin SM, Cunningham FG. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):131-5. DOI: 10.1067/mob.2000.105743
- Berkowitz K, LaSala A. Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Sep;163(3):981-5. DOI: 10.1016/0002-9378(90)91109-p
- Tang P, Wang J, Song Y. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Nov 3;18(1):434. DOI: 10.1186/s12884-018-2070-0
- Ranucci-Weiss D, Uerpaiojkit B, Bowles N, Towbin JA, Chan L. Intrauterine adenoviral infection associated with fetal non-immune hydrops. *Prenat Diagn.* 1998 Feb;18(2):182-5. PMID: 9516021
- Forsnes EV, Eggleston MK, Wax JR. Differential transmission of adenovirus in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998 May;91(5 Pt 2):817-8. DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00468-7
- Baschat AA, Towbin J, Bowles NE, Harman CR, Weiner CP. Is adenovirus a fetal pathogen? *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Sep;189(3):758-63. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00720-8
- Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Investigación Clínica.* 2009;50(3):359-68. PMID: 19961058
- Alvarez Camacho M, Márquez Berrios M, B. C. Aislamiento e identificación de agentes virales en niños con infecciones respiratorias agudas. *Arch Venez Puer Ped.* 2008;71(3):79-85. ID: lil-

- 589252
14. Wheeler SM, Dotters-Katz S, Heine RP, Grotegut CA, Swamy GK. Maternal Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection during Pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2015 Nov;21(11):1951-5. DOI: 10.3201/eid2111.150497
 15. Polack FP. Respiratory Syncytial Virus During Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2018 May 17;66(11):1666-7. DOI: 10.1093/cid/cix1091
 16. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simoes EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med.* 2020 Jul 30;383(5):426-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1908380
 17. Lim C, Ang LW, Tey SH, James L, Kanagalingam D, Su LL, et al. Influenza A(H1N1)pdm09 infection in pregnant and non-pregnant women hospitalized in Singapore, May - December 2009. *Public Health.* 2015 Jun;129(6):769-76. DOI: 10.1016/j.puhe.2015.04.013
 18. Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, Martinez-Romo M, Rubinson L, Jamieson DJ, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S21-30. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.038
 19. Doyle TJ, Goodin K, Hamilton JJ. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with 2009 pandemic influenza A(H1N1) illness in Florida, 2009-2010: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2013;8(10):e79040. DOI: 10.1371/journal.pone.0079040
 20. Newsome K, Alverson CJ, Williams J, McIntyre AF, Fine AD, Wasserman C, et al. Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09. *Birth Defects Res.* 2019 Jan 15;111(2):88-95. DOI: 10.1002/bdr2.1445
 21. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May;2(2):100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107
 22. Data on COVID-19 during Pregnancy: Severity of Maternal Illness. [database on the Internet]2021 [cited Marzo 25 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19.html>.
 23. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EclinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100446. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100446
 24. Koi H, Zhang J, Parry S. The mechanisms of placental viral infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Sep;943:148-56. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03798.x
 25. Leon-Juarez M, Martinez-Castillo M, Gonzalez-Garcia LD, Helguera-Repetto AC, Zaga-Clavellina V, Garcia-Cordero J, et al. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog Dis.* 2017 Sep 29;75(7). DOI: 10.1093/femspd/ftx093
 26. Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Aug;72(2):107-16. DOI: 10.1111/aji.12289
 27. Olmos-Ortiz A, Flores-Espinosa P, Mancilla-Herrera I, Vega-Sanchez R, Diaz L, Zaga-Clavellina V. Innate Immune Cells and Toll-like Receptor-Dependent Responses at the Maternal-Fetal Interface. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 26;20(15). DOI: 10.3390/ijms20153654
 28. Wen Z, Song H, Ming GL. How does Zika virus cause microcephaly? *Genes Dev.* 2017 May 1;31(9):849-61. DOI: 10.1101/gad.298216.117
 29. Cardenas I, Means RE, Aldo P, Koga K, Lang SM, Booth CJ, et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor. *J Immunol.* 2010 Jul 15;185(2):1248-57. DOI: 10.4049/jimmunol.1000289
 30. Walker CK, Anderson KW, Milano KM, Ye S, Tancredi DJ, Pessah IN, et al. Trophoblast inclusions are significantly increased in the placentas of children in families at risk for autism. *Biol Psychiatry.* 2013 Aug 1;74(3):204-11. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.03.006
 31. Panisi C, Guerini FR, Abruzzo PM, Balzola F, Biava PM, Bolotta A, et al. Autism Spectrum Disorder from the Womb to Adulthood: Suggestions for a Paradigm Shift. *J Pers Med.* 2021 Jan 25;11(2). DOI: 10.3390/jpm11020070
 32. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:594495. DOI: 10.3389/fmed.2020.594495
 33. Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, Rajaram V, Collins RRJ, Savani RC, et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9):e265-e7. DOI: 10.1097/INF.0000000000002815
 34. Madjunkov M, Dviri M, Librach C. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *J Ovarian Res.* 2020 Nov 27;13(1):140. DOI: 10.1186/s13048-020-00737-1
 35. Castejon OC, Canache L, Lara A, Veroes J. Infection of Coronavirus in the Placental Villi. Case Report. *Electron J Biomed* 2019;3. *Revista electronica .https://biomed.uninet.edu/2019/3/castejon*
 36. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):275-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.023
 37. Schwartz DA, Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020 Nov 15;12(11). DOI: 10.3390/v12111308
 38. Muthuraj PG, Sahoo PK, Kraus M, Bruett T, Annamalai AS, Pattnaik A, et al. Zika virus infection induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in placental trophoblasts. *Cell Death Discov.* 2021 Jan 26;7(1):24. DOI: 10.1038/s41420-020-00379-8
 39. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *Am J Perinatol.* 2020 Jun;37(8):769-72. DOI: 10.1055/s-0040-1712457
 40. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel).* 2021 Jan 8;11(1). DOI: 10.3390/diagnostics11010094
 41. Oltean I, Tran J, Lawrence S, Ruschkowski BA, Zeng N, Bardwell C, et al. Impact of SARS-CoV-2 on the clinical outcomes and placental pathology of pregnant women and their infants: A systematic review. *Heliyon.* 2021 Mar;7(3):e06393. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06393
 42. Delorme-Axford E, Sadovsky Y, Coyne CB. The Placenta as a Barrier to Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 2014 Nov;1(1):133-46. DOI: 10.1146/annurev-virology-031413-085524
 43. Azpuru H, Funai EF, Coraluzzi LM, Doherty LF, Sasson IE, Kliman M, et al. Determination of placental weight using two-dimensional sonography and volumetric mathematic modeling. *Am J Perinatol.* 2010 Feb;27(2):151-5. DOI: 10.1055/s-0029-1234034
 44. Crino JP, Driggers RW. Ultrasound Findings Associated With Antepartum Viral Infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2018 Mar;61(1):106-21. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000342
 45. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):951-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1600651

INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES Y LA PLACENTA

46. Ochoa JH, Sosa-Olavarria A, Quiroga H, Sepulveda W. Sonographic Detection of Seizure-Like Activity in Fetuses with Congenital Infection: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(3):207-16. DOI: 10.1159/000500023