

## Opinión

# Transmisión vertical intrauterina de SARS-CoV-2: lo que sabemos hasta ahora

C. WANG<sup>1</sup>, Y.-H. ZHOU<sup>2\*</sup>, H.-X. YANG<sup>1\*</sup>  
and L. C. POON<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology of Peking University First Hospital, Beijing, China; <sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine and Infectious Diseases, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu, China; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR*

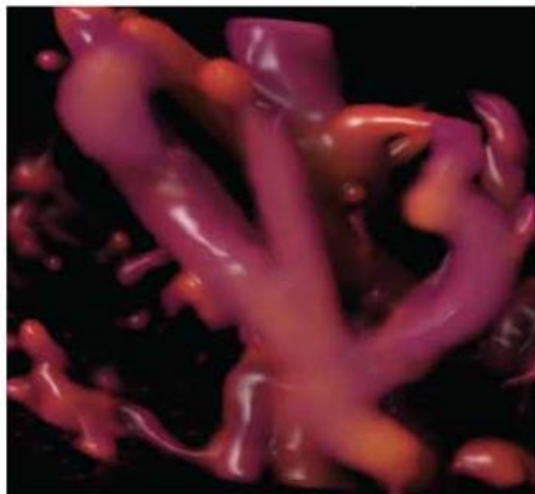
*\*Correspondence. (e-mail: zgr03summer@126.com; yanghuixia@bjmu.edu.cn)*

---

Traducción actualizada del inglés al español (2020): Dr. Pedro Vargas Torres.  
Medico Especialista en Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario Dr. Pedro Emilio Carrillo de Valera – Estado Trujillo. Venezuela.  
Profesor de Obstetricia y Ginecología Universidad de Los Andes – Venezuela.

**ULTRASOUND**  
in Obstetrics & Gynecology

The Official Journal of  
the International Society of Ultrasound  
in Obstetrics and Gynecology



## Transmisión vertical intrauterina de SARS-CoV-2: lo que sabemos hasta ahora

C. WANG<sup>1</sup>, Y.-H. ZHOU<sup>2\*</sup>, H.-X. YANG<sup>1\*</sup>  
and L. C. POON<sup>3</sup>

Traducción actualizada del inglés al español (2020): Dr. Pedro Vargas Torres.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se ha propagado rápidamente en todo el mundo y ahora es una pandemia mundial.

La evidencia más concluyente de la transmisión intrauterina de la COVID-19 sería confirmar la replicación del SARS-CoV-2 en los tejidos pulmonares fetales, pero esto es casi inviable técnicamente. Prácticamente, el enfoque para investigar si ha habido una infección viral intrauterina es analizar la presencia del virus en muestras de placenta, de líquido amniótico, de sangre del cordón umbilical y del hisopado faríngeo neonatal. Es importante enfatizar que todas estas muestras deben recolectarse inmediatamente después del parto utilizando una técnica aséptica, para garantizar que las muestras no estén contaminadas y que representen condiciones intrauterinas. En el primer estudio que investiga la posibilidad de transmisión vertical intrauterina de la COVID-19 en nueve mujeres embarazadas con manifestación leve a moderada de la COVID-19 confirmado por laboratorio en el tercer trimestre, se analizaron muestras de líquido amniótico, de sangre del cordón umbilical y de hisopado faríngeo neonatal de seis recién nacidos para determinar la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR). Todas las muestras dieron negativo, lo que sugiere que la infección fetal intrauterina no ocurrió durante el tercer trimestre del embarazo<sup>1</sup>. Utilizando una metodología similar, Lei et al. no demostró evidencia de transmisión vertical en cuatro mujeres embarazadas con COVID-19 en el tercer trimestre, y las muestras de secreción vaginal también resultaron negativas para el ARN del SARS-CoV-2<sup>2</sup>. En el estudio de Chen et al.<sup>3</sup>, se utilizaron tejidos placentarios emparejados de tres mujeres embarazadas con COVID-19 confirmado en el tercer trimestre y muestras de hisopado faríngeo neonatal para evaluar el riesgo potencial de transmisión vertical intrauterina, y todas las muestras dieron negativo para el ARN del SARS-CoV-2. En particular, un neonato nacido de una mujer embarazada con COVID-19 dio positivo para el ARN del

SARS-CoV-2 en la muestra de hisopado faríngeo obtenido 36 h después del nacimiento, pero posteriormente se confirmó que la prueba de qRT-PCR de las muestras de placenta y del cordón umbilical fue negativa para SARS-CoV-2, lo que sugiere que la transmisión vertical intrauterina podría no haber ocurrido<sup>4,5</sup>. Por lo tanto, según los datos existentes, actualmente no hay evidencia de infección intrauterina causada por transmisión vertical en mujeres con COVID-19 a finales del tercer trimestre.

Sin embargo, algunas preguntas permanecen sin respuesta. En los estudios descritos anteriormente, la mayoría de las mujeres embarazadas tuvieron síntomas leves a moderados de COVID-19, y en todos los casos, los síntomas se manifestaron durante el tercer trimestre del embarazo, por lo tanto, el intervalo de tiempo desde la manifestación clínica de SARS-CoV-2 hasta el parto fue 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 citomegalovirus, no está claro si podría haber un riesgo de transmisión vertical cuando la infección por SARS-CoV-2 ocurre en el primer o segundo trimestre, o cuando hay un largo intervalo entre la manifestación clínica y el parto. Además, parece haber algunos mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 podría potencialmente causar infección intrauterina por transmisión vertical transplacentaria. Zhao y col., demostraron que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se identificó recientemente como el receptor putativo de superficie de las células sensibles para el SARS-CoV-2<sup>6</sup>, se expresa en la placenta humana<sup>7</sup>. Esto abre la posibilidad de que el SARS-CoV-2 se propague transplacentariamente a través del ACE2. Además, el daño a la barrera placentaria causado por la hipoxemia materna severa en mujeres con COVID-19 podría conducir potencialmente a la transmisión vertical del SARS-CoV-2 causando infección intrauterina.

Más recientemente, dos estudios exploraron la posibilidad de transmisión vertical de SARS-CoV-2 en un total combinado de siete embarazos afectados, mediante la prueba de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-

2 (inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM)) en muestras de suero neonatal utilizando inmunoensayos de quimioluminiscencia automatizados recientemente desarrollados<sup>8,9</sup>. Sobre la base de la detección de anticuerpos IgM anti-SARS-CoV-2 en muestras de sangre obtenidas después del nacimiento de tres recién nacidos, los dos estudios concluyeron que el SARS-CoV-2 podría transmitirse en el útero. Sin embargo, en los tres recién nacidos, las muestras de hisopado faríngeo fueron negativas para el ARN del SARS-CoV-2 y no se realizaron pruebas de muestras de sangre del cordón umbilical y de placenta, por lo que no hubo evidencia directa de infección. Cabe destacar que la sensibilidad y especificidad de los inmunoensayos utilizados en los dos estudios no se han evaluado ampliamente<sup>10</sup>. Además, es bien sabido que los ensayos de IgM son propensos a resultados falsos positivos<sup>10</sup>.

Cuando se usan anticuerpos IgG e IgM específicos como método para detectar una infección viral, es importante observar los cambios cinéticos de los anticuerpos. Zeng y col., no evaluaron los cambios dinámicos de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgM e IgG en los recién nacidos<sup>8</sup>. En el estudio de Dong et al., la disminución observada de los niveles de IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 de 140.32 AU/mL (rango normal es 0-10AU/mL) y 45.83 AU/mL (rango normal es 0-10 UA/mL), respectivamente, a las 2 h después del nacimiento, a 69,94 UA/ml y 11,75 UA/ml, respectivamente, a los 14 días de edad, no es consistente con el perfil típico de la respuesta de anticuerpos del cuerpo a la infección viral aguda<sup>9</sup>. Como la vida media de los anticuerpos IgG es de alrededor de 21 a 23 días y el retraso entre el desarrollo de los anticuerpos IgM anti-SARS-CoV-2 y la producción de anticuerpos IgG es de aproximadamente 1 semana<sup>11,12</sup>, la disminución rápida  $((140.32-69.94) / 140.32 = 50\%)$  del nivel de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en el lactante dentro de los 14 días, además de la disminución en el nivel de anticuerpos IgM anti-SARS-CoV-2, indica fuertemente que los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 neonatales se derivaron por vía transplacentaria de la madre y su producción no fue inducida activamente por la presunta infección neonatal. En nuestra opinión, estos dos estudios no proporcionan evidencia concreta para demostrar que la infección por SARS-CoV-2 se puede adquirir en el útero.

En un estudio de cohorte realizado por Zeng et al.<sup>13</sup>, tres de 33 (9%) lactantes fueron diagnosticados con infección neonatal de inicio temprano con SARS-CoV-2 basada en un resultado positivo de qRT-PCR en dos muestras de hisopado nasofaríngeo y anales consecutivas obtenidas el día 2 y el día 4 de edad. Aunque se implementaron medidas estrictas de control y prevención de infecciones durante el parto, la posibilidad de infección neonatal posparto no se puede excluir por completo debido al retraso en las pruebas. Los tres bebés dieron negativo para el ARN del SARS-CoV-2 el día 6 (n = 2) o 7 (n = 1) de edad<sup>13</sup>. Establecer que si la infección neonatal por SARS-CoV-2 tiene el mismo perfil virológico que el de la infección en adultos; requiere mayor investigación.

Se necesita investigación de alta calidad para dilucidar si el SARS-CoV-2 puede transmitirse en el útero de la madre al feto. Primero, proponemos que los estudios de cohortes que evalúen el riesgo de resultados adversos fetales, incluida la malformación estructural, el aborto espontáneo y la restricción del crecimiento fetal,

en mujeres embarazadas con COVID-19 contraído durante el primer o segundo trimestre es esencial para investigar si puede ocurrir transmisión vertical de SARS-CoV-2. En segundo lugar, la recolección de muestras biológicas adecuadamente emparejadas inmediatamente después del parto, usando una técnica aséptica, de mujeres embarazadas con COVID-19 es importante para ayudar a determinar si el SARS-CoV-2 puede transmitirse verticalmente. Las muestras biológicas deben incluir sangre del cordón umbilical, tejido placentario, líquido amniótico e hisopado de la interfaz amnio-corial. Aunque no suponemos que el feto pueda adquirir el virus a través de la vía respiratoria, creemos que el hisopado faríngeo neonatal también es una muestra biológica adecuada para la detección del ARN del SARS-CoV-2, ya que el virus es detectable en la vía aérea superior porque se propaga proximalmente por los cilios epiteliales del tracto respiratorio. En el caso de que una mujer embarazada con COVID-19 experimente un aborto espontáneo, si es posible, se debe realizar una prueba a el feto y a la placenta para el SARS-CoV-2. En tercer lugar, además de las pruebas de ARN del SARS-CoV-2 mediante qRT-PCR, las pruebas serológicas podrían ser un complemento importante para ayudar a aclarar la cuestión de la transmisión vertical del SARS-CoV-2. Sin embargo, se requiere un seguimiento longitudinal de los bebés nacidos de mujeres con COVID-19 durante el embarazo. Por ejemplo, si las muestras biológicas recolectadas inmediatamente después del nacimiento son negativas para el ARN del SARS-CoV-2, pero el recién nacido da positivo por anticuerpos IgM e IgG contra el SARS-CoV-2, se requiere un seguimiento longitudinal de las concentraciones de anticuerpos IgG en el lactante. Si los anticuerpos IgG en el lactante se vuelven negativos dentro de los 6 meses, se puede descartar la posibilidad de infección intrauterina, y si los anticuerpos IgG en el lactante persisten hasta la edad de 18 meses o más, el diagnóstico de infección congénita puede confirmarse después de excluir la posibilidad de infección durante la infancia.

En conclusión, actualmente no hay evidencia concreta de transmisión vertical intrauterina de SARS-CoV-2, pero se necesita más investigación de alta calidad. La evidencia virológica y serológica es valiosa para aclarar este problema, sin embargo, el diseño del estudio debe ser científicamente sólido y se deben utilizar ensayos confiables, y el seguimiento longitudinal de los lactantes durante 6 a 18 meses después del nacimiento es esencial para sacar conclusiones confiables cuando se utilizan resultados serológicos.

## REFERENCIAS

1. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395: 809–815.
2. Lei D, Wang C, Li C, Fang C, Yang W, Cheng B, Wei M, Xu X, Yang H, Wang S, Fan C. Clinical characteristics of COVID-19 in pregnancy: analysis of nine cases. *Chin J Perinat Med* 2020; 23: 225–231.
3. Chen S, Huang B, Luo D, Li X, Yang F, Zhao Y, Nie X, Huang BX. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental

- pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: E005.
4. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, Liu Y, Xiao J, Liu H, Deng D, Chen S, Zeng W, Feng L, Wu J. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6.
  5. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, Feng L. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa225.
  6. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020. DOI:10.1101/2020.01.26.919985.
  7. Valdés G, Neves LA, Anton L, Corthorn J, Chacón C, Germain AM, Merrill DC, Ferrario CM, Sarao R, Penninger J, Brosnihan KB. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2006; 27; 200–207.
  8. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA* 2020. DOI:10.1001/jama.2020.4861.
  9. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4621.
  10. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero? More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4868.
  11. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang Q, Xu S, Zhu H, Xu Y, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa310.
  12. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.
  13. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, Zhou W. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.