

Infeción por COVID-19 en neonatos y reflexiones post-pandemia

COVID-19 infection in neonates and post-pandemic reflections

Jorge Luis Alvarado Socarras[ⓐ], Delia Edith Theurel Martín[ⓑ], Silvia Plata Vanegas[ⓒ],
María Angélica Sarmiento Hernández[ⓓ], Crisar Guerrero Quiroz[ⓓ]

[ⓐ]Fundación Cardiovascular de Colombia. Santander, Colombia.

[ⓑ]Clínica del Prado. Antioquia, Colombia.

[ⓒ]Universidad de Santander. Santander, Colombia.

[ⓓ]Clínica Magdalena. Santander, Colombia.

Recibido: 14 de octubre de 2024; Aceptado: 2 de enero de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La gran mayoría de los neonatos infectados por COVID-19 tienen evolución clínica favorable, sin embargo, no están libres de complicaciones graves, incluyendo síndrome multisistémico. La transmisión vertical continúa en debate, pero se considera un evento posible. El impacto a largo plazo aún está por definirse.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este trabajo confirma la percepción de que la evolución de infección por COVID-19 en el periodo neonatal puede ser más favorable. Además plantea que el neonato puede ser el caso índice en infecciones adquiridas en la comunidad, con un riesgo adicional de infección bacteriana severa. A partir de la evidencia post pandemia, se debe individualizar el manejo de los casos y evitar conductas perinatales de riesgo por la condición de COVID-19.

Resumen

El COVID-19 tuvo un gran impacto en morbilidad y mortalidad, especialmente en adultos. En pediatría y neonatos el comportamiento clínico fue generalmente menos severo. Debido a la gravedad de la enfermedad en adultos, algunas de las medidas adoptadas para los neonatos durante la pandemia resultaron ser equivocadas. **Objetivo:** Presentar una serie de casos COVID-19 neonatales, junto a reflexiones post pandemia. **Paciente y Método:** Estudio retrospectivo y descriptivo en Colombia, de 16 neonatos infectados con COVID-19, con diagnóstico de PCR en hisopado nasofaríngeo. De estos, 12 (75%) fueron pacientes procedentes de su domicilio y 4 fueron neonatos derivados de instituciones de menor complejidad. Se realizó un análisis de variables sociodemográficas, clínicas y su resultado final. **Resultados:** En el grupo de pacientes que llegaron desde su domicilio, los síntomas más comunes fueron ictericia 10 (83,3%) y signos de dificultad respiratoria 7 (58,3%). Ninguno de los pacientes requirió ventilación mecánica. En 4 casos ingresados por urgencias se identificaron infecciones bacterianas. En los neonatos derivados de otras instituciones, los 4 presentaron dificultad respiratoria, secundario a procesos propios del periodo neonatal. No se documentó la

Palabras clave:

Neonatos;
Covid 19;
SARS CoV 2;
Sepsis;
Pandemia

fuelle de contagio en ninguno de los casos. **Conclusiones:** Este estudio muestra que los neonatos COVID-19 incluidos tuvieron una evolución favorable. La infección bacteriana estuvo presente en los casos adquiridos en la comunidad. En estos casos, el neonato puede ser el caso índice que alerte sobre otros posibles casos comunitarios. El manejo debe ser individualizado y el seguimiento a largo plazo debe ser obligatorio.

Abstract

COVID-19 had a significant impact on morbidity and mortality, especially in adults. However, in children and neonates, the clinical presentation was generally less severe. Due to the severity of the disease in adults, some of the measures implemented for neonates during the pandemic proved to be misguided. **Objective:** To present a series of neonatal COVID-19 cases, with post-pandemic reflections. **Patients and Method:** A retrospective and descriptive study conducted in Colombia, involving 16 neonates infected with COVID-19, diagnosed by nasopharyngeal PCR testing. Of these, 12 (75%) were patients admitted from home, while 4 were referred from lower-complexity institutions. Socio-demographic and clinical variables and outcomes were analyzed. **Results:** In the group of patients who came from home, the most common symptoms were jaundice in 10 (83.3%) and respiratory distress in 7 (58.3%). None of the patients required mechanical ventilation. Bacterial infections were identified in 4 cases admitted through the emergency department. Among the neonates referred from other institutions, all 4 presented with respiratory distress secondary to conditions typical of the neonatal period. The source of infection was not documented in any of the cases. **Conclusions:** This study reported that these neonates with COVID-19 had a favorable clinical outcome. Bacterial infections were present in community-acquired cases. Additionally, in these cases, the neonate could serve as the index case, alerting to other possible community-acquired cases. Management should be individualized and long-term follow-up should be mandatory.

Keywords:

Neonate;
Covid-19;
SARS CoV-2;
Sepsis;
Pandemic

Introducción

A finales del 2019, se identificó en Wuhan, Provincia de Hubei, China, un grupo de adultos con neumonía de causa desconocida. Posteriormente, se identificó un nuevo coronavirus como el agente causal, denominado “Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2” (SARS CoV-2), que provoca la enfermedad hoy conocida como COVID-19. El virus tiene una alta transmisibilidad, con una rápida expansión global y produjo una pandemia en el año 2020¹. Aunque la población más afectada fueron los adultos, los datos de la Academia Americana de Pediatría (AAP) reportan que cerca del 9% de los casos correspondieron a niños. A medida que avanzó la pandemia, se fue ampliando el conocimiento en esta población, incluyendo a los neonatos². Solo un mes después de la declaración de la pandemia a nivel mundial, se publicó el primer reporte en China sobre el cuidado materno-neonatal durante la infección, en el que se identificaron riesgos como la enfermedad severa durante la gestación, parto prematuro, posible transmisión vertical y aumento de cesáreas sin indicación obstétrica, entre otros³. Debido a la escasa información acerca de la enfermedad neonatal, surgió una variabilidad en las guías de manejo en los neonatos con riesgo de infección o con infección demostrada.

Algunas de las medidas de mayor controversia y de mayor impacto al inicio de la pandemia y la atención perinatal, fueron la separación de los neonatos de sus madres y la suspensión lactancia materna⁴.

La evolución clínica del COVID-19 en pediatría y neonatos se caracterizó por una enfermedad menos severa en comparación con los adultos. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo es probable que se presenten peores resultados clínicos. En el período neonatal, es posible que la edad gestacional (< 37 semanas) y otras condiciones asociadas, como patologías pulmonares o cardíacas, condicionen un peor resultado⁵.

Esta tendencia a la enfermedad leve en la infancia podría estar relacionada con características clínicas del sistema inmunológico neonatal, como la capacidad para evitar la inflamación descontrolada, una menor respuesta de citoquinas, la expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un menor daño endotelial y la ausencia de comorbilidades⁶. Sin embargo, persiste el riesgo de enfermedad severa, incluyendo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica neonatal (SIM-N) con un posible desenlace fatal⁷.

Se han descrito dos formas de transmisión en el período neonatal: la vertical, considerada rara pero posible, y la forma horizontal que ha sido demostrada y mejor evaluada⁸. Aunque el pronóstico en los neonatos

es más favorable que en los adultos, se requiere una mejor caracterización del cuadro clínico, al igual que el impacto a largo plazo de la enfermedad neonatal, aún en investigación.

El objetivo de este reporte es describir las características clínicas y paraclínicas más relevantes de neonatos con COVID-19, además de aportar reflexiones postpandemia sobre el abordaje actual de los casos.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo retrospectivo, que identificó a neonatos con infección por COVID-19 admitidos en la Clínica Magdalena, una institución de complejidad intermedia en Barrancabermeja, Santander, Colombia. Todos los neonatos ingresaron a la unidad de Cuidado Neonatal durante la pandemia, entre marzo 2020 y mayo 2020. Un total de 75 fueron recién nacidos fueron evaluados para SARS CoV-2 mediante RT-PCR de muestra de orofaringe, según protocolo establecido en la fecha descrita. De estos 75 casos evaluados, 24 ingresaron por Servicio de Urgencia, y 51 provenientes de la atención en el periodo neonatal temprano nacidos en la institución o remitidos a ella.

De éstos, 16 casos resultaron positivos, registrándose datos de edad gestacional, peso/talla, motivo de consulta, vía del parto, presencia de sepsis neonatal, necesidad de oxígeno, días de estancia y condición al egreso. Se buscó activamente posibles contactos de casos de COVID-19 en el núcleo familiar. Los casos fueron clasificados en 2 grupos, aquellos admitidos por el servicio de maternidad (posnatal inmediato), o los que ingresaron por el Servicio de urgencia (hogar).

A su ingreso se obtuvo hemograma, proteína C reactiva (PCR), bilirrubina, deshidrogenasa láctica (LDH), y radiografía de tórax en los casos con signos de dificultad respiratoria o necesidad de oxígeno. No se realizaron de rutina análisis de ferritina ni de dímero-D. Otros estudios, como hemocultivos, muestras de orina o líquido cefalorraquídeo, fueron solicitados según la condición clínica del paciente. A la fecha del estudio, no existía un protocolo establecido para el manejo. Se creó una base de datos con las variables documentadas y se realizó un análisis descriptivo a través de cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión, y pruebas de Chi² o exacta Fisher para las variables cualitativas y para las cuantitativas la prueba T-Student si presentaba distribución normal o prueba de Mann-Whitney si la distribución era no-normal; utilizando el programa STATA®17BE. El comité de ética de la Fundación Cardiovascular de Colombia aprobó este estudio, previo consentimiento de la Clínica Magdalena.

Resultados

Se confirmaron 16 casos de infección neonatal por COVID-19, 12 (75%) ingresados vía Servicio de urgencia y 4 (25%) referidos de centros de menor complejidad. De los 12 admitidos por el Servicio de urgencia, 4 (33%) tenían contacto familiar con sospecha de COVID-19, aunque ninguno de ellos fue confirmado.

De los 4 referidos en sus primeras horas de vida, ninguno tenía madre sintomática ni antecedentes de contacto con familiares cercanos con sospecha de COVID-19. Tres de los casos correspondieron a recién nacidos prematuros, uno de ellos, un par gemelar nacidos en casa a las 34 semanas de gestación, y el tercer caso, un prematuro sin causa claramente definida. La edad cronológica promedio al momento de la consulta fue 11.9 días, con un rango entre 1-27 días para ambos escenarios clínicos.

El principal motivo de consulta fue la dificultad respiratoria e ictericia. Otros signos observados en el grupo admitido por el servicio de urgencias incluyeron fiebre, cianosis, rinorrea y diarrea. En los 4 pacientes referidos, la dificultad respiratoria asociada a prematuridad fue el principal motivo de ingreso. El promedio de estancia hospitalaria fue de 8,5 días (tabla 1). Los signos vitales y glicemia al ingreso, no mostraron alteraciones.

Del grupo referido, el 75% (3/4) presentó dificultad respiratoria leve, la cual fue manejada con oxígeno por cánula nasal de bajo flujo. En los neonatos admitidos por el Servicio de urgencia con un comportamiento clínico similar, el tratamiento fue similar. La saturación de oxígeno estuvo entre 87-89% de los casos comentados, valores adecuados para la altura sobre el nivel del mar. Al momento del diagnóstico, el hallazgo más frecuente fue la hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, mientras que los hemogramas fueron normales, incluyendo los leucocitos y su diferencial.

La PCR se encontró elevada en 3 pacientes (18,7%) y la LDH en 2 pacientes (12,5%). Documentamos infección bacteriana en 4 casos de los admitidos por urgencias, tres infecciones urinarias por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y una neuroinfección por *Staphylococcus epidermidis*. En los pacientes con requerimientos de oxígeno, se tomó radiografía de tórax, revisadas por radiología que describió patrón de vidrio esmerilado en el 50% de los casos.

Se profundiza en el caso de un neonato de 34 semanas de gestación y un peso de 2.260 g, sin control prenatal ni administración de esteroides prenatales, que presentó signos tempranos de dificultad respiratoria moderada a severa, lo que requirió intubación orotraqueal y la administración de surfactante pulmonar mediante la técnica InSuRe (Intubation-Surfactant-Extubation). Posteriormente, presentó hipotonía anormal para su prematuridad, fontanela puntiforme y

Tabla 1. Características Clínicas y sociodemográficas de los neonatos con COVID-19

Característica	Frecuencias n (%) n = 16	Procedencia		Valor p
		Domicilio n = 12 (%)	Remitido n = 4 (%)	
Masculino	8 (50%)	6 (50,0)	2 (50,0)	1,000
Edad (días)*	13,5 (2-19)	17,5 (11-20)	1 (1-1)	0,004
Peso (gramos)*	3.065 (2.760-3.485)	3.140 (2.951-3.935)	2.090 (1.890-2.560)	0,008
Edad Gestacional	Pretérmino (< 37 semanas)	---	3 (75,0)	0,007
	A término (≥ 37 semanas)	13 (81,3)	1 (25,0)	
Parto	Vaginal	6 (37,5)	3 (75,0)	0,118
	Cesárea	10 (62,5)	1 (25,0)	
Clasificación Sepsis	Inicio Temprano	---	4 (100,0)	0,001
	Inicio Tardío	12 (75,0)	---	
Motivo consulta inicial†	Ictericia	13 (81,3)	10 (83,3)	1,000
	Dificultad respiratoria	11 (68,7)	7 (58,3)	0,245
	Cianosis	3 (18,7)	3 (25,0)	0,529
	Fiebre	2 (12,5)	2 (16,7)	1,000
	Diarrea	2 (12,5)	2 (16,7)	1,000
	Distensión Abdominal	1 (6,2)	1 (8,3)	1,000
	Congestión Nasal	1 (6,2)	1 (8,3)	1,000
LDH elevada	2 (12,5)	1 (8,3)	1 (25,0)	0,450
Hiperbilirrubinemia	11 (68,7)	10 (83,3)	1 (25,0)	0,063
Soporte respiratorio	14 (87,5)	10 (83,3)	4 (100,0)	1,000
Duración oxigenoterapia (días)*	5 (4-5)	3,5 (2-5)	5 (4,5-5,5)	0,355
Estancia hospitalaria (días)*	8,5 (6-12,5)	6 (6-11,5)	14,5 (10-20,5)	0,045

*Mediana (p25-p75). p = percentil. †Un paciente puede presentar más de una. LDH: lactato deshidrogenasa.

succión débil. Debido a esto, se realizó una tomografía computarizada (TAC) de cráneo al día 22 (con 37 semanas de edad posmenstrual), que evidenció atrofia cortical (figura 1). Los estudios complementarios de infección por TORCH y la valoración oftalmológica,

fueron normales. No se informaron datos de asfixia al momento de su ingreso. El neonato tuvo una estancia hospitalaria de 26 días, debido a un manejo inadecuado de las secreciones y a un plan de rehabilitación de succión. No se aisló ningún otro germen durante su

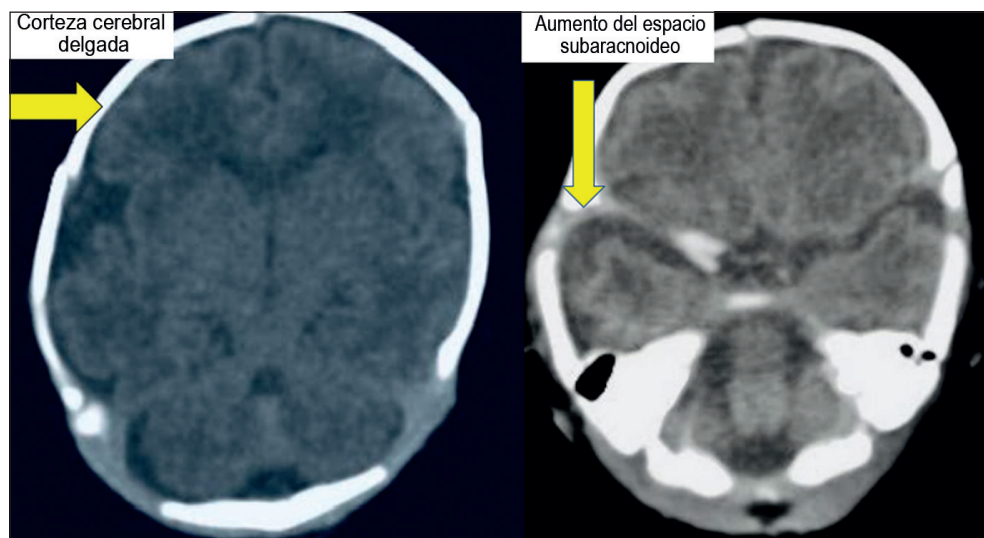


Figura 1. Tomografía de Cráneo simple corte coronal mostrando alteraciones descritas con flechas amarillas.

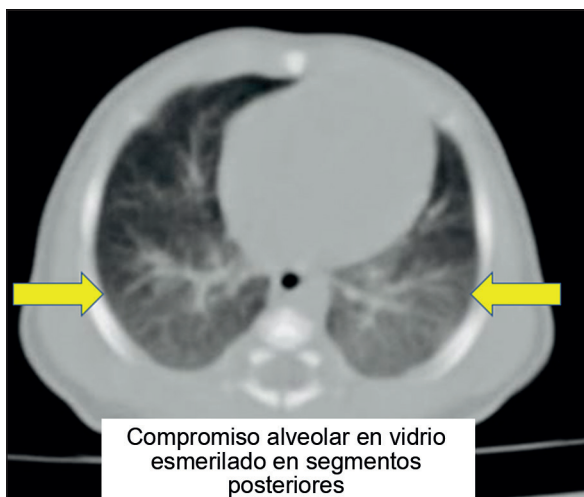


Figura 2. Tomografía de tórax corte axial donde se evidenció compromiso alveolar en segmentos posteriores (Entre flechas amarillas).

estancia. Adicionalmente, se realizó una TAC de tórax en otro paciente de los admitidos por urgencias debido a signos de dificultad respiratoria que mostró opacidad de los segmentos posteriores (figura 2). Este paciente fue evaluado previamente con radiografía de tórax con hallazgos similares descritos y tuvo evolución clínica favorable, solo con oxígeno por cánula nasal.

Discusión

El COVID-19 neonatal ha sido un reto clínico y diagnóstico desde el inicio de la pandemia. Las manifestaciones clínicas, el modo de transmisión y el impacto de la infección en la gestante, así como el daño causado por la transmisión al neonato han sido aspectos fundamentales en el manejo de los casos. Actualmente, se considera que hubo algunos errores en el manejo de los casos al inicio de la pandemia, especialmente durante el parto, como fueron la separación madre-hijo, aumento de cesáreas, disminución de lactancia materna, con consecuencias temprana y posiblemente a largo plazo. En la figura 3 se presenta un esquema de los diferentes escenarios de COVID-19 pre, peri y postnatal, que se comentan.

Un punto de discusión relevante es la ruta de transmisión. Ninguna de las madres de los casos reportados se sometió a pruebas de COVID-19, y los partos se realizaron sin las adecuadas medidas de protección, lo que hace muy improbable la transmisión vertical y muy probable la transmisión horizontal^{8,9}. Por otro lado, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un 80% de las infecciones en gestantes son asintomáticas, lo que complicó la determinación de la forma exacta de transmisión al neonato⁹. El debate sobre el riesgo de transmisión vertical fue un tema central al inicio de la pandemia. Teóricamente, el virus podría llegar a los

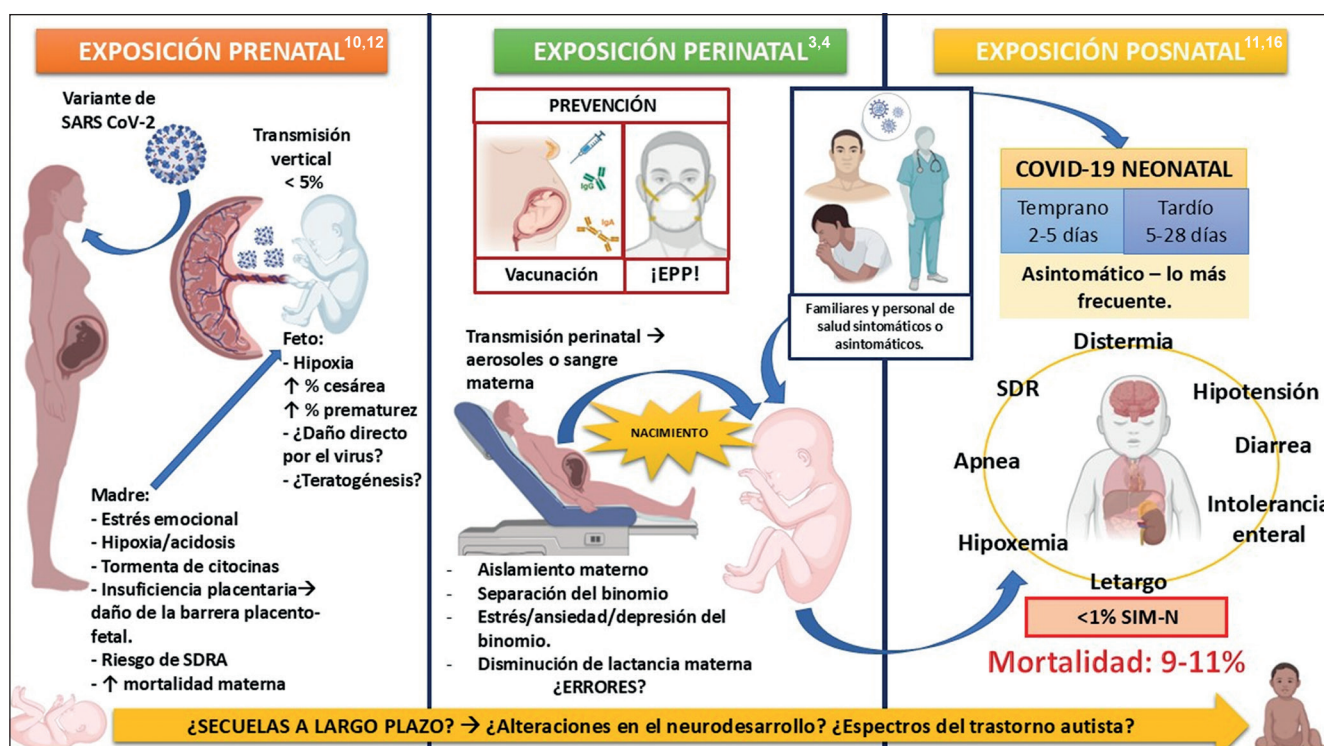


Figura 3. Esquema de los diferentes escenarios clínicos del COVID-19 perinatal y neonatal. Puntos claves post pandemia.

tejidos placentarios, y existen datos que sugieren que esto ocurre en menos del 5% de los casos. Es importante señalar que existen criterios establecidos para la infección vertical, siendo las pruebas tempranas y de la placenta un pilar fundamental para determinar la forma de transmisión¹⁰. Por otro lado, la exposición in útero está asociada con la prematurez, y ésta, junto con la presencia de malformaciones congénitas, son factores que aumentan el riesgo de mortalidad¹¹.

Otro punto relevante, es el impacto clínico de las diferentes variantes de COVID-19. La serie actual de casos se llevó a cabo durante la ola inicial de la pandemia, también conocida como pre-Delta, que incluyó la variante Alpha del virus. Se ha descrito durante esta fase que la infección en gestantes fue predominantemente asintomática, sin embargo, se tuvo más riesgo de progresar a cuidados intensivos en la población pediátrica y neonatal. Posteriormente, con el efecto de la vacunación materna durante la pandemia cambió la incidencia y la gravedad de la enfermedad¹¹.

Se sabe de distintos virus que durante la gestación implican riesgos para el feto, incluso sin transmisión directa, como ocurre con influenza y virus de la inmunodeficiencia (VIH), con posibles consecuencias en el neurodesarrollo. Por lo que no se descarta este tipo de efecto en el caso de COVID-19, sin embargo estos desenlaces están aún bajo investigación¹².

En nuestro estudio todos los neonatos sobrevivieron, lo cual coincide con lo reportado en otros estudios, con una evolución favorable, especialmente en aquellos diagnosticados de forma ambulatoria y con edad gestacional mayor de 37 semanas^{5,13}. Además, la mayoría de los casos encontrados fueron adquiridos en la comunidad (75%). Zimmerman et al.¹⁴ reportaron que un 64.9% de los casos fueron adquiridos en el hogar, además de evidenciar que la fiebre fue el síntoma más frecuente, lo cual no se observó en nuestros resultados. Sin embargo, la fiebre puede estar presente en más de la mitad de los casos afectados. Este signo debería considerarse como un criterio de SIM-N, el cual debe ser sospechado ante el compromiso mínimo de 2 sistemas, preferentemente con el diagnóstico de COVID-19 durante la gestación¹¹.

Por otro lado, se ha descrito un riesgo adicional de coinfección bacteriana, similar a nuestros hallazgos. Aunque los estudios no siempre confirman esta asociación, parece relevante estudios complementarios para infección bacteriana severa, principalmente infección de vías urinarias, en lactantes febriles menores de 90 días con diagnóstico de COVID-19¹⁵. De acuerdo con la literatura actual, la fiebre asociada a otros síntomas, que no son necesariamente respiratorios, debió alertar sobre una posible infección neonatal por COVID-19^{14,16}.

La expresión clínica de la infección es variable, sien-

do asintomáticos hasta un 40% de los casos. Los síntomas permiten clasificar la severidad del cuadro, que determina 4 espectros clínicos; leve, moderado, severo y crítico⁸. Nuestros casos fueron leves a moderados y los síntomas fueron de predominio respiratorio. Sin embargo, en los casos positivos por COVID-19, los síntomas respiratorios no siempre están relacionados con la infección viral y pueden estar asociados principalmente a condiciones perinatales, como la prematurez^{14,17}.

Un reporte de 11 pacientes en Turquía indicó que el compromiso respiratorio como el principal síntoma, con el 18% de los casos requiriendo ventilación mecánica no invasiva, y un paciente ventilación mecánica invasiva, esta última condicionada por una cardiopatía congénita más que por la propia infección viral en sí¹⁸. Similar a lo observado en este estudio, en el cual los pacientes con infección temprana cursaron mayoritariamente con síntomas leves, a excepción de un paciente que ameritó intubación en relación a síndrome de dificultad respiratoria del prematuro. Basados en estos hallazgos, el enfoque del neonato debe ser individualizado, evitando intervenciones innecesarias como radiación y repetición de estudios de laboratorios^{7,19}.

Sin embargo, hay riesgo de desarrollar SIM-N, con compromiso sistémico secundario a tormenta de citoquinas, con principal impacto cardiopulmonar incluyendo taquiarritmias. No obstante, otros sistemas como el gastrointestinal y nervioso, también pueden verse comprometidos^{11,20}. Reportes recientes indican que se debe prestar atención a otras manifestaciones clínicas, como hepatitis y miocarditis, principalmente por ser de aparición tardía²¹.

Uno de nuestros casos de diagnóstico temprano, presentó alteraciones clínicas neurológicas y hallazgos anormales en la neuroimagen, situación ya reportada, lo que plantea la pregunta sobre el potencial neurotrópico del virus²². Existe reporte de partículas víricas a nivel cerebral por infección ocurridas en el tercer trimestre, donde la lesión cerebral puede simular una lesión hipóxico-isquémica, con secuelas que puede persistir más allá del período neonatal²³.

Otro factor a evaluar son los pacientes que ingresaron provenientes de sus hogares, cuyo contacto epidemiológico puede ser su madre u otro miembro de la familia, lo que dificulta la identificación del caso índice en este escenario. Estudios previos reportan que en un 71% los padres son el origen del contagio, pero hasta un 18% de los casos no tienen un contagio claro identificado¹⁴. Sin embargo, consideramos probable que el neonato sea el caso índice de otros casos domiciliarios asintomáticos, lo que podría ayudar a evitar la diseminación de esta infección, tanto a nivel comunitario e incluso dentro las unidades cuidados intensivos^{24,25}.

Este trabajo presenta limitaciones relacionadas con el pequeño número de casos y el hecho de ser un estu-

dio retrospectivo, lo que limita la identificación de casos cercanos y posible infección intrauterina. Además, la falta de seguimiento de los pacientes impide realizar una evaluación a impacto a mediano y largo plazo de la exposición fetal y perinatal a SARS CoV-2.

Conclusiones

La infección neonatal por COVID-19 suele ser asintomática y parece tener una evolución generalmente favorable. Los síntomas en los neonatos pueden estar relacionados con enfermedades subyacentes y no necesariamente con la infección viral. Se sugiere que la infección viral podría predisponer a infecciones bacterianas sobreagregadas, especialmente en casos diagnosticados en la comunidad. Dado los posibles efectos placentarios, fetales y neonatales del COVID-19, es crucial investigar los efectos y consecuencias a largo plazo, especialmente en relación con el neurodesarrollo.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 2020;174(10):e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430.
- Lakshminrusimha S, Hedriana HL. Maternal and perinatal COVID-19 - The past, present and the future. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(1):101434. doi: 10.1016/j.siny.2023.101434.
- Gale C, Quigley MA, Placzek A, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):113-21. doi:10.1016/S2352-4642(20)30342-4
- Tabatabaei SR, Fallahi M, Boskabadi A, et al. COVID-19 in Neonates, A Case Series Study from Tertiary Neonatal Centers in Iran. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2022;10(2):e110603. doi: 10.5812/pedinfect.110603.
- Ryan L, Plötz FB, van den Hoogen A, et al. Neonates and COVID-19 : state of the art: Neonatal Sepsis series. *Pediatr Res*. 2022;91(2):432-9. doi: 10.1038/s41390-021-01875-y.
- De Rose DU, Pugnaroni F, Cali M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review. *Viruses*. 2022;14(4):750. doi: 10.3390/v14040750.
- De Luca D, Vauloup-Fellous C, Benachi A, et al. Transmission of SARS-CoV-2 from mother to fetus or neonate: What to know and what to do? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(1):101429. doi: 10.1016/j.siny.2023.101429.
- Kim YK, Kim EH. Pregnancy and COVID-19 : past, present and future.. *Obstet Gynecol Sci*. 2023;66(3):149-60. doi: 10.5468/ogs.23001.
- Pietrasanta C, Artieri G, Ronchi A, et al. SARS-CoV-2 infection and neonates: Evidence-based data after 18 months of the pandemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(S27):96-8. doi: 10.1111/pai.13643.
- Grimes LP, Gerber JS. Neonatal and infant infection with SARS-CoV-2. *Semin Perinatol*. 2024;48(4):151922. doi: 10.1016/j.semperi.2024.151922
- Brum AC, Vain NE. Impact of perinatal COVID on fetal and neonatal brain and neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(2):101427. doi: 10.1016/j.siny.2023.101427
- Boettcher LB, Metz TD. Maternal and neonatal outcomes following SARS-CoV-2 infection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(1):101428. doi: 10.1016/j.siny.2023.101428
- Zimmermann P, Uka A, Buettcher M, et al. Neonates with SARS-CoV-2 infection: spectrum of disease from a prospective nationwide observational cohort study. *Swiss Medical Weekly*. 2022;152:w30185. doi: 10.4414/smw.2022.w30185
- Brigadoi G, Tirelli F, Rossin S, et al. Severe and invasive bacterial infections in infants aged less than 90 days with and without SARS-CoV-2 infection. *Ital J Pediatr*. 2024;150(1):148. doi: 10.1186/s13052-024-01721-x.
- Galderisi A, Lista G, Caviglioli F, et al. Clinical features of neonatal COVID-19. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(2):101430. doi: 10.1016/j.siny.2023.101430.
- Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:36-46. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.007.
- Aydoan S, Zenciroglu A, Çitli R, et al. Evaluation of Newborns Diagnosed with COVID-19 : A Single-Center Experience. *Am J Perinatol*. 2023;40(5):567-74. doi: 10.1055/s-0042-1753522
- Rodríguez-Fanjul J, Nicolás M, Coroleu W, et al. Infección horizontal por SARS-CoV-2 en tres recién nacidos: también podemos evitar irradiación innecesaria.

- An Pediatr. 2022;96(2):151-3. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.10.010
20. Mascarenhas D, Goyal M, Haribalakrishna A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N): a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2023; 182(5):2283-98. doi: 10.1007/s00431-023-04906-4
 21. Wang J, Hu W, Wang K, et al. Case report: Acute hepatitis in neonates with COVID-19 during the Omicron SARS-CoV-2 variant wave: a report of four cases. *Front Pediatr.* 2023;11:1179402. doi: 10.3389/fped.2023.1179402.
 22. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
 23. Benny M, Bandstra ES, Saad AG, et al. Maternal SARS-CoV-2, Placental Changes and Brain Injury in 2 Neonates. *Pediatrics.* 2023;151(5):e2022058271. doi: 10.1542/peds.2022-058271.
 24. Alvarado-Socarras JL, Theurel-Martin D, Cruz-Hernandez M, et al. Community-Acquired Neonatal SARS-CoV-2 Infection Associated with Neurological Symptoms in Colombia. *J Trop Pediatr.* 2021;67(1):fmab022. doi: 10.1093/tropej/fmab022.
 25. Alvarado Socarras JL, Theurel Martin DE, Gómez A, et al. SARS-cov2 como causa de sepsis neonatal tardía, reporte de un caso. *Salud UIS.* 2020;52(4):456-60. doi: org/10.18273/revsal.v52n4-2020013