



Fecha de recepción: octubre 8 de 2020
Fecha de aceptación: febrero 5 de 2021

ARTÍCULO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

<http://doi.org/10.14482/sun.37.2.618.922>

Cuidados esenciales del recién nacido e infección posnatal por COVID-19 (SARS-COV-2): revisión sistemática

Essential newborn care and postnatal infection by COVID-19 (SARS-COV-2): systematic review

SERGIO AGUDELO PÉREZ¹, CARLOS FEDERICO MOLINA²,
JUAN VARGAS QUINTERO³, JUANITA HIGUERA CARRILLO⁴,
LUIS CLAVIJO MORENO⁵, JULIÁN PALOMAR DOMÍNGUEZ⁶, ALICIA MORA PINILLA⁷

- ¹ Pediatra, Perinatologo y neonatólogo. Jefe Departamento Pediatría, Universidad de La Sabana. Estudiante doctorado Ciencias de la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES. sergioagudelo1@unisabana.edu.co. Concepto, diseño, redacción y análisis. ID: CC 7978717. Orcid: 0000-0001-9154-4529
- ² Médico. Doctor en Epidemiología y Bioestadística. Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín. cmolina@ces.edu.co. Concepto, diseño y Análisis de la información. ID: CC 71214141. Orcid: 0000-0002-1339-012
- ³ Médico. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Juanvaqu@unisabana.edu.co. ID: CC 1020801005. Orcid: 0000-0003-0803-7118
- ⁴ Médico. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Juanitahica@unisabana.edu.co ID: CC 1020816287. Orcid: 0000-0002-5697-2517
- ⁵ Estudiante Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. luisclmo@unisabana.edu.co ID: CC 1072714091. Orcid: 0000-0001-9870-3262
- ⁶ Estudiante Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. julianpado@unisabana.edu.co ID: CC 1019140630. Orcid: 0000-0001-7471-7192
- ⁷ Estudiante Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. aliciamopi@unisabana.edu.co ID: CC 1072710360. Orcid: 0000-0001-8009-9618

Correspondencia a: Sergio Iván Agudelo Pérez- Universidad de la Sabana. Dirección: Campus del Punte común, Km 7 Autopista Norte, Chía, Cundinamarca. Teléfono: 3105612142. sergioagudelo1@unisabana.edu.co.

RESUMEN

Objetivo: La incertidumbre de una posible transmisión posnatal por SARS-CoV-2 genera un desafío entre aplicar o evitar los cuidados esenciales del recién nacido para prevenir la transmisión. La revisión sistemática tiene como objetivo describir el impacto de los cuidados esenciales del neonato en la transmisión posnatal del SARS-CoV-2.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática en bases de datos electrónicas, se incluyeron estudios observacionales, serie de casos y reporte de casos. Dos investigadores de forma independiente evaluaron los criterios de inclusión, la calidad metodológica y la extracción de datos.

Resultados: Se tamizaron 208 estudios para una inclusión final de 9 artículos relevantes. El reporte de transmisión del virus SARS-CoV-2 está centrado en la posibilidad de transferencia por la leche materna y ausencia de información acerca de la transmisión por otros cuidados esenciales, sin embargo, se observa un bajo uso en la práctica clínica de los cuidados esenciales del recién nacido hijo de madre con COVID-19.

Conclusiones: La información es limitada sobre la posible transmisión del SARS-CoV-2 a través de los cuidados esenciales del recién nacido, sin embargo, la pandemia ha impactado de forma importante los mismos. Según los hallazgos en la literatura, es mayor el beneficio de estas intervenciones y las recomendaciones científicas promueven su aplicación empleando las medidas de protección personal para la madre y el personal de salud.

Palabras clave: Recién nacido. Cuidados esenciales del recién nacido. SARS-CoV-2. COVID-19

ABSTRACT

Objective: The uncertainty of a possible postnatal transmission by SARS-CoV-2 creates a challenge between applying or avoiding essential newborn care to prevent transmission. The objective of the systematic review is to describe the impact of essential neonate care on the postnatal transmission of SARS-CoV-2.

Methods: A systematic review was carried out in electronic databases, observational studies, case series, and case reports. Two investigators independently assessed the inclusion criteria, methodological quality, and data extraction.

Results: 208 studies were screened for a final inclusion of 9 relevant articles. The transmission report of the SARS-CoV-2 virus is focused on the possibility of transfer through breast milk and the absence of information about transmission by other essential care, however, a low use, in clinical practice, of essential care for the newborn child of a mother with COVID-19, is observed.

Conclusions: Information is limited on the possible transmission of SARS-CoV-2 through essential newborn care; however, the pandemic has had a significant impact on them. According to the findings in the literature, the benefit of these interventions is greater, and the scientific recommendations promote their application, using personal protection measures for the mother and the healthcare personnel.

Keywords: newborn, essential newborn care. SARS-CoV-2, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 en Wuhan (China) se reportaron los primeros casos de neumonía viral causados por un nuevo betacoronavirus de ARN, denominado SARS-CoV-2 y la enfermedad de COVID-19 (1). Se constituyó en un reto para la comunidad médica por su contagiosidad, gravedad de la enfermedad y ausencia de tratamiento efectivo (2). En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad como una pandemia (3) y en Colombia el primer caso se registró el 6 de marzo de 2020 (4).

La enfermedad tiene mayor morbimortalidad en adultos mayores y población con comorbilidades asociadas (1,2). Sin embargo, puede afectar a todos los grupos etarios (5,6). En la población pediátrica, el comportamiento y pronóstico de la enfermedad es favorable (7,8). Específicamente, en el grupo neonatal la mayoría de casos son asintomáticos, con manifestaciones leves e inespecíficas a nivel respiratorio y gastrointestinal, en el cuadro clínico severo se observa una recuperación rápida de aproximadamente 1-2 semanas (9). En Colombia, el Instituto nacional de Salud (INS) para el 10 de septiembre de 2020 reportó un total de 2230 casos en gestantes y 422 casos confirmados en neonatos, sin ningún neonato fallecido hasta la fecha (10).

Por otra parte, los gobiernos y organizaciones no gubernamentales han realizado esfuerzos para fomentar los cuidados esenciales del recién nacido en la atención del neonato al nacimiento, especialmente en naciones con ingresos económicos medios y bajos (11). Estos cuidados son un conjunto de intervenciones de promoción y prevención enfocadas en el contacto piel a piel, el

pinzamiento adecuado del cordón umbilical, el inicio de lactancia exclusiva temprana (primera hora) y vacunación, entre otros (12,13).

Han demostrado ser efectivos en el cuidado de la salud neonatal (14), disminuyendo la morbilidad y mortalidad neonatal temprana y tardía (15,17). A corto y mediano plazo mejoran los indicadores de lactancia exclusiva, disminuye la incidencia de enfermedades prevalentes de la infancia y la prevalencia de anemia en el primer año de vida (16,18). A largo plazo mejora el neurodesarrollo (19).

Sin embargo, dado el contexto de la pandemia y la incertidumbre frente a una posible transmisión vertical y/o posnatal del virus, los profesionales encargados de la atención del binomio al nacimiento se enfrentan a un desafío en la prevención de la transmisión al recién nacido, sintiendo la presión para suspender la leche materna, pinzar de forma inmediata el cordón umbilical y separar al binomio al nacimiento, situación que pone en riesgo la aplicación de los cuidados esenciales neonatales y potencialmente derivar en un compromiso de la salud del lactante a corto y largo plazo.

El objetivo de la revisión sistemática fue consolidar la información científica actual para describir el impacto de los cuidados esenciales del recién nacido en la transmisión perinatal del SARS-CoV-2. Así mismo, también se tuvo por objetivo recopilar toda la información para describir el impacto de la enfermedad COVID-19 de la gestante en los cuidados esenciales del recién nacido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática, identificando todos los estudios que evaluaron la transmisión del virus SARS-CoV-2 en hijos de madres con infección confirmada a través de los cuidados esenciales del recién nacido, especialmente por contacto piel a piel, lactancia materna y pinzamiento del cordón umbilical. Del mismo modo, se identificaron estudios que informaron acerca de los cuidados esenciales del recién nacido durante el nacimiento en hijos de madres con sospecha o infección confirmada. Se incluyeron estudios observacionales, reporte de caso y serie de casos, limitados a los idiomas español, inglés y portugués. Se excluyeron los artículos de datos secundarios.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed, LILACS, ScienceDirect y búsqueda manual en Google Académico y en Opengrey.eu entre el 1° y 18 de agosto de 2020. Se utilizaron los términos de búsqueda: “Newborn”, “Infant”, “Neonate”, “Preterm infant”, “Preg-

nant women”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Essentials care - newborn”, “Umbilical cord clamping”, “Breastfeeding”, “Human milk”, “Skin-to-skin-Contact” and “Vaccination”. La siguiente estrategia de búsqueda fue utilizada en PubMed y adaptada para las otras bases de datos: ((newborn, Infant OR Neonate OR Preterm infant) AND (pregnant women AND (COVID 19 OR SARS-CoV-2)) AND (essentials care newborn OR umbilical cord clamping OR breastfeeding OR human milk OR Skin-to-skin-Contact OR vaccination) AND (SARS-CoV-2 OR COVID 19).

Adicionalmente, se realizó una búsqueda directa en las páginas web de la OMS, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON), Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Academia Americana de Pediatría (AAP) y Asociación Española de Neonatología (SENeo) con el objetivo de identificar y recopilar las recomendaciones de estas organizaciones sobre los cuidados esenciales del recién nacido, hijo de madre con sospecha o confirmación para infección por SARS-CoV-2.

Selección de los estudios y extracción y manejo de la información

Todos los estudios identificados por la estrategia de búsqueda fueron tamizados de forma inicial por dos investigadores de forma independiente (JVQ y JHC). Los artículos identificados como relevantes para el estudio fueron recuperados en su totalidad para una evaluación completa de los criterios de inclusión. Los resultados fueron comparados y las discrepancias fueron evaluadas por un tercer investigador (SAP) y resueltas en consenso por los tres investigadores.

Para la extracción de los datos se construyó un instrumento en Microsoft Excel a través de consenso entre los investigadores. La evaluación de la calidad metodológica de los estudios se realizó a través de la lista de chequeo CARE (20) para el reporte de caso y serie de casos, y la escala STROBE para los observacionales.

RESULTADOS

Se obtuvieron inicialmente 208 artículos, incluyendo en el análisis final nueve (figura 1). El 66.7 % (n=6) son serie de casos, el 22.2 % (n=2) reporte de caso y 11,1 % (n=1) estudio de cohorte. Los orígenes de los artículos son: China (n=3), España (n=2) y Perú. Italia, Turquía y Estados Unidos con un artículo cada uno. Para el análisis, la información de los artículos se categorizó basado en los cuidados

esenciales: leche materna temprana, pinzamiento del cordón umbilical, contacto piel a piel y vacunación. El resumen de los artículos incluidos se muestran en la tabla 1. En forma global la calidad de los estudios es adecuada, con un cumplimiento promedio del 75 % de la lista CARE para el reporte de caso y serie de casos (tablas 2 y 3).

La población total de neonatos fue de 377, el 18,6 % (n=70) eran pretérminos y 81,4 % (n=307) a término; 171 con nacimiento por cesárea y 206 vaginal. Los estudios evalúan principalmente la transmisión del SARS-CoV-2 a través de la leche materna. Ninguno reportó la posible transmisión por otros cuidados esenciales. En referencia de los cuidados esenciales del neonato hijo de madre con sospecha o infección por COVID-19 reportan las prácticas de la lactancia materna, el contacto piel a piel y el pinzamiento umbilical; ninguno informa el manejo frente a la vacunación del neonato (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos

Estudio (referencia)	Año/País	Diseño	Población	Hallazgos
Alzamora y col.	2020 Perú	Reporte de caso	n=1 RNPT 33 semanas Cesárea por enfermedad grave en la madre COVID 19	Pinzamiento inmediato del cordón umbilical Separación madre e hijo al nacimiento No se ofrece lactancia materna por mal estado de la madre al nacimiento. El recién nacido presenta RT-PCR positiva, con IgG e IgM negativas.
Guan-Jing y col.	2020 China	Reporte de caso	n=1 RNPT 35 semanas Cesárea por estado fetal insatisfactorio.	No se realizó contacto piel a piel. RT-PCR en leche materna al cuarto día, negativas. RT-PCR en sangre de cordón umbilical, líquido amniótico y placenta negativas. RT-PCR orofaríngeo en el RN al nacer y durante hospitalización negativa.

Continúa...

Estudio (referencia)	Año/País	Diseño	Población	Hallazgos
Wu y col.	2020 China	Serie de casos	n=5 RNPT n=2 Cesárea n=12. Indicación no clara Vaginal n=1	Se tomó RT-PCR para SARS-CoV-2 en tres muestras de leche materna: una sola positiva al primer día negativizo al tercer día. Muestras en los cinco neonatos negativas No información acerca de cuidados esenciales del neonato
Ferrazzi y col.	2020 Italia	Serie de casos	n=42 RNAT n=30 RNPT n=11 Cesárea n=24 (8 por causa obstétrica no relacionada con COVID 19 Vaginal n=18	Se permitió dar Lactancia Materna en 10 casos con uso de mascara quirúrgica. Se tomo RT-PCR para SARS-CoV-2 en calostro y fue negativo. La extracción directa se realizó bajo estrictas medidas de higiene. Dos madres tuvieron diagnóstico posterior al nacimiento y ofrecieron lactancia materna sin mascarilla. Sus hijos tuvieron pruebas positivas al día 1 y 3 respectivamente. Un recién nacido por vía vaginal dio positivo para covid-19, sin embargo, había sido separado de la madre de inmediato al nacer y presento síntomas 3 días después. El 1° test fue negativo después del parto pero positivo a los 3 días. (no se identificó cuidadores o personal con covid-19.
Marín y col.	2020 España	Serie de casos	Siete muestras de calostro de siete gestantes con COVID-19	Se evaluó presencia de material genético en calostro por RT-PCR SARS-CoV-2. Todas las muestras negativas La extracción directa se realizó bajo estrictas medidas de higiene.

Continúa...

Estudio (referencia)	Año/País	Diseño	Población	Hallazgos
Oncel y col.	2020 Turquía	Serie de casos	N=120 RNPT n=33 Cesárea n=89 Vaginal n=31	<p>108 neonatos fueron separados de la madre al nacimiento.</p> <p>Monitorizados a una distancia de 2 metros de la madre</p> <p>6 cuidados por un familiar sano</p> <p>71 se alimentaron con fórmula, 45 con leche humana extraída y 9 con lactancia materna directa con precauciones universales.</p> <p>RT-PCR en leche materna negativas</p> <p>4 pacientes positivos para covid-19 aunque las muestras tomadas al 1° día fueron negativas, 1 fue positivo al 2do día, 2 al 5to día y el ultimo requirió intubación orotraqueal con muestra de aspirado positiva al 1er día.</p> <p>Los 4 neonatos con prueba positiva se alimentaron con formula.</p>
Marín y col.	2020 España	Serie de casos	n=42 RNPT n=9 Cesparea n=20 Vaginal n=22	<p>En 11 neonatos se realizó contacto piel a piel.</p> <p>Se inició alimentación entre la 1ra y 3er hora.</p> <p>10 neonatos recibieron lactancia Materna, 23 formula láctea y leche humana donada.</p> <p>Al egreso de 40 pacientes 6 recibieron lactancia materna exclusiva, 13 mixta y 21 formula.</p> <p>Ninguno resultado positivo para covid-19.</p> <p>Además, a 21 en los cuales se completó el seguimiento al mes no se les tomaron pruebas de covid-19 por ausencia de sintomatología</p>

Continúa...

Estudio (referencia)	Año/País	Diseño	Población	Hallazgos
Dong y col.	2020 China	Serie de Casos	n=1 RNAT Vaginal	Se realizó un seguimiento en una mujer con Covid-19 confirmado. La prueba en fluidos corporales fue negativa. Se detectaron anticuerpos IgG e IgA contra SARS-CoV-2 en la leche materna. Se tomó RT-PCR SARS-CoV-2 al recién nacido y fue negativa, con niveles elevados de IgG en suero, pero rápidamente disminuyeron. Estos hallazgos sugieren que la lactancia materna podría tener un beneficio potencial para los recién nacidos.
Popo y col.	2020 EE.UU	Estudio de Cohorte	n=160 RNAT n=148 RNPT n=12 Cesárea n=38 vaginal n=122	En el estudio se realizó una encuesta a madres con PCR para SARS-CoV-2 positiva; se realizó un seguimiento por teléfono con respecto a planes de alimentación de sus recién nacidos. Se contactaron a 103 madres por teléfono y no se observaron diferencias significativas en el plan de alimentación previo al parto. Con mayores tasas de lactancia materna en aquellas que no fueron separadas de sus hijos al nacer.

Continúa...

Tabla 2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos. Lista de chequeo CARE.

Referencia	Título	Palabras clave	Abstract	Introducción	Timeline	Información del paciente	Examen físico	Diagnóstico
Alzamora y col. (29)	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Wu y col. (21)	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Ferrazzi y col. (25)	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Guan-Jing y col. (24)	Si	No	No	Si	No	Si	Si	Si
Marin y col. (26)	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Marin y col. (22)	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	Si
Oncel y col. (23)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Dong y col. (28)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si

Continúa...

Evaluación	Intervenciones	Seguimiento y resultados	Discusión	Perspectiva del paciente	Consentimiento informado	Información adicional	% cumplimiento
Si	No	Si	Si	No	Si	Si	80
Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	87
Si	Si	Si	Si	No	No	Si	80
Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	73
Si	No	Si	Si	No	Si	Si	80
Si	Si	Si	No	No	Si	No	67
Si	No	No	Si	No	No	Si	73
Si	No	Si	Si	No	No	Si	73

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos. STROBE

Referencia	Introducción				Metodos					
	Título y resumen	Contexto y fundamentos	Objetivos	Diseño del estudio	Contexto	Participantes	Variables	Fuentes de datos/medidas	Sesgos	Tamaño muestral
Popofsky y col. (27)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Continúa...

Resultados						Discusión			
Participantes	Datos descriptivos	Datos de las variables de	Resultados principales	Otros análisis	Resultados clave	Limitaciones	Interpretación	Generabilidad	Financiación
		resultado							
Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	No

Tabla 4. Resumen de recomendaciones de organizaciones no gubernamentales y sociedades científicas incluidas

Organización no gubernamental	Lactancia Materna	Contacto Piel a Piel	Vacunación	Pinzamiento de cordón umbilical
CDC	<p>Decisión de lactar en consenso con la madre, familia y equipo de salud.</p> <p>Se recomienda iniciar y continuar lactancia.</p> <p>Medidas de higiene y protección personal.</p> <p>Alternativas: extracción</p>	<p>Recomiendan CPP. Sin embargo, individualizar cada situación.</p> <p>Decisión informada de la madre.</p> <p>Actualmente información insuficiente para recomendación de manejo rutinario del CPP con el propósito de prevenir la transmisión del SARS-CoV-2</p>	<p>Administrar BCG y Hepatitis B de manera tradicional independiente del diagnóstico o sospecha asintomática del Recién Nacido.</p>	<p>Actualmente información insuficiente para recomendación de manejo rutinario de pinzamiento diferido del cordón umbilical con el propósito de prevenir la transmisión del SARS-CoV-2</p>
ACIN	<p>No suspender lactancia materna</p> <p>Primera opción extracción de leche</p> <p>Segunda opción alimentación directa con medidas de higiene y protección personal</p>	<p>En madres asintomáticas CPP al nacimiento.</p> <p>Madres sintomáticas evitar el CPP y aislamiento desde el nacimiento.</p>	<p>No información</p>	<p>Realizar pinzamiento inmediato: 30-60 segundos</p>
ASCON	<p>Decisión informada de la madre.</p> <p>Primera opción: alimentación directa al seno.</p> <p>Opciones: extracción de leche materna, leche humana donada, sucedáneos de la leche materna.</p>	<p>Si, con medidas de protección en madre con sospecha o positiva asintomática.</p> <p>En madres sintomáticas distanciamiento, y que la atención sea brindada por otro cuidador sano.</p>	<p>Madre y Neonato seropositivos: Diferir hasta verificar estado de salud.</p> <p>Madre y Neonato con casos probables: Aplique Hepatitis B, diferir BCG hasta 28 días</p> <p>Madre con sospecha para Hepatitis B: Aplique vacuna respectiva en las primeras 12 horas. Serología materna (+) Aplique IgG.</p>	<p>Pinzamiento "habitual" entre 1-3 minutos</p>
SENeo	<p>No datos para una recomendación en firme.</p> <p>Beneficios de la lactancia, incluido potencial paso de Ac SARS-CoV-2.</p> <p>Fomentar y recomendar lactancia materna</p>	<p>Si, si la condición de la madre lo permite y con medidas de bioseguridad</p>	<p>No información</p>	<p>Pinzamiento tardío si la condición de la madre es adecuada y se garantiza adecuado aislamiento madre-hijo</p>

Continúa...

Organización no gubernamental	Lactancia Materna	Contacto Piel a Piel	Vacunación	Pinzamiento de cordón umbilical
AAP	<p>No información de transmisión por leche materna vs beneficios de la leche humana.</p> <p>Se debe informar a la madre del bajo riesgo de transmisión y el alto potencial de beneficios de la leche humana.</p> <p>Se recomienda promover la alimentación al seno.</p>	Balance Riesgo - beneficio, en madres sintomáticas aislamiento	NA	NA
Liga Internacional de Lactancia Materna	<p>Se recomienda mantener alimentación al seno tanto para casos confirmados o sospecha de infección en la madre.</p> <p>Se debe tener medidas de control de la infección con hiegiene y protección personal.</p> <p>Si la madre presenta enfermedad grave recurrir a la extracción de la leche.</p>	No información	NA	NA
PAHO/WHO	<p>Se recomienda mantener alimentación al seno tanto para casos confirmados o sospecha de infección en la madre.</p> <p>Se debe tener medidas de control de la infección con hiegiene y protección personal.</p> <p>Tener presente que la leche extraída no es necesaria de pasteurizar para su administración.</p>	<p>Si, con el uso de medidas de hiegiene en madres sospechosas o positivas</p>	<p>Se debe aplicar siempre BCG y hepatitis B. Sin embargo, se definen tres escenarios de acuerdo a la sintomatología y gravedad de la madre y el recién nacido para definir el momento de aplicación.</p>	No información

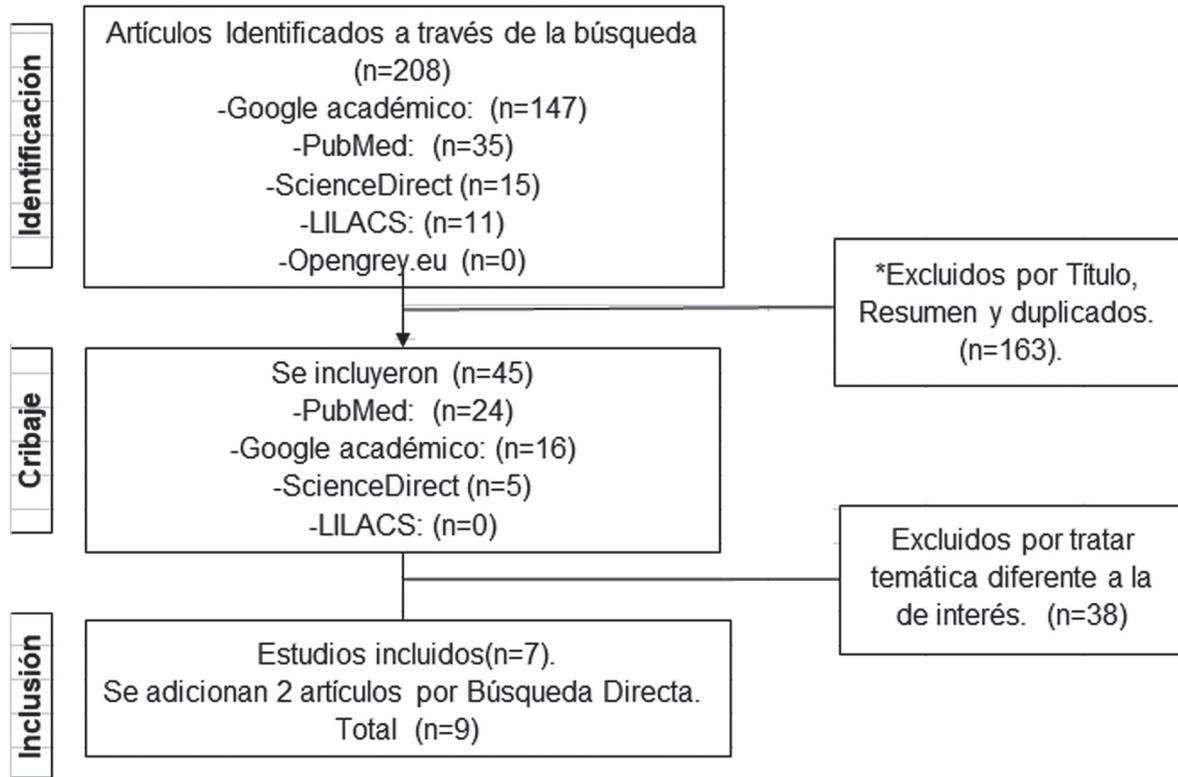


Figura 1. Proceso de inclusión

Lactancia y leche humana

Cuatro estudios evaluaron la presencia de material genético de SARS-CoV-2 en leche materna y la posible transmisión al neonato. Wu y col. (21), en muestras de leche materna de gestantes con diagnóstico confirmado de COVID-19, se encontró aislamiento del material genético en el primer día del puerperio negativizando al tercer día, sin evidencia de transmisión al neonato (21). Por otro lado, Marín y col. (22), en muestras de calostro, Yekta y col. (23) y Guan-Jin y col. (24), en muestras de leche materna en busca de material genético del virus por RT-PCR, no encontraron evidencia de este en las muestras. La posible conclusión de los autores es que la leche materna parece no ser fuente de transmisión viral y recomienda administrar con medidas de protección personal adecuadas (22, 23, 24).

En relación con las prácticas de alimentación con leche materna, Ferrazzi y col. (25), reportaron que a 10 de 42 mujeres con diagnóstico de COVID-19 se les autorizó administración directa de leche ma-

terna a sus hijos siguiendo estrictos protocolos de higiene y uso de máscara quirúrgica, sin evidencia de transmisión al recién nacido (25). Sin embargo, se destaca el caso de dos madres, quienes tuvieron diagnóstico tardío de COVID-19 y administraron leche materna a sus hijos sin uso de mascarilla y posteriormente la prueba nasofaríngea para SARS-CoV-2 en sus hijos fue positiva (25).

Por otra parte, Marín y col. (26), identificaron baja adherencia a la lactancia materna posiblemente en relación con la separación temprana de la madre e hijo. En su reporte, de los 42 lactantes solo 10 recibieron lactancia materna directa, nueve con leche materna de donante y el resto sucedáneos de la leche materna. En un seguimiento ambulatorio encontraron que solo seis continuaron lactancia materna exclusiva (26). De igual forma, Popofsky y col. (27) evaluarón la adherencia a la lactancia materna exclusiva vía telefónica en 85 madres con COVID-19 e identificaron que 44 mujeres cambiaron el plan de alimentación que tenían para sus hijos, especialmente en 30 casos por condiciones asociadas al COVID-19, siendo la lactancia mixta la forma más frecuente de alimentación (27).

Dong y col. (28) examinaron la presencia de anticuerpos específicos para SARS-CoV-2 en la leche materna y el neonato fruto de madre con COVID-19, demostrando la presencia de los anticuerpos tanto en la leche humana como en el neonato. (28) Sin embargo, en el seguimiento al mes y medio se encontró que a pesar de que en leche materna los anticuerpos IgA e IgG se elevaron ligeramente, la IgG contra el SARS-CoV-2 del neonato se negativizó (28).

Contacto piel a piel (CPP)

Oncel y col. (23), reportaron que en 120 neonatos, solo cinco realizaron el CPP y en ninguno de los que recibieron la intervención se documentó presencia de SARS-CoV-2 en el hisopado nasofaríngeo. En los reportes de Alzamora y col. (29) y Lang y col. (24) no realizaron CPP como estrategia de manejo. La recomendación de los autores es mantener a la madre junto al niño cuando sea posible e implementar todas las recomendaciones de protección (23, 24, 29).

Pinzamiento del cordón umbilical

Dos reportes de caso comentan el manejo que dieron al cordón umbilical, mostrando una decisión de pinzamiento inmediato del cordón umbilical (24,29). En el caso del estudio de Lang (24) se tomaron pruebas de RT-PCR en muestras del cordón en las cuales no se aisló material genético del virus y el neonato no presentó sintomatología de la enfermedad (24).

Vacunación

No se documentó cómo se manejó la vacunación del recién nacido en ningún reporte.

Recomendaciones de organizaciones no gubernamentales y asociaciones científicas (Tabla 4)

Lactancia materna

Todas las recomendaciones y guías consideran la lactancia materna como un factor fundamental en la nutrición, inmunidad y relación afectiva entre madre e hijo (30-35). Por tanto, independientemente de la sospecha o diagnóstico de COVID-19, recomiendan la alimentación al seno en la primera hora. (30-35). Además, establecen como pilar fundamental para la lactancia utilizar las medidas estrictas de higiene: lavado de manos, aseo personal y uso de mascarilla quirúrgica con el fin de disminuir el contacto con gotitas y secreciones respiratorias (30-35).

Asimismo, la CDC y la OMS fomentan la alimentación con leche materna de la madre extraída o de donante bajo estrictas medidas de higiene cuando no es posible la lactancia materna directa (31, 34, 36, 37). Adicionalmente, la OMS considera que la leche extraída no requiere de ningún proceso de pasteurización para su administración (34).

Contacto piel a piel

Son múltiples las ventajas que esta intervención provee al recién nacido y a la madre, sin embargo, existe un riesgo de contagio ante la exposición a las secreciones respiratorias de la madre infectada (31,36,37). La AAP aconseja el aislamiento de hijos de madres positivas para SARS-CoV-2 y sintomáticas, por el riesgo de contagio por contacto estrecho (38,39). Mientras el CDC recomienda el contacto piel a piel, excluyendo los casos en los cuales por el estado general e infeccioso de la madre esta medida no sea posible por la gravedad de la enfermedad (31,36,37).

La SENEo también considera que el CPP debe realizarse cuando la condición materna lo permita, garantizando el uso adecuado de mascarilla quirúrgica e higiene de manos con el fin de disminuir el contacto con gotas respiratorias de la madre (40). La OMS enfatiza que los cuidados inmediatos del recién nacido, incluyendo la estrategia madre canguro, mejoran la supervivencia neonatal, por lo cual los beneficios superan los riesgos de transmisión y proponen que en madres sospechosas o con infección confirmada de SARS-CoV-2 se tomen medidas adecuadas de higiene y desinfección de superficies (34).

En Colombia, la ASCON con el objetivo de reducir la posibilidad de contagio sugiere que en madre sintomática o sospechosa para SARS-CoV-2 se mantenga el distanciamiento y que la atención del neonato sea en lo posible brindada por otro cuidador sano (41, 42). Además recomiendan realizar el CPP con las medidas de protección personal de la madre cuando esto sea posible; en caso de que el recién nacido se encuentre en la unidad de cuidados intensivos neonatales y la madre sea positiva para COVID-19, no se permitirán visitas (41, 42). Al contrario, La ACIN sugiere el contacto piel a piel solamente en mujeres asintomáticas para disminuir la exposición del recién nacido (35).

Pinzamiento del cordón umbilical

El CDC reconoce la ausencia de evidencia de transmisión del virus por transfusión placentaria (31). Se observa que las asociaciones encargadas del cuidado neonatal sugieren realizar el pinzamiento “habitual” del cordón umbilical (40,42,43). En contraste, la ACIN recomienda realizarlo de forma inmediata (35).

Vacunación

En general, se recomienda mantener la vacunación de hepatitis- B y BCG en el recién nacido, la diferencia se encuentra en la condición clínica del neonato y el estado de infección de la madre (30-32,35). Si el recién nacido no tiene sospecha o diagnóstico de la enfermedad, se administran las vacunas en el tiempo establecido; independientemente del estado de la madre y en los recién nacidos con sospecha o diagnóstico de COVID-19, debe administrarse previo al egreso una vez que las condiciones del paciente lo permitan (30-32,35).

La ASCON y la PAHO/OMS recomiendan que si la madre y el recién nacido son positivos o el neonato es sintomático, se debe diferir la aplicación de la vacuna de hepatitis-B, con previa verificación del estado de salud del menor (43, 45). Sin embargo, en casos de madre con un antígeno de superficie de hepatitis-B positivo o estado serológico desconocido y una prueba de SARS-CoV-2 confirmado o en estudio, el recién nacido deberá recibir vacuna contra hepatitis-B en las primeras 12 horas y la aplicación de la inmunoglobulina-G cuando la madre tenga serología positiva (43, 45). Para la aplicación de BCG se tendrá en cuenta si la madre y el recién nacido son positivos (43, 45). Al igual que la ACIN recomienda diferir su aplicación hasta que sea posible (35); la PAHO/OMS extiende su posible aplicación hasta los 28 días (45).

DISCUSIÓN

La información es limitada en lo que corresponde a la posible transmisión del virus SARS-CoV-2 al recién nacido a través de los cuidados esenciales. Está enfocada principalmente en la transmisión a través de la leche materna, reportando una baja probabilidad de transmisión por esta ruta. Con relación a la posible transmisión por otros cuidados esenciales, CPP y pinzamiento del cordón, no se encontraron reportes. Sin embargo, se hace evidente el riesgo de limitar su aplicabilidad en la atención del binomio en el nacimiento, siendo frecuente la separación al nacimiento, el pinzamiento inmediato del cordón umbilical y la baja prevalencia de lactancia exclusiva.

Aunque la probabilidad de transmisión viral a través de la lactancia materna es baja, algunos reportes de casos indican no suministrarla, ante el riesgo de transmisión al neonato. Situación similar se observa con el contacto piel a piel, donde la práctica consiste en realizar un aislamiento de inmediato para evitar el riesgo de transmisión al neonato. Con relación al pinzamiento del cordón umbilical, la información no es suficiente sobre el manejo que se le da en la práctica. No se encontró información que reporte el manejo de la práctica de inmunización en este grupo de neonatos. La baja utilización de los cuidados esenciales del recién nacido en hijos de madres con infección por SARS-CoV-2 y la falta de evidencia de una transmisión por estos cuidados contrastan con los beneficios en la salud neonatal que ofrecen. Es necesario el contexto de la pandemia, desarrollar evidencia de la real transmisión por estas prácticas y poder emanar recomendaciones basadas en la evidencia para los profesionales de la salud frente a la atención del neonato que le permitan tomar la mejor decisión informada.

Por otra parte, se observa que las recomendaciones entre organizaciones encargadas de propender por el cuidado neonatal promueven estos cuidados esenciales en el contexto de la pandemia (36,37,44,48). Es así como apoyan y recomiendan la lactancia directa al seno, y en casos de que se requiera de forma alternativa, se recomienda la extracción y/o uso de leche humana de donante. Así mismo, se inclinan a permitir un pinzamiento habitual del cordón umbilical y el CPP. Como medida de precaución se aconseja un uso estricto de higiene y elementos de protección personal para la madre y el personal de salud (36,40,48).

En Colombia, la ACIN recomienda realizar un pinzamiento precoz del cordón umbilical con el fin de disminuir el riesgo de transmisión del virus al recién nacido (35), mientras que las organizaciones de neonatología indican realizar un pinzamiento habitual en vista de los beneficios para el

recién nacido (40,42,43). Con relación al CPP, algunos promueven la separación inmediata y aislamiento del neonato (35), mientras que otros solo recomiendan el aislamiento, dado la condición de gravedad clínica de la madre (40,42,43).

Aunque la inmunización del recién nacido se recomienda en todos los casos, se diferencia en cuanto a la condición clínica y estado de infección del neonato y su madre. Lo anterior es importante dado que la vacunación con la BCG en el recién nacido ha mostrado disminuir la susceptibilidad de infecciones virales respiratorias a través de mecanismos inmunitarios de la respuesta innata a largo plazo, existiendo posibilidad de que también esta vacuna confiera protección contra el SARS-CoV-2 (49), e incluso sea la razón de una menor prevalencia del virus SARS-COV-2 en ciertos países donde la vacunación con BCG es obligatoria en el neonato (50).

CONCLUSIÓN

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 en la atención del neonato al nacimiento impacta de forma importante en la aplicación de los cuidados esenciales en la atención del binomio al nacimiento, más que en la evidencia real de la transmisión del virus a través de estas intervenciones. Basado en el riesgo / beneficio de las intervenciones y las recomendaciones científicas nacionales e internacionales para el manejo del neonato en el contexto de la madre con COVID-19, se promueve la alimentación con leche humana, el pinzamiento habitual del cordón umbilical, el CPP y alojamiento conjunto, empleando todas las medidas de protección personal.

Se sugiere continuar estudios sobre los cuidados esenciales del recién nacido y el riesgo de transmisión, para generar recomendaciones basadas en la evidencia, con énfasis en la posible transferencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 por la leche materna y la transfusión placentaria, lo que permitiría una protección al neonato. Así mismo, se recomienda realizar estrategias de acompañamiento al personal de salud encargados de la atención directa de la madre con COVID-19, para mejorar la implementación de estas intervenciones dado los beneficios sobre la salud del recién nacido, al tiempo que se continúe una observación estricta de las mismas.

Agradecimientos: Damos un especial agradecimiento a los estudiantes de la Facultad de Medicina de La Universidad de La Sabana, María Zabaleta Manrique, Valentina Cagua Ladino, Lina Salazar Ramírez, María Vaca Espinoza, Laura Rosas Gallo, Paula Martínez Medina, por su invaluable ayuda en el desarrollo del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Apr 2020;382(18):1708-20. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gomez Ponce de Leon R et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e54. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.54>
3. Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Pregnancy and the Possibility of Vertical Transmission. *J Reprod Infertil*. 2020;21(3):157-68. PMID: 32685412
4. Ministerio de salud. Colombia confirma su primer caso de COVID-19. Boletín de prensa 050. 2020. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-confirma-su-primer-caso-de-COVID-19.aspx>
5. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. Vol. 382, *The New England journal of medicine*. 2020: 1663-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
6. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. Jul 2020;383(4):347-58. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
7. De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santisi A, Bersani I, Dotta A et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Ital J Pediatr*. Apr 2020-, 46(1):56. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>
8. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/GIPS27.pdf
9. Ovali F. SARS-CoV-2 Infection and the Newborn. *Front Pediatr*. 2020;8:294. Doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00294>
10. Noticias coronavirus-gestantes-y-neonatos. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-gestantes-y-neonatos.aspx>
11. OMS Library Cataloguing-in-Publication Data. Available from: www.who.int

12. Ni Bhuinneain GM, McCarthy FP. A systematic review of essential obstetric and newborn care capacity building in rural sub-Saharan Africa. *BJOG*. Jan 2015; 122(2):174-82. Doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13218>
13. Moran A, Marchant T. Measuring coverage of essential maternal and newborn care interventions: An unfinished agenda to define the data matrix for action in maternal and newborn health. *J Glob Health*. Dec 2017 (2):20307. Doi: <https://doi.org/10.7189/07.020307>
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb;382(8):727-33. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
15. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane database Syst Rev*. Sep 2019; 9(9): CD003248 . Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003248.pub4>
16. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane database Syst Rev*. Nov. 2016;11(11):CD003519. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003519.pub4>
17. Debes AK, Kohli A, Walker N, Edmond K, Mullany LC. Time to initiation of breastfeeding and neonatal mortality and morbidity: review. *BMC Public Health*. 2013;13 (Suppl 3):S19. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-S3-S19>
18. Qian Y, Ying X, Wang P, Lu Z, Hua Y. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. Sep 2019; 300(3):531-43. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05215-8>
19. Barboza JJ, Albitres-Flores L, Rivera-Meza M, Rodriguez-Huapaya J, Caballero-Alvarado J, Pasupuleti V et al. Short-term efficacy of umbilical cord milking in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. Apr 2020; Doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0902-x>
20. Delgado-Noguera M. Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca. Sep 2013; Available from: <https://revistas.unicauca.edu.co/index.php/rfcs/article/view/52>
21. Wu Y, Liu C, Dong L, Zhang C, Chen Y, Liu J et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG*. May 2020; 127(9):1109-15. Doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16276>

22. Marín Gabriel MÁ, Malalana Martínez AM, Marín Martínez ME, Anel Pedroche J. Negative Transmission of SARS-CoV-2 to Hand-Expressed Colostrum from SARS-CoV-2-Positive Mothers. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. Aug 2020;15(8):492-4. Doi: <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0183>
23. Oncel MY, Akın IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Coskun S, Narter F et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr*. Aug 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03767-5>
24. Lang G-J, Zhao H. Can SARS-CoV-2-infected women breastfeed after viral clearance? *J Zhejiang Univ Sci B*. May 2020;21(5):405-7. Doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000095>
25. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Vergani P, Prefumo F, Barresi S et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG*. Apr 2020; Doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16278>
26. Marín Gabriel MA, Cuadrado I, Álvarez Fernández B, González Carrasco E, Alonso Díaz C, Llana Martín I et al. Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatr*. Jul 2020; Doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15474>
27. Popofsky S, Noor A, Leavens-Maurer J, Quintos-Alagheband ML, Mock A, Vinci A, et al. Impact of Maternal SARS-CoV-2 Detection on Breastfeeding Due to Infant Separation at Birth. *J Pediatr*. 2020 Aug; <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.004>
28. Dong Y, Chi X, Hai H, Sun L, Zhang M, Xie W-F et al. Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19. *Emerging microbes & infections*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1780952>
29. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol*. Jun 2020; 37(8):861-5. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>
30. Care for Breastfeeding Women | CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html>
31. Operational Considerations for Maintaining Essential Services for and Providing Maternal, Newborn, and Child Healthcare in Low-Resource Countries | CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/pregnant.html>
32. Caring for Newborns | COVID-19 | CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>

33. Lactancia, Parto, y COVID-19 | La Leche League International. Available from: <https://www.llli.org/lactancia-parto-y-covid-19/>
34. Preguntas frecuentes sobre la COVID-19, el embarazo, el parto y la lactancia materna. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-and-childbirth>
35. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 24(3):1. Available from: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
36. Care for Breastfeeding Women | CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html>
37. Caring for Newborns | COVID-19 | CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>
38. Boscia C. Skin-to-Skin Care and COVID-19. *Pediatrics*. May 2020; e20201836. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2020/05/15/peds.2020-1836.abstract>; Doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1836>
39. Wyckoff AS. AAP updates guidance on newborns whose mothers have suspected or confirmed COVID-19. *AAP News*. Sep 2020. Available from: <https://www.aappublications.org/news/2020/04/02/infantcovidguidance040220>
40. Sociedad Española de Neonatología. Recommendations for management of newborns for SARS-CoV-2 infection. April 2020; 1-16.
41. Clara Esperanza Galvis Díaz D, Baquero Latorre H, Romero Díaz H María, Eulalia Tamayo DP, Ana Cristina Mariño D, Augusto Rojas M et al. Documento realizado y revisado por Ascon.
42. Ascon. sugerencias para la atención materna y del recién nacido con sospecha o infección por SARS-CoV-2. 2020;3. Available from: https://www.paho.org/clap/images/PDF/COVID19embarazoyreciennacido/COVID-19_embarazadas_y_recin_nacidos_CLAP_Versin_27-03-2020.pdf?ua=1
43. Asociación Colombiana de Neonatología. Recomendaciones en mujeres embarazadas y neonatos ante el COVID-19. 2020;1-8. Available from: <https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2020/03/Recomendaciones-Embarazadas-y-neonatos.-COVID-19.pdf>

44. Asociación Colombiana de Neonatología. Recomendaciones en mujeres embarazadas y neonatos ante el COVID-19. 2020;1-8. Available from: <https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2020/05/05.2020-SUGERENCIAS-PARA-LA-ATENCI%C3%93N-MATERNA-Y-DEL-RN.pdf>
45. York N, Unidos E, Latinoamericano C, Prevenibles E. Vacunación de los recién nacidos en el contexto de la pandemia de COVID-19. 2020; Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52227/OPSFPLIMCOVID-19200010_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
46. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane database Syst Rev*. Jul 2013 (7): CD004074. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004074.pub3>
47. Smith ER, Hurt L, Chowdhury R, Sinha B, Fawzi W, Edmond KM. Delayed breastfeeding initiation and infant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180722. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180722>
48. OPS, OMS, Américas OR para las. COVID-19: Recomendaciones para el cuidado integral de mujeres embarazadas y recién nacidos. Sep 2020;11. Available from: https://www.everywomaneverychild-lac.org/wp-content/uploads/2020/04/EMBARAZADAS_SPANISH-COVID19-OMS.pdf
49. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. Jun 2020 (6):335-7. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>
50. Sharma A, Kumar Sharma S, Shi Y, Bucci E, Carafoli E, Melino G et al. BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic? *Cell Death Dis*. Jul 2020; 11(7):516. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2720-9>