



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

**EVOLUCIÓN DE COVID-19 EN LOS RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME
INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO NEONATAL (SIM-N)
CON INFECCIÓN TEMPRANA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA

EN NEONATOLOGÍA

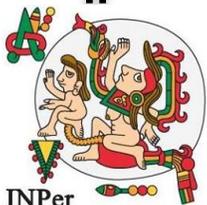
PRESENTA:

DRA. VIVIAN GONZÁLEZ DE LOS ÁNGELES

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA

DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA
ASESORA DE TESIS Y ASESORA METODOLÓGICA



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

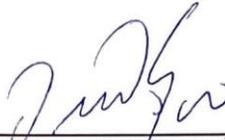
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**EVOLUCIÓN DE COVID-19 EN LOS RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME
INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO NEONATAL
(SIM-N) CON INFECCIÓN TEMPRANA**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias en la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA
Directora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA
Asesora Metodológica
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

A mis padres, quienes con su amor y cariño me han ayudado a cumplir mi sueño,
gracias por ser mi ejemplo.
Los amo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS.....	26
ANEXOS.....	30

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las Embarazadas y Recién Nacidos (RN) representan una población vulnerable, siendo aún incierto el impacto exacto de SARS-CoV-2 sobre el feto y neonato; presentando cuadros graves como el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Neonatal (SIM-N).

MATERIAL Y MÉTODOS: Se recolectaron datos del Expediente Electrónico, neonatales y maternos de Recién Nacidos con diagnóstico de SIM-N con infección temprana; periodo abril de 2020 a marzo de 2021. Se utilizó estadística descriptiva.

RESULTADOS: Se registraron 8 pacientes con SIM-N con infección temprana. Cinco (62.5%) RN pretérmino. 7 (87.5%) de los pacientes tuvieron prueba de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. Los diagnósticos significativos fueron la disfunción multiorgánica, el compromiso respiratorio y la sepsis sobreagregada; los dos primeros integran el diagnóstico de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Neonatal (SIM-N). Se presentaron 5 (62.5%) defunciones. Ninguna de las embarazadas fue vacunada contra COVID-19.

CONCLUSIONES: Observamos la presencia del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Neonatal (SIM-N) predominantemente en la población de prematuros (62.5%) con un porcentaje significativo de defunciones (62.5%), lo que impulsa al análisis del riesgo y manejo de dicha población; debiendo considerar los tratamientos específicos con inmunoglobulina intravenosa y esteroides; aunado a la vacunación contra SARS-CoV-2 de las embarazadas. Se sugieren estudios prospectivos para un mejor control de las variables, pudiendo generar inferencias válidas en relación al tratamiento de los pacientes con SIM-N con el beneficio subsecuente y el impacto positivo tanto a nivel de salud como económico.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, Recién Nacido, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Multisistémica Neonatal (SIM-N).

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pregnant women and newborns (NB) represent a vulnerable population, being still uncertain SARS-CoV-2 impact on the fetus and neonate; presenting serious symptoms such as Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N).

MATERIALS AND METHODS: Maternal and newborns with early MIS-N data from electronic file were collected; from april 2020 to march 2021. Descriptive statistics was used.

RESULTS: Eight neonates with early MIS-N were registered. Five (62.5%) preterm NB. Seven patients (87.5%) had positive SARS-CoV-2 RT-PCR test. Main diagnosis were multi-organ dysfunction, respiratory failure and sepsis; integrating the diagnosis of Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N). Five (62.5%) deaths occurred. None of the pregnant women had vaccines against COVID-19.

CONCLUSIONS: We can observe Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N) mainly in premature (62.5%) with high percentage of deaths (62.5%), what drives us to analyze the risks and treatment from this population; we must consider specific therapy with intravenous immunoglobulin and steroids; added to pregnant women vaccination against COVID-19. Prospective studies are suggested for better variable control to generate valid inferences related to the treatment of MIS-N hospital patients with subsequent benefit and positive impact both health and economic.

KEYWORDS: COVID-19, Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N), newborns.

INTRODUCCIÓN

La aparición de Epidemias y Pandemias ha estado presente en diferentes momentos de la Historia de la Humanidad, presentando una rápida diseminación con una letalidad significativa.

La enfermedad por Coronavirus 2019, (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19), es el nombre dado a la patología causada por la infección del Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (*severe respiratory acute syndrome 2*, SARS-CoV-2); dicha enfermedad fue detectada a finales de diciembre de 2019 en China en pacientes que habían estado expuestos posiblemente a transmisión alimentaria desde animales salvajes en un mercado de la ciudad Wuhan. ^{1,2}

El día 8 de diciembre de 2019 se presentaron inicialmente síntomas respiratorios en 41 pacientes en la Ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei en China, los cuales posteriormente fueron confirmados con COVID-19. El 31 de Diciembre de 2019, se identificaron los primeros 27 casos de neumonía atípica en el Hospital Jinyintan de la misma Ciudad, y el 7 de enero del 2020 se secuenció el novel coronavirus o SARS-CoV-2, ³ este virus, produce la enfermedad COVID-19. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró Emergencia Mundial el 30 enero de 2020 y el 11 de marzo la pandemia ⁴ que hasta el día de hoy afecta a todos los continentes con 118,000,000 M de casos. ⁵

Enfermedad por Coronavirus 2019: COVID-19

- **CO:** CORONA
- **VI:** VIRUS
- **D:** ENFERMEDAD (DISEASE)
- **19:** AÑO 2019

La progresión rápida de la Pandemia de COVID-19 ha tenido graves consecuencias médicas, sociales y económicas; Las Embarazadas y Recién Nacidos (RN) representan

una población vulnerable, siendo aún incierto el impacto exacto de SARS-CoV-2 sobre el feto y neonato. ^{6,7}

TRANSMISIÓN

Es importante resaltar que la transmisión puede ocurrir durante el periodo de incubación o desde personas infectadas pero asintomáticas. ^{1,8,9}

Mecanismo de transmisión humano-humano

A. Contacto directo: ^{1,10-12}

- **Gotas respiratorias** > 5 micras (se transmiten a distancias hasta de 2 metros) cuando una persona infectada tose, estornuda o habla; Dichas gotas pueden infectar al entrar en contacto con las mucosas, las cuales pueden eliminarse hasta 9 a 12 días después de haber adquirido la infección.
- **Manos o fómites contaminados** con secreciones, seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.

B. Transmisión aérea o por aerosoles: ^{10,11}

Durante la realización de procedimientos médicos del tracto respiratorio como Ventilación con Presión Positiva Intermitente (PPI), intubación endotraqueal, traqueostomía, succión de vías aéreas de manera abierta.

C. Transmisión por heces: ^{13,14}

Existe evidencia de la presencia del virus en materia fecal por varias semanas después del diagnóstico, lo cual implica la posible replicación del virus en el tracto gastrointestinal y el riesgo de transmisión fecal-oral, sobre todo en los niños.

D. Transmisión vertical, placenta, líquido amniótico, sangre de cordón umbilical y leche humana:

- Transmisión vertical.

Aún no se ha determinado con exactitud el impacto de la infección materna por COVID-19 en el feto y el parto pretérmino o indicación para el nacimiento de manera temprana, sin embargo, se ha reportado la

posibilidad de la transmisión vertical. La embarazada puede estar en riesgo de una infección grave por SARS-CoV-2, pudiendo desencadenar el parto pretérmino (12.9% vs 10.2%), pérdida gestacional, Ruptura Prematura de Membranas y desprendimiento de placenta; contemplando la posibilidad de la transmisión vertical. Las recomendaciones deben tomar en cuenta que la diseminación hematológica es poco común, sin embargo, puede ser posible y que las secreciones del Recién Nacido pueden contener **el virus detectable hasta después de 48 horas.** ¹⁵⁻¹⁸

El **incremento en el número de las embarazadas** con COVID-19 reportados a nivel mundial y el potencial de la transmisión vertical, intraparto o en el periodo postnatal temprano es **preocupante.** El grado en el que la **transmisión vertical de SARS-CoV-2** ocurre y el tiempo de la misma, son poco claros; el **riesgo se considera bajo pero no nulo.** ¹⁹⁻²²

- **Placenta:** Las pruebas en placenta también habían resultado negativas; sin embargo, se presenta un último reporte de transmisión transplacentaria con pruebas positivas en el binomio y placenta, además de manifestaciones neurológicas en el neonato desde el nacimiento. ^{23,24}
- **Líquido amniótico:** Se ha considerado dicha posibilidad, sin embargo, no se ha podido demostrar en estudios con poblaciones significativas. ²⁵⁻²⁷
- **Sangre de cordón umbilical:** Los **anticuerpos IgG** se han correlacionado con las concentraciones maternas, los cuales pueden conferir protección al recién nacido. ²⁴
- **Leche humana:** Aún no está bien definido si el coronavirus puede excretarse en la leche materna y transmitirse a través de la lactancia. Las Investigaciones hasta el momento, no han encontrado una clara evidencia de SARS-CoV-2 en la leche materna. ^{28,29}

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL RECIÉN NACIDO

1. Manejo en el área de Hospitalización:

Todo RN de madre con sospecha o diagnóstico de SARS-CoV-2 / COVID-19 debe ser hospitalizado con las medidas de aislamiento estipuladas y de acuerdo al estado clínico para monitorización de FC y FR, saturación, temperatura, TA, estado abdominal, aparición de síntomas y evolución, además de realizarle en las primeras 2 a 12 horas de vida la prueba RT-PCR a todos los hijos de mamás confirmadas positivas **previa limpieza del RN** y una segunda prueba entre las 24/48 horas y 5 días. ^{30,31}

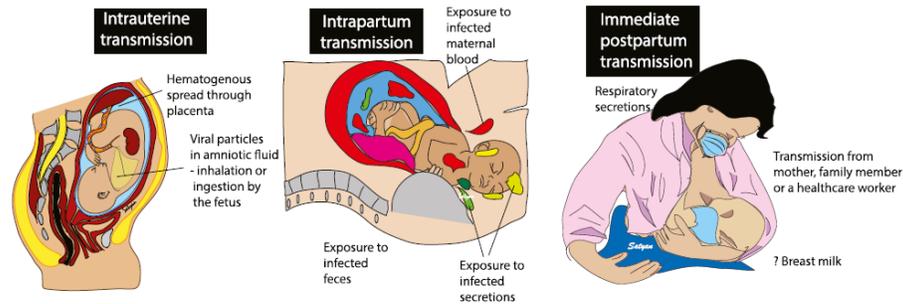
2. Diagnóstico de infección por virus SARS-CoV-2 en neonatos:

Es importante identificar el historial de la madre, incluye los traslados desde áreas geográficas con circulación del SARS-CoV-2 y contacto con personas que tengan sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, sin embargo, si éstas se correlacionan con el nexa epidemiológico, así como con los hallazgos de laboratorio e imágenes diagnósticas, nos pueden orientar; la sospecha diagnóstica se confirma al tener el neonato una RT-PCR positiva. ³²⁻³⁵

- **SOSPECHA:** Recién nacidos de madres con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 entre 14 días antes del parto y 28 días después del parto o Recién nacidos directamente expuestos a personas infectadas con SARS-CoV-2 (incluyendo miembros de la familia, cuidadores, personal médico y visitantes).
- **CONFIRMADA:** El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se puede confirmar si se cumple uno de los siguientes criterios etiológicos:
 - Las muestras del tracto respiratorio (o de sangre) analizadas por RT-PCR son positivas para el ácido nucleico SARS-CoV-2.

- La secuenciación del gen del virus del tracto respiratorio (o de las muestras de sangre) es muy homóloga a la de las muestras conocidas de SARS-CoV-2.



Transmisión potencial de la infección grave por SARS-CoV-2 de la embarazada al feto / recién nacido: Intrauterina, intraparto y postparto inmediato. ³⁵

3. Escenarios Clínicos: La infección por SARS-CoV-2 tiene dos tipos de presentaciones de acuerdo al tiempo de inicio:

a) Infección Temprana: Generalmente es asintomática y se presenta en el 1.6% de los recién nacidos de Madres Positivas durante la primer semana de vida (2 a 7 días), lo cual aumenta la posibilidad de la transmisión vertical, los síntomas comunes son: ^{35,36}

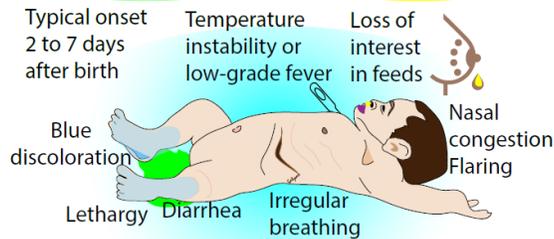
- Inestabilidad térmica o hipertermia leve.
- Rechazo a la vía oral.
- Congestión nasal con aleteo.
- Respiración irregular.
- Diarrea.
- Letargia.
- Cianosis.

EARLY ONSET NEONATAL COVID:

Often asymptomatic with positive SARS CoV-2 PCR before hospital discharge (1.6% of infants born to positive mothers)

Common: Asymptomatic - detected by routine testing

Perinatal transmission (? vertical - uncommon)

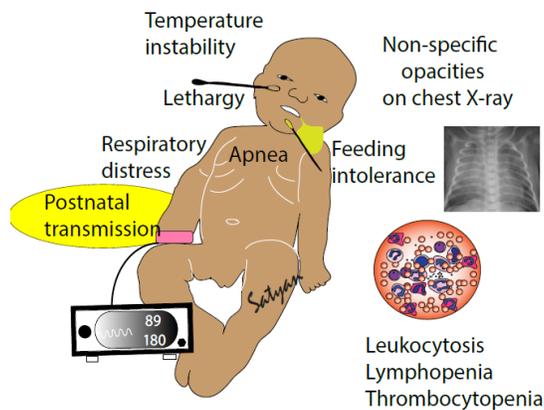


b) Infección Tardía: Se presenta en Neonatos con estancia hospitalaria prolongada o que reingresan entre la primera y tercera semana de vida (5 a 35 días). Los síntomas más frecuentes son: ^{35,37}

- Inestabilidad térmica.
- Letargia.
- Intolerancia alimentaria.
- Dificultad respiratoria.
- Apnea.
- Imágenes radiológicas con opacidades inespecíficas.
- La biometría hemática puede presentar leucocitosis, linfopenia y trombocitopenia.

LATE-ONSET NEONATAL COVID:

Readmission at 5 - 35 days after birth



c) Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (FIRS): Se asocia con nacimientos pretérmino y es la respuesta fetal a la carga materna viral, presentando depresión neonatal, acidemia metabólica, hipertensión pulmonar, fiebre y alteraciones hematológicas (leucocitosis, neutrofilia y trombocitopenia), así como elevación de marcadores inflamatorios (Interleucina-6 > 11 pg/mL, receptores del factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva); atribuido en su mayoría a la infección materna por SARS-CoV-2 en ausencia de una infección vertical comprobada, en donde se observan alteraciones placentarias que incluyen vasculitis crónica, funisitis e infartos ^{18,38}

d) Síndrome Inflamatorio Multisistémico Neonatal (SIM-N): Ha emergido como una patología nueva en la población de recién nacidos y es reportado pocas veces, por lo que la definición no ha sido puntualizada, siendo un reto, sin embargo, se sugiere que los recién nacidos con infección comprobada o exposición a SARS-CoV-2 antes de los 28 días de vida con afección mínima de 2 a 3 órganos, tienen la sospecha diagnóstica de SIM-N, habiendo descartado infección, asfixia u otras causas. ^{35,39-43}

Algunos autores lo categorizan hipotéticamente en presentación temprana y tardía: ^{43,44}

- SIM-N temprano: Se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos de SARS-CoV-2 al recién nacido, presentando datos clínicos y de laboratorio dentro de las primeras 72 horas de vida.
- SIM-N tardío: Ocurre debido a los anticuerpos producidos por el neonato infectado con SARS-CoV-2, manifestando alteraciones clínicas y de laboratorio después de las 72 horas de nacido.

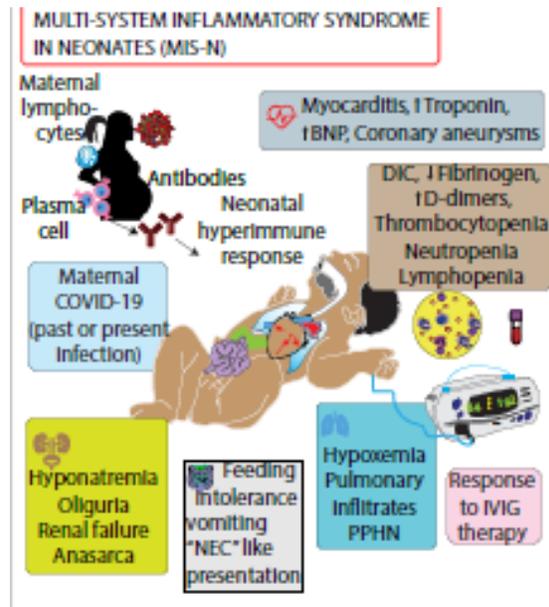
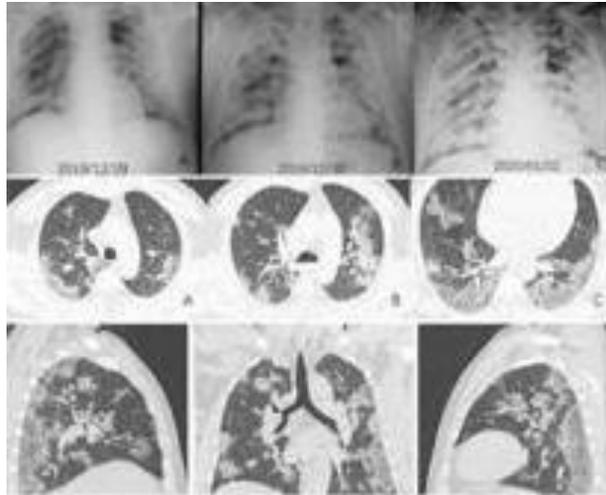
La evolución es rápida con manifestaciones graves ^{35,39-44} y alta mortalidad (10% a 11%). ^{41,44}

➤ Clínicas:

- Cardiacas (77% a 90%): Miocarditis, aneurismas coronarios, prolongación del intervalo QT, bloqueo AV y choque cardiogénico. ^{35,41,44}
- Respiratorias (40% a 55%): Hipoxemia, neumonía e hipertensión pulmonar.
- Fiebre (10% a 36%).
- Digestivas: Intolerancia alimentaria con vómito (30%), cuadro semejante a enterocolitis necrosante y melena (10%).
- Renales (5%): Falla renal con hiponatremia.
- Coagulación intravascular diseminada y anasarca.

➤ Laboratorio: Elevación de troponina, Interleucina-6, Dímero-D y péptido natriurético cerebral; disminución de fibrinógeno, trombocitopenia, neutropenia y linfopenia; hiponatremia.

➤ Radiológicas: Los estudios radiológicos muestran infiltrados pulmonares y datos de consolidación.



➤ Tratamiento:

Es importante mencionar que **la mayoría de la evidencia de los tratamientos en estados críticos es en población adulta** con desarrollo de insuficiencia respiratoria, disfunción miocárdica, choque, coagulación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple. Las recomendaciones pueden variar según evolución

el conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica de cada país. ⁴⁵

Lo más relevante por lo impredecible de COVID-19 y el riesgo del deterioro rápido, es un tratamiento oportuno y adecuado para evitar en lo posible las complicaciones; siendo importante evitar el retraso del tratamiento indicado. ⁴⁶

➤ **Manejo respiratorio:** ^{21,46}

❖ **Soporte respiratorio:** Utilizar todas las medidas de protección para evitar contagios.

❖ **Ventilación Invasiva (VI):** ^{41,47-50}

- Inicio oportuno.
- Seleccionar la cánula endotraqueal adecuada para evitar aerosoles.
- Seleccionar la estrategia de ventilación adecuada y efectiva para cada paciente en particular.
- Para el circuito de ventilación mecánica, se empleará un filtro HEPA antimicrobiano de alta eficiencia en la rama espiratoria, antes de la válvula de exhalación del ventilador, adaptado previamente.



- Administración de Surfactante.
- Ventilación del alta frecuencia.
- Óxido nítrico (IO mayor 15-20).
- Estrategias de protección pulmonar:
 - ✓ Volumen corriente (volumen tidal) de 4 - 6 mL/kg o más.
 - ✓ Presión positiva al final de la espiración (PEEP) inicial de 5.
- Decúbito prono: 1 a 2 horas 3 a 4 veces al día; reclutamiento de áreas con atelectasias, reduce barotrauma e incrementa el volumen corriente.
- Oxigenación por Membrana Extracorpórea, (ECMO) veno-venoso (MERS).

➤ **Manejo cardiovascular:** 41,51

- Los pacientes pueden desarrollar disfunción miocárdica, por lo que la administración de líquidos intravenosos debe ser con cautela y con balance hídrico horario.
- Se debe tomar tempranamente Troponina I y péptido natriurético beta, así como ecocardiografía, ante la posibilidad del desarrollo de miocarditis.
- Es importante la realización de un electrocardiograma basal, ya que muchos medicamentos utilizados tienen efectos sobre el intervalo QT.
- En caso de choque el manejo inicial debe ser con el uso de cristaloides.
- El uso de dobutamina se recomienda si permanece la hipoperfusión a pesar de precarga con líquidos y el uso de vasopresores.
- Si persisten los datos de choque, valorar insuficiencia cardíaca por miocardiopatía y sepsis bacteriana.

- **Manejo hematológico:** ^{41,51,52}
 - Los pacientes hospitalizados por COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos pueden requerir profilaxis o tratamiento antitrombótico, sin embargo, actualmente no hay un esquema validado sobre dosis y momento de su uso en neonatos.
 - Shen y Yang sin embargo, recomiendan el uso de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) en niños con incremento significativo de Dímero-D y alto riesgo de trombosis, además de terapia anticoagulante en caso necesario.

- **Manejo farmacológico:** No existe, hasta el momento, ningún tratamiento específico aceptado para los Recién Nacidos infectados o con sospecha de infección por COVID-19; ⁵³ sin embargo, se ha observado respuesta al tratamiento con gammaglobulina hiperinmune humana y metilprednisilona. ^{35,40}

- ❖ **Inmunoglobulina intravenosa:** Aunque aún se requieren más protocolos de investigación que incluyan recién nacidos; se ha utilizado en neonatos con infección por SARS-CoV-2 en presencia de compromiso cardiovascular aunado a la afección de otro órgano. ^{35,41,44,51,54}
Actúa como inmunomodulador, se recomienda la dosis de 2 g/kg. ^{34,54,55}

- ❖ **Esteroides:** El uso de esteroides es controvertido, sobre todo en la población neonatal, sus efectos secundarios pueden asociarse con alteración en el neurodesarrollo a largo plazo, así como el incremento en el riesgo de infecciones y retraso en la eliminación viral del tracto respiratorio y en sangre, sin, embargo, puede considerarse su manejo en condiciones de

gravedad como en el estado de choque refractario a las aminas. ^{51,56}

Se han utilizado en neonatos con SIM-N pulsos de metilprednisilona en la mayoría de los casos y en menos ocasiones prednisolona, observando buenos resultados. ^{35,41,44}

- **Vacunas:** La aplicación de las vacunas autorizadas contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna en la población vulnerable de embarazadas, protege al feto y es un potencial medio de prevención contra SIM-N. ^{35,41,57,58}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico, observacional, transversal, descriptivo y retrolectivo en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, INPer, en el periodo comprendido de 1º de marzo del 2021 al 31 de mayo del 2022. Se Incluyeron a todos los Recién Nacidos en el INPer dentro del periodo de estudio del 1º de abril de 2020 al 31 de marzo de 2021, hijos de madres con diagnóstico de SARS-CoV-2 / COVID-19 desde antes del nacimiento.

Las variables de estudio se definieron de acuerdo a las Normas Internacionales y del Instituto.

La recolección de datos se obtuvo del Expediente Electrónico materno y del recién nacidos. Se utilizó estadística descriptiva: Frecuencias, porcentajes y tablas.

En relación a los aspectos éticos es una investigación sin riesgo, no requiere Carta de Consentimiento Informado.

Tamaño de la muestra

No se requiere.

Criterios de inclusión

Recién Nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología hijos de madres con SARS-CoV-2 / COVID-19 y que desarrollaron Síndrome Inflamatorio Multisistémico Neonatal (SIM-N) con infección temprana.

Criterios de no inclusión

Recién nacidos con Defectos Congénitos Mayores.

Criterios de exclusión

Recién nacidos que se trasladen a otra Institución.

Expedientes Electrónicos incompletos.

Recursos

Humanos:

- Residente de neonatología.
- Médico Adscrito de la Subdirección de Neonatología.

Electrónicos:

- Expediente Electrónico.

Financieros:

Financiamiento interno, recursos propios del Instituto Nacional de Perinatología.

RESULTADOS

Del 1º de abril del 2020 al 31 de marzo del 2021 se registraron un total de 266 Recién Nacidos hijos de madres con diagnóstico de SARS-CoV-2 / COVID-19 desde antes del nacimiento, de los cuales no se incluyeron 20 pacientes por tener Defectos Congénitos Mayores y se excluyeron 50 por traslado a otra Institución o por expedientes incompletos; quedando en la selección del estudio un total de 8 pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Neonatal (SIM-N) con infección temprana.

En cuanto a las variables demográficas se presentaron 5 (62.5%) RN pretérmino y 3 (37.5%) de término; de los primeros uno fue producto de un embarazo gemelar, el gemelo 2 fue óbito secundario a desprendimiento de placenta.

En lo que respecta a la distribución por género observamos 4 (50.0%) del femenino y 4 (50.0%) del masculino.

Se aprecia diferencia significativa en relación a la temporalidad de la Pandemia con el número de nacimientos; siendo los meses de julio, noviembre y diciembre de 2020 y enero de 2021 los más relevantes (**Tabla I**).

De acuerdo a la vía de nacimiento los 8 embarazos (100.0%) fueron resueltos por vía cesárea.

En las intervenciones durante la Reanimación Neonatal predominaron la aspiración de secreciones, la administración de oxígeno indirecto, los ciclos de Presión Positiva Intermitente con bolsa y máscara y la intubación endotraqueal (**Tabla II**).

En relación al control térmico, 2 (25.0%) neonatos presentaron hipertermia ≥ 38.0 grados Centígrados.

En la toma de las muestras al nacimiento de RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2, de los hisopados de saliva 3 (37.5%) fueron positivos, de los rectales 3 (37.5%) y a las 24 horas de vida 6 (75.0%); siendo en total 7 de los pacientes positivos (87.5%).

Las características clínicas y de laboratorio de los recién nacidos con SIM-N se describen en las siguientes tablas (**Tabla III y IV**).

Dentro de las modalidades de las Fases Ventilatorias preponderó la Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) en 5 pacientes (65.5%).

En las variables de desenlace se presentaron 5 (62.5%) defunciones.

Ninguna de las mamás de los recién nacidos fue vacunada contra SARS-CoV-2.

DISCUSIÓN

En el periodo de estudio de un año se registraron un total de 266 nacimientos de madres con diagnóstico de SARS-CoV-2 / COVID-19 desde su ingreso, lo que demuestra las características de las pacientes que ingresan al Hospital al ser un Centro de Tercer Nivel de atención; quedando 8 pacientes que cumplían los criterios del estudio.

En relación a las variables demográficas observamos predominio de los Recién Nacidos pretérmino, 62.5% vs 37.5%; no hubo diferencia entre género con 50.0% respectivamente.

En cuanto a la temporalidad de la Pandemia se aprecia incremento predominante en los meses de invierno, lo cual coincide con lo reportado en relación a estas infecciones virales.^{1,2}

La vía de nacimiento única fue la abdominal con 100.0% de cesáreas, posiblemente para disminuir el riesgo de aerosolización durante el trabajo de parto en una etapa en que se estaba generando el conocimiento del comportamiento viral del SARS-CoV-2.

Dentro de las intervenciones durante la Reanimación Neonatal destacan los ciclos de Presión Positiva Intermitente con bolsa y máscara y la intubación endotraqueal; procedimientos utilizados con frecuencia en los pacientes de alto riesgo como los del presente estudio.

La elevación térmica ≥ 38.0 grados Centígrados y observada en el 25.0% de los neonatos, sugiere realizar un control estrecho de la termorregulación en el Área COVID por las características de la misma, así como de los pacientes de alto riesgo con la posibilidad de hipertermia y las consecuencias en el recién nacido.

El reporte de la positividad de los Hisopados de Saliva y Rectal tomados al nacimiento, 87.5%, traduce la carga viral de esta población y la posibilidad de la transmisión vertical.

Los diagnósticos significativos y que traducen la morbimortalidad de estos pacientes fueron la disfunción multiorgánica, el compromiso respiratorio y la sepsis sobreagregada,

los dos primeros integran el diagnóstico de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Neonatal (SIM-N) con en tratamiento subsecuente requerido de Terapia Intensiva, lo cual coincide con lo reportado por la literatura.

La Ventilación de Alta frecuencia Oscilatoria (VAFO), utilizada en el 65.5% de los pacientes, refleja la gravedad de los mismos.

El alto porcentaje de defunciones (65.5%) en estos recién nacidos sin Defectos Congénitos Mayores, impulsa al estudio detallado de cada caso por el impacto de SARS-CoV-2 en esta población.

En el momento del presente estudio no estaba autorizado el uso de la vacunación contra SARS-CoV-2 en las embarazadas, lo cual pudo influir en la gravedad y desenlace de los pacientes; sin embargo, ninguna de ellas tuvo síntomas.

CONCLUSIONES

Estamos viviendo una crisis global en la Historia de la Medicina con la muerte de Pacientes, Personal de Salud y las secuelas psicológicas y grandes costos económicos subsecuentes.⁵⁹

En los Hospitales la posibilidad de exposición al virus debe ser considerada en todos los nacimientos por el riesgo de contagio en el periodo neonatal inmediato con SARS-CoV-2.

Observamos la presencia del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Neonatal (SIM-N) predominantemente en la población de prematuros (62.5%) con un porcentaje significativo de defunciones (62.5%), lo que impulsa al análisis del riesgo y manejo de dicha población; debiendo considerar los tratamientos propuestos a nivel internacional con inmunoglobulina intravenosa y esteroides, los cuales aún están en fase de estudio, sin embargo, pueden ser la única posibilidad el día de hoy para mejorar la sobrevida y el pronóstico de éstos recién nacidos; aunado a la vacunación contra SARS-CoV-2 de las embarazadas.

Se sugieren estudios prospectivos para un mejor control de las variables, pudiendo generar inferencias válidas en relación al tratamiento de los pacientes con SIM-N con el beneficio subsecuente y el impacto positivo tanto a nivel de salud como económico.

REFERENCIAS

1. Wang Z. Descripción General de los Coronavirus. En: Wang Z, ed. The Coronavirus Prevention Handbook. 1st ed. New York: Skyhorse Publishing, 2020: 21-24.
2. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24. February 2020.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-733.
4. WHO. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>. 2020
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Update: cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China, 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-cluster-pneumonia-cases-associated-novel-coronavirus-wuhan-china-2019>
6. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99: 565–568. DOI: 10.1111/aogs.13870.
7. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, et al. Neonatal Resuscitation and Postresuscitation Care of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. *Am J Perinatol* – April 2020. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709688>.ISSN 0735-1631
8. Gandhi M, Yokoe DS and Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. DOI: 10.1056/NEJMe2009758
9. Sutton D, Fushs K, et al. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMc2009316.
10. Mendoza LA, Osorio MA, Arias M. Neonato hijo de madre con sospecha y confirmación de COVID-19: Guía de diagnóstico y tratamiento. Universidad del Valle, Colombia, 2020: 1-9.
11. Cascella M, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated2020 Mar 8]. In: StatPearls[Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2020 Jan.
12. Instituto de Medicina Tropical Comité de Infectología – Sociedad Paraguaya de Pediatría. CORONAVIRUS COVID-19 Manejo Clínico en Pediatría, Marzo 2020: 1-34.
13. Cruz A, Zeichner S. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020; doi: [10.1542/peds.2020-0834](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834)
14. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
15. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2020) 55:586–92. doi: 10.1002/uog.22014.

16. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARSCoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. (2020) 192:E647–50. doi: 10.1503/cmaj.200821.
17. Altendahl M, Afshar Y, De St. Maurice A, et al. Perinatal Maternal-Fetal/Neonatal Transmission of COVID-19: A Guide to Safe Maternal and Neonatal Care in the Era of COVID-19 and Physical Distancing. **NeoReviews**. Vol. 21 No. 12 December 2020: e783-794.
18. Von Kohorn I, Stein SR, Shikani BT, et al. In Utero SARS-CoV-2 Infection. <https://academic.oup.com/jpids/advancearticle/doi/10.1093/jpids/piaa127/5934825>
19. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320.
20. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *Am J Perinatol*. 2020;37(8):769-72.
21. Nayak M, Panda S, Pradhan J, et al. (August 31, 2020) Coronavirus Disease 2019 in Neonates – What Is Known and What Needs to Be Known. *Cureus* 12(8): e10171. DOI 10.7759/cureus.10171
22. Barrero-Castillero A, Beam KS, Bernardini LB, Cordova Ramos EG, Davenport PE, Duncan AR et al. COVID-19: neonatal–perinatal perspectives. *J Perinatol* <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00874-x>
23. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Maternal & Fetal Medicine* 2020. DOI: [10.21203/rs.3.rs-28884/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28884/v1)
24. Flannery DD. Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0038
25. 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*. 2020;37(8):861-865. doi: 10.1055/s-0040-1710050
26. Pietrasanta C, Ronchi A, Schena F, Ballerini C, Testa L, Artieri G et al. SARS-CoV-2 infection and neonates: a review of evidence and unresolved questions. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl. 26):79-81.
27. Kimberly DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection be acquired in utero? more definitive evidence is needed. *JAMA* 2020; doi:10.1001/jama.2020.4868.15.
28. Anderson PO. Breastfeeding and respiratory antivirals: Coronavirus and influenza. *Breastfeed Med* 2020;15:128.
29. Lackey KA. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern Child Nutr*. 2020;e13032. <https://doi.org/10.1111/mcn.13032>
30. Ontario Health Toronto Region. COVID-19 – Recommendations for Management of Pregnant Women and Neonates with Suspected or Confirmed COVID-19. *Neonatology Today* 2020: 28-39.

31. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic J. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal–neonatal specialists. *J Perinatol* <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0665-6>
32. Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Marzo 16 2020.
33. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med* 2020;8(3):47 <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.20>
34. Zhu H, Wang L, Fang Ch, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60 [<http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>].
35. Sankaran D, Nakra N, Cheema R, et al. Perinatal SARS-CoV-2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. *NeoReviews*. May 2021. 22(5). 10.1542/neo.22-5-e1001
36. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020.
37. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in Shenzhen China: analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *medRxiv* 2020. Doi: 10.1101/2020.03.03.20028423
38. McCarty KL, Tucker M, Lee G, Pandey V. Fetal inflammatory response syndrome associated with maternal SARS-CoV-2 infection. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020- 010132
39. Orlanski-Meyer E, Yogev D, Auerbach A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 in an 8-week old infant [published online ahead of print November 11, 2020]. *J Pediatric Infect Dis Soc*.
40. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-358.
41. Pawar R, Gavade V, Patil N, Mali V, Girwalkar A, Tarkasband V, et al. Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N) Associated with Prenatal Maternal SARS-CoV-2: A Case Series. *Children* 2021; 8: 572. <https://doi.org/10.3390/children8070572>
42. Lima ARO, Cardoso CC, Bentim PRB, et al. Maternal SARS-CoV-2 infection associated to systemic inflammatory response and pericardial effusion in the newborn: a case-report [published online ahead of print October 20, 2020]. *J Pediatric Infect Dis Soc*.
43. Shaiba LA, More K, Hadid A, Almaghrabi R, Al Marri M, Alnamnakani M, Shah P. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Neonates: A Systematic Review. *Neonatology* 2022; 119: 405-417. DOI: 10.1159/000524202
44. More K, Aiyer S, Goti A, Parikh M, Sheikh S, Patel G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV-2 infection: a case series [published online ahead of print, 2022 Jan 14]. *Eur J Pediatr*. 2022: 1–16.

45. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*; 46: 854-887. doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5
46. Marraro GA, Spada C. Consideration of the respiratory support strategy of severe acute respiratory failure caused by SARS-CoV-2 infection in children. *Chin J Contemp Pediatr (Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi)* Mar, 2020; 22(3): 183-194. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.002
47. Sinha AM, Ramnarayan P and Fraser J. Paediatric Critical Care COVID-19 Guidance. Paediatric Intensive Care Society, PICS, Mar 14, 2020; v4.0: 1-8.
48. Chun-Hei Cheung J, Ho LT, Cheng JV, Kwan Cham EY, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *The Lancet* 2020; 8; e19. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)
49. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, Shrestha BR, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*, Apr 6, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
50. Trahtenberg U, Slutsky AS and Villar J. What have we learned ventilating COVID-19 patients? *Intensive Care Med* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06275-0>
51. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
52. Shen KL, Yang YH, Jiang RM, Wang TY, Zhao DC, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr*, Mar, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00362-4>
53. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020;2.
54. Alsaleem M. Intravenous Immune Globulin Uses in the Fetus and Neonate: A Review. *Antibodies*. 2020; 9: 60; doi:10.3390/antib9040060
55. Yu, Y.; Chen, P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Neonates and Children From China: A Review. *Front. Pediatr*. 2020, 8, 287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* May 12, 2020; 323: 1824-1836.
57. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: vaccines and related biological products advisory committee briefing document. Available at: <https://www.fda.gov/media/144246/download>. Accessed January 27, 2021
58. Food and Drug Administration. Vaccines and related biological products advisory committee meeting: FDA briefing document Moderna COVID-19 vaccine. Available at: <https://www.fda.gov/media/144434/download>. Accessed January 27, 2021
59. McCartney M. The art of medicine. *Medicine: before COVID-19, and after*. *The Lancet* 2020; Vol 395: 1248-1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30756-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30756-X)

ANEXOS

Tabla I. TEMPORALIDAD DE LA PANDEMIA EN RELACIÓN CON EL NÚMERO DE NACIMIENTOS

MES 2020 Y 2021	NÚMERO DE NACIMIENTOS / RN DEL ESTUDIO	%
ABRIL	2	1.0
MAYO	19	9.7
JUNIO	12	6.1
JULIO	28 / 3	14.3
AGOSTO	13	6.7
SEPTIEMBRE	18 / 1	9.2
OCTUBRE	8	4.0
NOVIEMBRE	28	14.3
DICIEMBRE	31 / 3	15.8
ENERO	22 / 1	11.3
FEBRERO	8	4.0
MARZO	7	3.6
TOTAL	196	100

Tabla II. INTERVENCIONES DURANTE LA REANIMACIÓN NEONATAL

NÚMERO DE INTERVENCIONES	REANIMACIÓN
8	ASPIRACIÓN DE SECRECIONES
6	OXÍGENO INDIRECTO
6	CICLOS DE PRESIÓN POSITIVA INTERMITENTE
5	INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL
3	ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE
1	COMPRESIONES TORÁCICAS
1	ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS (ADRENALINA)

Tabla III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO NEONATAL (SIM-N)

PACIENTE	SÍNTOMAS MATERNOS DE COVID	EDAD GESTACIONAL ÚNICO / GEMELO	PESO (GRAMOS)	APGAR AL MINUTO Y A LOS 5 MINUTOS	PCR PARA SARS-CoV-2 EN EL RN
1	Asintomática	37.4 / único	2,815	8 / 9	Negativa
2	Asintomática	38.5 / único	3,465	1 / 2	Positiva
3	Asintomática	38.3 / único	3,470	7 / 9	Positiva
4	Asintomática	29.0 / gemelo 1	995	4 / 9	Positiva
5	Asintomática	30.0 / único	1,345	4 / 7	Positiva
6	Asintomática	30.0 / único	810	2 / 7	Positiva
7	Asintomática	33.0 / único	1,420	5 / 8	Positiva
8	Asintomática	31.6 / único	1,290	7 / 9	Positiva

Tabla IV. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO NEONATAL (SIM-N)

PACIENTE	DIAGNÓSTICOS DEL RECIÉN NACIDO CON SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO NEONATAL (SIM-N)	TRATAMIENTO CON AMINAS, ANTIBIÓTICO Y ACCESO VASCULAR	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA / DEFUNCIÓN	SEGUIMIENTO
1	Disfunción multiorgánica, estatus postparo, SDR, sepsis neonatal	Sí	1 / Sí	Defunción
2	Disfunción multiorgánica, estatus postparo	Sí	12 / No	No
3	Disfunción multiorgánica, hipertensión arterial pulmonar persistente, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular Grado III	Sí	50 / No	Retraso global del desarrollo
4	Disfunción multiorgánica, SDR, choque séptico, hemorragia intraventricular Grado IV, displasia broncopulmonar	Sí	88 / No	No
5	Disfunción multiorgánica, SDR, choque séptico, hemorragia de plexo coroideo derecho Volpe I	Sí	10 / Sí	Defunción
6	Disfunción multiorgánica, RCIU asimétrico, SDR, hipertensión arterial pulmonar persistente, hemorragia pulmonar, choque séptico, enterocolitis necrosante IIA, necrosis tubular aguda	Sí	22 / Sí	Defunción
7	Disfunción multiorgánica, CIV, insuficiencia mitral, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, hipertensión arterial pulmonar persistente choque séptico, enterocolitis necrosante IA, enfermedad metabólica ósea	Sí	40 / Sí	Defunción
8	Disfunción multiorgánica, SDR, hiponatremia grave, nefrocalcinosis G1 bilateral, choque séptico, neuroinfección	Sí	28 / Sí	Defunción