



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

CORRELACION ENTRE EL CALCIO IONIZADO
MEDIDO Y EL CALCIO IONIZADO CALCULADO EN
PACIENTES PEDIATRICOS EN EL DEPARTAMENTO
DE URGENCIAS DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRIA

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA EL
DR. JOSE CARLOS ARMENTA SAN SEBASTIAN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

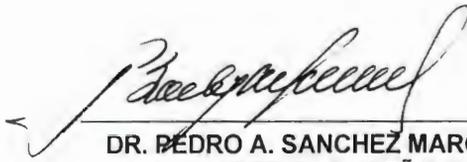


MEXICO, D. F.,

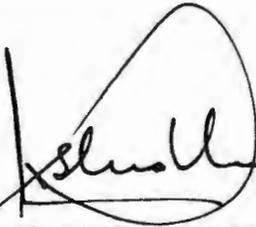
2001

**CORRELACIÓN ENTRE EL CALCIO IONIZADO MEDIDO Y EL
CALCIO IONIZADO CALCULADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN
EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA**

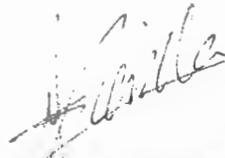
HOJA DE APROBACIÓN



**DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y
POSTGRADO**



**DRA. NURIA FRANCISCO-REVILLA ESTIVILL
TUTOR DE TESIS**



TABLA DE CONTENIDO

<u>RESUMEN</u>	1
ABSTRACT	2
<u>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</u>	3
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS.....	7
OBJETIVO PRINCIPAL	7
Objetivos específicos.....	7
OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
HIPÓTESIS	8
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	9
DISEÑO DEL ESTUDIO	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	9
CÁLCULO MUESTRAL.....	9
METODOLOGÍA.....	9
EQUIPO.....	10
VARIABLES	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	12
<u>RESULTADOS</u>	13
1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	13
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	15
3. CALCIO Y CORRELACIONES CLÍNICAS.....	19
4. CALCIO IONIZADO MEDIDO Y CORRELACIÓN CON FÓRMULAS PARA EL CÁLCULO DE CALCIO IONIZADO	25
<u>DISCUSIÓN</u>	32
<u>CONCLUSIONES</u>	35
<u>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</u>	36
<u>PROPUESTAS DERIVADAS</u>	36
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	37

Lista de TABLAS

<i>Número</i>	<i>Página</i>
1. Estado de hidratación por grupo de edad	15
2. Diagnóstico al ingreso de la población estudiada	15
3. Patología de base de la población estudiada.	16
4. Patologías asociadas en la población estudiada	16
5. Presencia de acidosis por grupo de edad	17
6. Presencia de alteraciones bioquímicas en la población estudiada	18
7. Hipocalcemia por grupo de edad	19
8. Hipocalcemia por género	20
9. Hipocalcemia por patología al ingreso	21
10. Hipocalcemia por patología de base.	21
11. Hipocalcemia por patología asociada	22
12. Hipocalcemia por estado de hidratación.	22
13. Hipocalcemia por estado ácido-base.	23
14. Hipocalcemia por variables paraclínicas.	23
15. Diagnóstico de Hipercalcemia, Normocalcemia e Hipocalcemia por Calcio Ionizado Medido Vs. Calcio Ionizado Total.	25
16. Diagnóstico de Hipercalcemia, Normocalcemia e Hipocalcemia por Calcio Ionizado Medido Vs. Calcio Ionizado por PIR.	26
17. Diagnóstico de Hipercalcemia, Normocalcemia e Hipocalcemia por Calcio Ionizado Medido Vs. Calcio Ionizado por Proteínas Totales.	28
18. Diagnóstico de Hipercalcemia, Normocalcemia e Hipocalcemia por Calcio Ionizado Medido Vs. Calcio Ionizado por Albúmina.	30

LISTA DE ILUSTRACIONES

<i>Número</i>	<i>Página</i>
1. Distribución de la población en edad en meses.	13
2. Distribución de la población por grupos de edad.	14
3. Distribución de la población por género	14
4. Estado ácido-base en el grupo estudiado	17
5. Correlación de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PIR	26
6. Concordancia de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PIR	27
7. Correlación de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PT.	28
8. Concordancia de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PT	29
9. Correlación de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por albúmina.	30
10. Concordancia de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por albúmina	31

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos.

Por siempre acompañarme y alentarme a seguir adelante. Les agradezco nunca dejarme rendir cuales fueran las circunstancias. Gracias por el ejemplo de honestidad, rectitud y sinceridad que los ha caracterizado en mi vida.

A mis mejores amigos (Lorenzo, Héctor y Antonio).

No tengo palabras para expresarles mi gratitud. Siempre se comportaron como mis buenos amigos; aún en la distancia siempre hemos contado y contaremos el uno con el otro, ya que es nuestra característica.

A mi asesor de tesis, Nuria.

Me sorprende tu paciencia hacia mí. Muchas gracias por toda la enseñanza a través de mi formación como pediatra y especialmente para la realización de éste proyecto.

También un agradecimiento general a todas aquellas personas que he conocido en el transcurso de mi vida, de quienes directa e indirectamente tomé un poco para llegar a cumplir mis metas.

GRACIAS.

Capítulo 1

CORRELACIÓN ENTRE EL CALCIO IONIZADO MEDIDO Y EL CALCIO IONIZADO CALCULADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

RESUMEN

El objetivo principal de éste estudio fue el de determinar la correlación existente entre el calcio sérico ionizado medido y el calcio ionizado calculado por las fórmulas de proteínas totales, proteínas por índice de refracción y por albúmina sérica, así como correlacionar la presencia de modificaciones en los resultados de acuerdo al estado de hidratación, estado ácido-base y/o al grupo étereo en pacientes pediátricos durante su estancia en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, durante los meses de enero y febrero del 2001. El tipo de estudio fue observacional, descriptivo, transversal y prolectivo. Se eligió todo paciente menor de 18 años y de cualquier género que ingresó al servicio de urgencias y que tuviera cualquier indicación para determinar el calcio sérico. Las muestras de sangre fresca fueron recolectadas en tubos secos, sin anticoagulante, por flujo venoso libre, con retiro de torniquete y una muestra en jeringa heparinizada para determinación de gasometría y calcio ionizado medido. De todos los pacientes se recabaron los datos clínicos y paraclínicos de las variables de las hojas correspondientes.

Las conclusiones principales derivadas del estudio son que, en la población estudiada, no existe correlación ni concordancia entre las alteraciones de calcio definidas por valores de calcio total y aquellas definidas por los valores de calcio ionizado, así como tampoco entre los valores de calcio ionizado medido y los valores de calcio ionizado por las diferentes fórmulas, por lo que se recomienda realizar determinación directa para determinar alteraciones del calcio.

CORRELACIÓN ENTRE EL CALCIO IONIZADO MEDIDO Y EL CALCIO IONIZADO CALCULADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ABSTRACT

The main purposes of this study were to determine the correlation between the directly measured and the formula-calculated values for ionized serum calcium (by the formulas using total proteins, proteins by refractive index and serum albumin) and to determine differences in the results according to hydration and acid-base status and/or age group in pediatric patients during their stay at the Emergency Room (ER) of the Instituto Nacional de Pediatría during the months of January and February 2001.

The study was observational, descriptive, transversal and prolective. Patients of either gender, younger than 18 years admitted to the ER with any indication to determine serum calcium were included. The blood samples were collected in dry tubes without anticoagulant, via free venous flow without tourniquet and a sample in a heparinized syringe in order to determine the blood gases and the measured ionized calcium. The clinical and paraclinical data of all the patients were obtained.

The main conclusions derived from this study, are that, in the studied population, there is no correlation or concordance between the calcium disorders defined by total calcium and by ionized calcium values, nor between by the values of measured ionized calcium and the values for ionized calcium calculated by different formulas; therefore, it is recommended to perform the direct determination in order to define calcium disorders.

Capítulo 2

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El calcio es el catión más abundante en el organismo, la mayor parte localizado a nivel óseo y dental y solo en una pequeña porción en el espacio intravascular. La concentración total plasmática de calcio (Ca_T) oscila entre 8.6 y 10.6 mg/dl (4.3-5.3 mEq/l), en los adultos con una media \pm DS ligeramente mayor en los varones (9.7 ± 0.5) que en las mujeres (9.5 ± 0.6). La calcemia total suele descender ligeramente con la edad, en relación con la disminución de las cifras de albúmina.

El porcentaje principal de este calcio intravascular se encuentra en el plasma, en una de tres formas:

- 1) Unido a proteínas: albúmina en un 80% y globulinas en un 20%, representa la fracción no difusible y constituye aproximadamente 40% del Ca_T ; esta fracción es fundamentalmente inactiva desde el punto de vista fisiológico.
- 2) Libre o ionizada (Ca_i): constituye aproximadamente el 50% del calcio total (con un pH de 7.35 y a temperatura de 37°C oscila entre el 49.7 y 57.8% -media $53.1 \pm 2.6\%$ -) 2-2.5 mEq/l -. La forma ionizada del calcio sérico es la fracción fisiológicamente activa y que influye en la función celular; ejerce diversas acciones metabólicas, entre las principales se incluyen la transmisión nerviosa, la contracción muscular, en la estabilidad y cambios en la permeabilidad de las membranas celulares, la regulación de los procesos de secreción (sobre todo hormonales), la mediación de la acción celular de numerosas hormonas y la participación en reacciones en cadena, como la actividad neuromuscular y la cascada de la coagulación, donde participa en la activación o conversión de los factores IX, VIII, VII, protrombina y fibrinógeno además de ser requerido para la agregación plaquetaria y la degranulación; participa en la quimiotaxis de neutrófilos, activación de linfocitos . (Recordar que 10 mg/100ml = 100mg/l = 5mEq/l = 2.5 mmol/l).
- 3) Formando sales de complejos aniónicos (Ca_c): principalmente con citrato, bicarbonato y fosfatos; constituye el 10% restante del calcio sérico total.

Estas últimas dos formas constituyen la fracción difusible o ultrafiltrable, que se distribuye en el espacio extracelular y se filtra a nivel renal.

La interpretación clínica de las concentraciones séricas totales de calcio es difícil, dada la presencia de sus fracciones difusible y no difusible. Estas fracciones pueden variar en diferentes circunstancias fisiológicas y patológicas sin modificar las cifras totales de calcio, y, a la inversa, pueden presentarse modificaciones de las cifras totales de calcio sin modificar su fracción activa -ionizada-. Por ejemplo, la estasis venosa prolongada por tomiquete durante una venopunción y los cambios de posición pueden modificar la concentración de proteínas en una muestra, incrementando la cifra de Ca_T mientras que la hipoalbuminemia se asocia a una disminución en el Ca_T , ambos sin alterar la concentración de Ca_i ⁽¹⁾.

El grado de unión a las proteínas y de ionización (el equilibrio entre las dos formas) depende de las concentraciones totales de proteínas y de sus fracciones, de las concentraciones de los demás electrolitos (bicarbonato, fosfatos, magnesio) y del pH del medio (concentración sérica de hidrogeniones); la unión del calcio a las proteínas se ve influenciada por el pH de tal forma que la acidosis o alcalosis agudas pueden incrementar o disminuir respectivamente el Ca_i sin variar el Ca_T . Estas modificaciones tienen una correlación aproximada de:

- Por cada gramo por decilitro de incremento en la albúmina sérica el Ca_T aumenta en 0.8mg/dl (0.4mEq/l)
- Por cada 0.1 unidades de incremento en el pH sérico el Ca_i disminuye un 10%.⁽²⁾

El Ca_i es uno de los componentes del medio iónico intra y extracelular, por lo que el contenido del mismo y sus flujos bidireccionales a través de la membrana celular presentan una estrecha relación con la distribución de los iones de sodio y potasio a ambos lados de dicha membrana. El sistema amortiguador de bicarbonato / ácido carbónico influye así mismo en estos flujos de calcio por mediación de los intercambios de calcio ionizado y de iones de hidrógeno entre el citosol y las mitocondrias por un lado y el espacio extracelular por el otro. El magnesio también interviene en estos movimientos iónicos.

En pacientes críticos se ha reportado una asociación entre niveles disminuidos de Ca_i y el incremento de las concentraciones séricas de ácido láctico ⁽³⁾ y otros "aniones metabolizables", p.e acetato o maleato (a mayor concentración de estos aniones, menor concentración de Ca_i); esto está causado por los efectos quelantes de dichos aniones sobre el calcio. Clínicamente este efecto puede esperarse a nivel sérico en patologías o estados donde las concentraciones de los aniones son de $\geq 5-10$ mmol/l ⁽⁴⁾, - aunque la quelación seguramente no constituye la explicación completa de la

disminución de Ca_i , ya que el paciente críticamente enfermo constituye un ambiente bioquímico complejo -.

Siendo la fracción ionizada del calcio total la responsable de la mayoría de sus funciones, y dada la dificultad habida para su cuantificación directa, se han propuesto algoritmos o métodos indirectos para su determinación. Estos se describieron por primera vez por McLean y Hastings en 1935 y por Zeisler en 1954 y empleaban para su cálculo las cifras de Ca_T y de proteínas totales. Sin embargo, desde 1968 ^(7, 8) se ha reportado que estas formas de determinar el Ca_i no son confiables, principalmente cuando existen alteraciones en la distribución de las proteínas séricas. Posteriormente se propusieron métodos para ajustar la cifra de Ca_T en base a la determinación de albúmina ⁽⁹⁾ en 1973, argumentando una mejor predicción de las cifras de Ca_i y que dichos cálculos podían ser utilizados en pacientes con cambios en la concentración sérica de albúmina debidos a enfermedad distinta de la renal. ⁽¹¹⁾. (El valor de Ca_i correlaciona con las concentraciones de albúmina sérica en la mayoría de los sujetos tanto enfermos como sanos; esto es probablemente por un efecto Donnan, en el que los iones de calcio son atraídos electrostáticamente por las moléculas de albúmina del espacio intravascular).

Se apoya el uso de los algoritmos o fórmulas para "corregir" el Ca_T para albúmina, principalmente cuando las concentraciones séricas de ésta difieren de un parámetro preestablecido p.e por debajo de 36 g/l. ⁽¹³⁾. Un ajuste frecuentemente utilizado es el de sumar o restar 0.8 mg/l de calcio por cada g/l de modificación en la concentración de albúmina por abajo o por arriba de 40g/l ⁽¹⁴⁾. El objetivo de estos ajustes es el de obtener una cifra que refleje más cercanamente la concentración de Ca_i . Desde la década de los 70's varios artículos reportan que en la mayoría de los casos la concentración plasmática de calcio corregido para albúmina es una medida adecuada del calcio ionizado ⁽¹⁴⁾, y que puede realizarse con una sola ecuación ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, estas fórmulas tienen varias limitaciones, que incluyen:

- que no toman en cuenta si hay variaciones importantes en el pH;
- que no toman en cuenta la presencia de alteraciones en proteínas plasmáticas que puedan influenciar la cantidad de calcio unido a éstas, ya que la albúmina no es la única proteína a la que se une el calcio (de hecho, puede tener mayor afinidad a unirse con algunas globulinas aunque sus concentraciones séricas sean menores);
- que no toman en cuenta la amplia variabilidad individual en la cantidad de calcio unido a albúmina (desde 0.007 a 0.053 mmol/g -0.28 a 2.12 mg Ca / gr. de albúmina-), lo que cuestiona la validez del uso de un solo coeficiente para todos los pacientes y podría explicar al menos parcialmente los reportes en que ninguna de las fórmulas permite obtener valores en los que correlacionen significativamente los valores de Ca_T y Ca_i en estudios prolectivos. ⁽¹⁾

Aunque es cierto que los valores del calcio total corregido para albúmina pueden corresponder cercanamente al Ca_i en muchas situaciones, esto no es cierto para pacientes críticamente enfermos, donde las estimaciones de Ca_i a partir de Ca_T , albúmina e incluso pH han demostrado ser engañosas. Estudios prospectivos han demostrado las discrepancias entre las concentraciones de Ca_i directamente medido y el valor calculado de "corregir" la cifra de Ca_T .^(1, 16)

Varios estudios han indicado la importancia de medir Ca_i en múltiples situaciones, p.e. hipercalcemia, estados con alteraciones en la unión del calcio, nefropatías, en el recién nacido y en pacientes críticamente enfermos.⁽¹⁷⁾ Existen métodos disponibles para la medición del calcio sérico ultrafiltrable, dializable y ionizado. Dependiendo de la técnica empleada, para su cuantificación, se puede requerir tiempo prolongado, aparatos sofisticados o especiales y métodos anaeróbicos de recolección de las muestras. (Se deben tomar las muestras de sangre en forma anaerobia porque la pérdida de CO_2 altera el pH y por lo tanto la unión del Ca_i a la albúmina; se debe separar la muestra rápidamente para que la producción de lactato por el metabolismo de los glóbulos rojos y la acidosis resultante no modifiquen pH y por lo tanto el Ca_i y se debe tomar la muestra en tubo sin anticoagulante para evitar la quelación del Ca_i).⁽²⁾

Para su determinación rápida se pueden emplear electrodos de ión selectivo (EIS), que no miden la concentración de Ca_i si no más bien su actividad en solución, la cual debe multiplicarse por el coeficiente de actividad, que depende de la fuerza iónica de la solución. En el plasma ésta se determina principalmente por las concentraciones de sodio y potasio y es bastante constante en la mayoría de los pacientes. Cuando se mide la concentración de Ca_i por EIS se ha descrito una fuerte dependencia entre las concentraciones de Ca_i y las concentraciones de aniones metabolizables (acetato, lactato, maleato) (a mayor concentración de estos aniones, menor concentración de Ca_i), causado tanto por los efectos quelantes de dichos aniones sobre el calcio como por cambios en la fuerza iónica. Ya que la medición del Ca_i por EIS representa su actividad en solución, se sugiere no corregir las cifras para las concentraciones de aniones o para una cifra "normal" de pH (7.40 habitualmente), si no más bien utilizar para las decisiones clínicas los valores absolutos reportados y con el pH real del paciente, ya que esto refleja la verdadera actividad del Ca_i en el individuo.

Uno de los peligros de las "correcciones" del calcio sérico total radica en el falso sentimiento de seguridad que genera en relación a la importancia fisiológica del valor calculado, y en las decisiones terapéuticas derivadas de éste. El debate sobre cuál fracción del calcio

sérico ofrece las mayores ventajas en cuanto a costo, facilidad para el análisis y determinación y habilidad para reflejar el estado biológico de los pacientes aún continúa; sin embargo, hasta el momento, la cuantificación del Ca_T con o sin ajustes se considera cada vez más como la siguiente mejor opción. ⁽¹⁾.

JUSTIFICACIÓN

Se ha documentado que a nivel sérico, la fracción ionizada del calcio es la que determina su actividad biológica más importante. Esta fracción se sabe que depende de la concentración de proteínas en la sangre. Se han implementado fórmulas para calcular, en base a las determinaciones de proteínas y de calcio total, la proporción del calcio ionizado. Esta cifra calculada se emplea cotidianamente para la toma de decisiones, sin embargo, no contamos con evidencia de que este cálculo correlacione significativamente con las del calcio ionizado medido en la población atendida en el Departamento de Urgencias. Por otro lado, hemos observado que en múltiples ocasiones, las decisiones terapéuticas tomadas en base al calcio ionizado calculado no concuerdan con las manifestaciones clínicas ni con las decisiones que se tomarían en base al calcio total medido, es decir, existe importante discrepancia entre las evaluaciones de hipocalcemia o normocalcemia de ambas determinaciones. En base a lo anterior se sustenta la importancia de corroborar o descartar la validez de ésta práctica clínica.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la correlación existente entre el calcio sérico ionizado medido y el calcio ionizado calculado en pacientes pediátricos en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

1. Determinar la correlación existente entre el calcio sérico ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula para calcio sérico total y proteínas séricas totales en la población de estudio.
2. Determinar la correlación existente entre el calcio sérico ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula para calcio sérico total y proteínas séricas medidas por índice de refracción en la población de estudio.
3. Determinar la correlación existente entre el calcio sérico ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula para calcio sérico total y albúmina sérica en la población de estudio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- Determinar si la correlación entre el calcio ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula se modifica de acuerdo al estado de hidratación del paciente.
- 2.- Determinar si la correlación entre el calcio ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula se modifica de acuerdo al estado ácido-base del paciente.
- 3.- Determinar si la correlación entre el calcio ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula se modifica dependiendo del uso de cifras de proteínas totales medidas, de cifras de proteínas calculadas por índice de refracción o de albúmina.
- 4.- Determinar si la correlación entre el calcio ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula se modifica de acuerdo al grupo etéreo (neonatal, lactante menor, lactante mayor, preescolar, escolar o adolescente) del paciente.

HIPÓTESIS

- 1.- No hay correlación significativa entre el calcio ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula para calcio sérico total y proteínas séricas totales en la población de estudio.
- 2.- No hay correlación significativa entre el calcio ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula para calcio sérico total y proteínas séricas por índice de refracción en la población de estudio.
- 3.- No hay correlación significativa entre el calcio ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula para calcio sérico total y albúmina en la población de estudio.
- 4.- El estado de hidratación, ácido-base y/o grupo etéreo del paciente modifican la correlación entre el calcio ionizado medido y el calcio ionizado calculado por fórmula en la población de estudio.

Capítulo 3

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, observacional, transversal, prolectivo

POBLACIÓN ELEGIBLE.-

Todo paciente menor a 18 años de edad, ambos géneros, que ingresó al Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, con cualquier padecimiento que requiriera la determinación de calcio sérico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.-

- Edad menor a 18 años
- Cualquier género
- Con indicación por el médico tratante para la determinación de calcio sérico por cualquier causa

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que no se contara con todas las variables clínicas y paraclínicas requeridas.
- Inclusión previa en el estudio.

CÁLCULO MUESTRAL

Se considera que una correlación apropiada entre estudios, que permita utilizar uno de ellos como equivalente o sustituto, debe ser mayor a 0.85. Tomando en base lo anterior, y de acuerdo a un error tipo I de 0.01 y para un poder del 90%, se realizó el siguiente cálculo:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} - Z_{1-\beta})^2 + 3}{Z_p} = 13$$

Dado el número de correlaciones a realizar en el estudio se incrementa la n. Así, se incluyeron 60 pacientes.

METODOLOGÍA

Se realizó el estudio en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría.

En los pacientes con indicación por parte de su médico tratante para la determinación de calcio y proteínas, se solicitó que de la misma muestra (muestra de sangre total, obtenida en tubo sin anticoagulante, por flujo

libre venoso, con retiro de torniquete) se procesara simultáneamente la determinación directa de calcio ionizado sérico, proteínas totales por índice de refracción, albúmina y gasometría venosa. De cada paciente se recabaron los datos clínicos y paraclínicos de las variables en las hojas correspondientes.

El cálculo del calcio ionizado (en mg/dl) se realizó de acuerdo a las siguientes fórmulas ⁽¹⁵⁾:

$$a) Ca_i = Ca_T - (PT * 0.83)$$

$$b) Ca_i = Ca_T - (PIR * 0.83)$$

$$c) Ca_i = Ca_T - [(albúmina * 1.1) + (globulinas * 0.2)]$$

donde: Ca_i = calcio ionizado PIR = proteínas por índice de refracción

Ca_T = calcio total (mg/dl) PT = proteínas séricas totales (en g/dl)

EQUIPO

Las determinaciones de laboratorio se realizaron por los siguientes métodos:

- Calcio ionizado medido: por ión selectivo con aparato OMNI 6 AVL.
- Calcio total: por ión selectivo con aparato Synchron CX9 delta Beckman.
- Proteínas totales: ión selectivo con aparato Synchron CX9 delta Beckman
- Albúmina: colorimetría púrpura (Bromocresol) con Synchron CX9 delta Beckman
- Sodio sérico: ión selectivo con aparato Synchron CX9 delta Beckman.
- Potasio sérico: ión selectivo con aparato Synchron CX9 delta Beckman.
- Fósforo sérico: colorimetría (Fosfomolibdato) con aparato Synchron CX9 delta Beckman.
- Magnesio sérico: colorimetría (Calmactita) con aparato Synchron CX9 delta Beckman.
- Gasometría: electroquímico con aparato OMNI 6 AVL.

Estas pruebas han sido estandarizadas y evaluadas en el laboratorio del propio Instituto; El coeficiente de variabilidad (CV) determinado para estos estudios es de:

- Calcio ionizado medido: 1.93% CV
- Calcio total: 2% CV
- Proteínas totales: 2% CV
- Albúmina 2% CV.

VARIABLES

- ⇒ Edad
- ⇒ Género
- ⇒ Patología de base
- ⇒ Motivo de internamiento (padecimiento actual)
- ⇒ Estado de hidratación
- ⇒ Calcio sérico total y calcio ionizado medido
- ⇒ Proteínas séricas totales (PT)
- ⇒ Proteínas por índice de refracción (PIR)
- ⇒ Albúmina
- ⇒ Calcio ionizado calculado por PIR
- ⇒ Calcio ionizado calculado por PT
- ⇒ Calcio ionizado calculado por albúmina
- ⇒ Sodio, potasio, fósforo y magnesio séricos
- ⇒ Gasometría venosa y densidad plasmática
- ⇒ Presencia de hipocalcemia de acuerdo a cifra de calcio total (definida como $Ca_T < 8.5 \text{ mg/l}$)
- ⇒ Presencia de hipocalcemia de acuerdo a cifra de calcio ionizado (definida como $Ca_i < 3.5 \text{ mg/l}$) de acuerdo a la cifra medida y calculada por los diferentes métodos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó descripción de las variables numéricas con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de las mismas; en las variables dimensionales se realizaron intervalos de confianza al 95%. Se realizaron análisis de correlación bivariado entre las siguientes variables:

- PIR y PT,
- Ca_i medido y el calculado para PIR,
- Ca_i medido y el calculado para PT,
- Ca_i medido y el calculado para albúmina,
- Ca_i calculado por PIR y el calculado para PT entre sí y con respecto al calculado para albúmina,
- "Hipocalcemia" determinada por Ca_T y determinada por Ca_i .

Se realizaron análisis de correlación de Pearson en caso de distribución Gaussiana o de Spearman en caso de distribución sesgada, para determinar si existe correlación significativa entre los anteriores y el estado de hidratación, ácido-base o la edad del paciente.

Se efectuó un análisis multivariado, mediante regresión, considerando como variable dependiente el nivel sérico de calcio ionizado y como variables independientes el grupo etéreo, alteración

ácido-base, estado de hidratación, proteínas totales, albúmina y calcio total.

Se empleó para el análisis los paquetes estadísticos SPSS versión 8.0, y 10.0. 6.04 OMS y Statistica para Windows edición 98.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

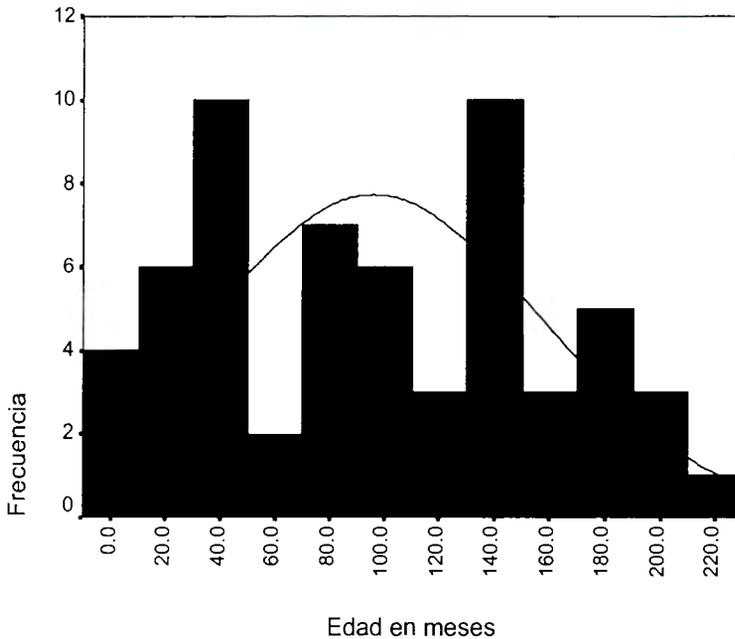
Se trató de un estudio observacional, descriptivo, donde el único procedimiento solicitado por el mismo es el procesamiento de las determinaciones de calcio ionizado medido y de proteínas totales de la misma muestra indicada por el médico tratante para fines diagnósticos o terapéuticos. No se realizó ninguna maniobra o procedimiento que no esté indicado por el padecimiento. Se clasificó como investigación descriptiva, observacional, de riesgo mínimo que cumple con los principios generales de la declaración de Helsinki. De cualquier forma, fue sometido a consideración del comité de ética del Instituto Nacional de Pediatría.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se incluyeron 60 pacientes en el estudio. La edad media de la población fue de 95.9 ± 61.7 meses. La mediana fue de 99 meses con una moda en 156 y un intervalo de 1 a 212 meses. La distribución de la población se muestra en la figura 1.

FIGURA 1. Distribución de la población en edad en meses.



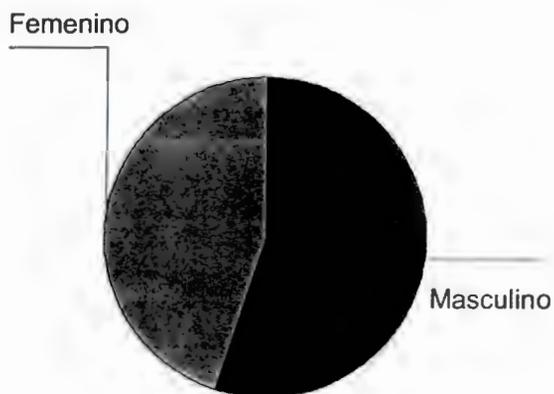
En la distribución por grupos de edad, no se incluyeron pacientes en etapa neonatal; se incluyeron 5 lactantes menores, 3 lactantes mayores, 15 preescolares, 20 escolares y 17 adolescentes. Con lo anterior el 61.7% de la población fue mayor de 5 años de edad (figura 2).

FIGURA 2: Distribución de la población por grupos de edad.



En la distribución por género, se presentó una mayor frecuencia en el sexo masculino (55%), con respecto con el femenino (45%) (Figura 3).

FIGURA 3: Distribución de la población por género.



2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Con relación a las variables clínicas de la población estudiada, se evaluó el estado de hidratación, encontrando sin deshidratación al 95% de los pacientes; 1.7% de la población con deshidratación de cada grado (leve (<5%), moderada (6-10%) o severa (>10%)). De lo anterior, cabe mencionar que los pacientes con deshidratación, todos presentaron gastroenteritis infecciosa y que sólo uno llegó a presentar estado de choque hipovolémico; en este último paciente, las muestras se tomaron una vez estabilizado (posterior a 2 cargas de solución cristalóide). Los tres casos de deshidratación se presentaron en el sexo masculino.

Tabla 1: Estado de hidratación por grupo de edad

Grupo de edad	Deshidratación				Total
	No	Leve (0-5%)	Moderada (6-10%)	Grave (>11%)	
Lactante menor	4	1			5
Lactante mayor	2		1		3
Preescolar	14			1	15
Escolar	20				20
Adolescente	17				17
Total	57	1	1	1	60

En la población estudiada, el diagnóstico de ingreso más frecuente fueron las patologías infecciosas (31.7%), seguidas de las neurológicas. 51.7% de los casos presentaron una patología de base y el 31.7% otras patologías agudas asociadas al diagnóstico de ingreso (Tablas 2, 3, 4).

Tabla 2: Diagnóstico al ingreso de la población estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje
Infecciosas	19	31.7
Neurológicas	10	16.7
Oncológicas	7	11.7
Hematológicas	6	10.0
Nefrológicas	6	10.0
Metabólicas	2	3.3
Cardiovasculares	2	3.3
Gastroenterales	2	3.3
Trauma	1	1.7
Respiratorias	1	1.7
Otras	4	6.7
Total	60	100.0

Tabla 3: Patología de base de la población estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje
Oncológicas	13	21.7
Neurológicas	7	11.7
Hematológicas	4	6.7
Gastroenterales	2	3.3
Cardiovasculares	1	1.7
Respiratorias	1	1.7
Otras	3	5.0
Total	31	51.7

Tabla 4: Patologías asociadas en la población estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje
Metabólicas	4	6.7
Infeciosas	3	5.0
Hematológicas	3	5.0
Oncológicas	3	5.0
Cardiovasculares	2	3.3
Gastroenterales	2	3.3
Neurológicas	1	1.7
Trauma	1	1.7
Nefrológicas	1	1.7
Total	20	33.3

Con respecto al estado ácido-base de la población, el 18.3% presentó acidosis; de éstos, 4 (37%) fueron del sexo masculino y 7 (63%) del femenino, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.197$) pero con una razón de momios de 2.54 para el sexo femenino (IC95% 0.65 - 9.8). En la figura 4 se muestra la distribución del estado ácido-base de la población. No hubo diferencia significativa ($p=0.561$) en la presentación de acidosis entre los grupos etáreos (tabla 5).

FIGURA 4: Estado ácido-base en el grupo estudiado.

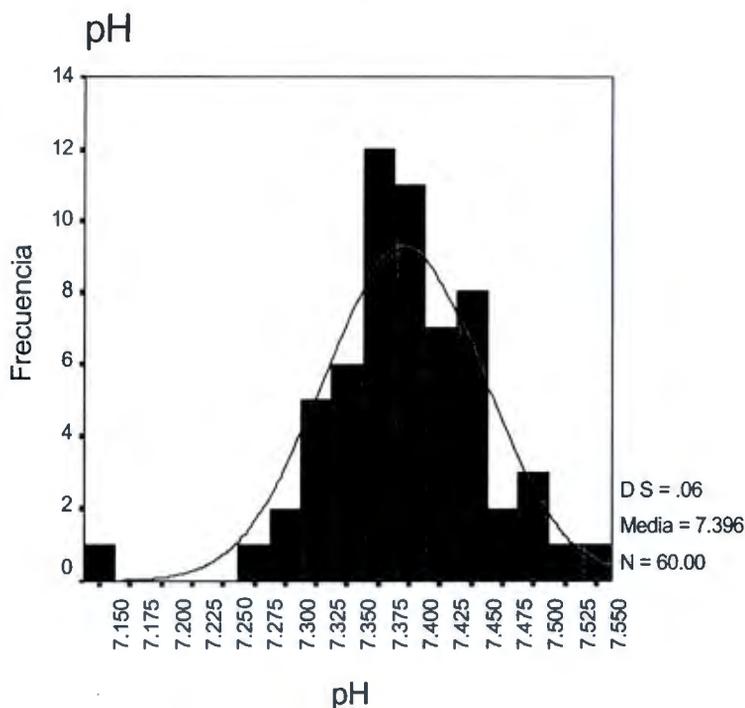


TABLA 5: Presencia de acidosis por grupo de edad

		Acidosis		Total
		No.	%	
Grupo de edad	Lactante menor	2	40%	5
	Lactante mayor	1	33%	3
	Preescolar	3	20%	15
	Escolar	2	10%	20
	Adolescente	3	17%	17
	Total	11	18%	60

Dentro de los grupos de edad, 2 lactantes menores presentaron acidosis y uno alcalosis, 1 lactante mayor presentó acidosis y ninguno alcalosis, 3 preescolares tuvieron acidosis y 3 alcalosis, 2 escolares tuvieron acidosis y 4 alcalosis y 3 adolescentes tuvieron acidosis y 3 alcalosis.

Al analizar las características bioquímicas de la población en cuanto a los parámetros que pueden alterar la medición de calcio encontramos un alto porcentaje de alteraciones (tabla 6)

TABLA 6: Presencia de alteraciones bioquímicas en la población estudiada

Parámetro	Porcentaje de la población con valores alterados	Rango
Bicarbonato (mmol/l)	65%	13.6 – 47.3
Bióxido de carbono (mmHg)	15%	20 – 63.5
Sodio (mEq/l)	31.7%	121 – 153
Potasio (mEq/l)	11.7%	121 – 153
Fósforo (mg/dl)	13.3%	1.21 – 7.32
Magnesio (mg/dl)	13.3%	1.30 – 3.04
Proteínas totales (mg/dl)	6.7%	3.66 – 8.4
PIR (mg/dl)	16.7%	3.20 – 9
Albumina (gr/dl)	6.7%	1.1 – 4.74
Calcio sérico total (mg/dl)	18.3%	6.9 – 10.8

3. CALCIO Y CORRELACIONES CLÍNICAS

Se analizó la distribución de pacientes con valores anormales de calcio total y calcio ionizado medido de acuerdo a las diferentes variables clínicas. A continuación se presentan los principales resultados:

1) Alteraciones por calcio total vs. alteraciones por calcio ionizado medido:

Once de los pacientes con alteraciones del calcio total, presentaron valores de calcio ionizado medido normal; mientras que 4 de los pacientes que presentaron calcio ionizado anormal presentaron valores de calcio total normal. El valor de asociación por χ^2 entre las alteraciones de calcio por valores totales y por valores de ionizado medido fue de 0.96 ($p=1$).

Al comparar los pacientes hipocalcémicos definido por calcio total vs. por calcio ionizado se encontró que 8 casos (13.3%) del total de pacientes presentaron hipocalcemia por calcio total pero no por calcio ionizado, mientras que dos pacientes (3.3%) con hipocalcemia por calcio ionizado medido presentaron valores normales de calcio total. No hubo pacientes clasificados como hipocalcémicos por ambos métodos ($\chi^2=0.32$, $p=1$).

2) Calcio vs. grupo de edad:

a) No se encontró diferencia estadística en hipocalcemia entre los grupos de edad al analizarlos por calcio total ($p=0.95$), por calcio ionizado medido ($p=0.817$) ni al comparar la incidencia de hipocalcemia por calcio total vs. calcio ionizado medido ($p=1$). (Tabla 7)

b) Se encontró hipercalcemia por calcio total únicamente en dos adolescentes (11.8%). Por calcio ionizado medido se encontraron 2 pacientes con hipercalcemia, un escolar (5%) y un adolescente (5.9%).

TABLA 7: Hipocalcemia por grupo de edad

Grupo de edad	Frecuencia de hipocalcemia		p
	Calcio total	Calcio ionizado medido	
Lactante menor	1 (20%)	0	*
Lactante mayor	0	0	*
Preescolar	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1
Escolar	3 (15%)	1 (5%)	1
Adolescente	2 (11.8%)	0	*
Total	8 (13.3%)	2 (3.3%)	1

3) Calcio vs. género

- a) No se encontró diferencia estadística entre los géneros al analizarlos por calcio total ($p=0.72$), por calcio ionizado medido ($p=0.5$) ni al comparar la incidencia de hipocalcemia por calcio total vs. calcio ionizado medido ($p=1$) (Tabla 8).
- b) La razón de momios para presencia de hipocalcemia por calcio total fue de 1.23 (IC95% 0.48 – 3.15) para el sexo femenino
- c) Se encontró hipercalcemia por calcio ionizado medido en dos pacientes femeninos (7.4%). Por calcio total se encontró hipercalcemia en tres pacientes masculinos (11%).

Tabla 8: Hipocalcemia por género.

Sexo	Frecuencia de hipocalcemia		p
	Calcio total	Calcio ionizado medido	
Masculino	5 (33%)	2 (6.1%)	1
Femenino	3 (11.1%)	0 (0%)	*
Total	8 (13.3%)	2 (3.3%)	1

4) Calcio vs. patologías

- a) No se encontró diferencia estadística entre las patologías al analizarlas por calcio total, por calcio ionizado medido, ni al comparar la incidencia de hipocalcemia por calcio total vs. calcio ionizado medido ($p=1$) (Tablas 9, 10 y 11).
- b) En relación a las patologías de ingreso, se encontró hipercalcemia por calcio ionizado medido en dos pacientes, 1 neurológico (10% de su grupos) y 1 del grupo otros (25%). Por calcio total se encontró hipercalcemia en tres pacientes, 1 infeccioso (5%), 1 hematológico (16.7%) y uno del grupo otros (25%). En relación a las patologías de base, se encontró hipercalcemia por calcio ionizado medido en dos pacientes, 1 neurológico (14.3% de su grupos) y 1 oncológico (7.7%). Por calcio total se encontró hipercalcemia en tres pacientes, 1 neurológico (14.3%) y 2 oncológicos (15.4%). En relación a las patologías asociadas, se encontró hipercalcemia por calcio ionizado medido en 1 paciente neurológico (100% de su grupo). Por calcio total se encontró hipercalcemia en dos pacientes, 1 infeccioso (33.3%) y 1 hematológico (33.3%).

Tabla 9: Hipocalcemia por patología al ingreso.

Patología al ingreso	Frecuencia de hipocalcemia		p
	Calcio total	Calcio ionizado medido	
Metabólicas	0	0	1
Neurológicas	0	0	
Infecciosas	4 (21.2%)	1 (5.3%)	
Hematológicas	0	0	
Cardiovasculares	0	0	
Gastroenterales	0	1 (50%)	
Trauma	0	0	
Nefrológicas	3 (50%)	0	
Respiratorias	0	0	
Oncológicas	0	0	
Otras	1 (25%)	0	
Total	8 (13.3%)	2 (3,3%)	

* El porcentaje está basado en el total de casos por grupos de patologías.

Tabla 10: Hipocalcemia por patología de base.

Patología de base (n=31)	Frecuencia de hipocalcemia		p
	Calcio total	Calcio ionizado medido	
Metabólicas	0	0	1
Neurológicas	0	0	
Infecciosas	0	0	
Hematológicas	0	0	
Cardiovasculares	0	0	
Gastroenterales	0	0	
Trauma	0	0	
Nefrológicas	0	0	
Respiratorias	1 (100%)	0	
Oncológicas	2 (15.4%)	1 (1,7%)	
Otras	2 (66,7%)	0	
Sin patología de base	3	1	
Total	8 (13.3%)	2 (3,3%)	

* El porcentaje está basado en el total de casos por grupos de patologías.

Tabla 11: Hipocalcemia por patología asociada.

Patología asociada (n=20)	Frecuencia de hipocalcemia		p	
	Calcio total	Calcio ionizado medido		
Metabólicas	1 (25%)	0	1	
Neurológicas,	0	0		
Infecciosas	0	0		
Hematológicas	0	0		
Cardiovasculares	0	1 (50%)		
Gastroenterales	1 (50%)	0		
Trauma	0	0		
Nefrológicas	0	0		
Respiratorias	0	0		
Oncológicas	0	0		
Otras	0	0		
Sin patología asociada	6	1		
Total	8 (13.3%)	2 (3,3%)		1

* El porcentaje está basado en el total de casos por grupos de patologías.

5) Calcio vs. estado de hidratación

- a) No se encontró diferencia estadística entre los estado de hidratación al analizarlos por calcio total, por calcio ionizado medido ni al comparar la incidencia de hipocalcemia por calcio total vs. calcio ionizado medido ($p=1$) (Tabla12).
- b) Se encontró hipercalcemia por calcio ionizado medido en dos pacientes sin DH (3.5%%). Por calcio total se encontró hipercalcemia en tres pacientes sin DH (5.3%) y un paciente con DH Leve (100%)

Tabla 12: Hipocalcemia por estado de hidratación.

	Frecuencia de hipocalcemia		p
	Calcio total	Calcio ionizado medido	
Normal	7 (12.3%)	1 (2%)	1
DH Leve	0	0	
DH Moderada	1 (100%)	0	
DH Grave	0	1 (100%)	
Total	8 (13.3%)	2 (3.3%)	1

DH = Deshidratación.

6) Calcio vs. ácido-base

- a) No se encontró diferencia estadística entre los pacientes acidóticos y no acidóticos al analizarlos por calcio total o por calcio ionizado medido ($p=1$) ni al comparar la incidencia de hipocalcemia por calcio total vs. calcio ionizado medido en los pacientes acidóticos ($p=0.57$) (Tabla13).
- b) La razón de momios para presencia de hipocalcemia por calcio total fue de 1.53 (IC95% 0.23 – 10.45) para los pacientes acidóticos; por calcio ionizado medido fue de 1.05 (IC 95% 1.01-1.12)
- c) Se encontró hipercalcemia por calcio ionizado medido en dos pacientes con pH normal (4%). Por calcio total se encontró hipercalcemia en tres pacientes dos con pH normal (4%) y uno alcalótico (2%). No hubo pacientes con hipercalcemia entre los pacientes acidóticos.

Tabla 13: Hipocalcemia por estado ácido-base.

	Frecuencia de hipocalcemia		p
	Calcio total	Calcio ionizado medido	
Con Acidosis	1 (9%)	0	1
Sin Acidosis	7 (14.3%)	2 (4%)	*
Total	8 (13.3%)	2 (3.3%)	1

7) Hipocalcemia vs. variables paraclínicas

- a) No se encontró diferencia estadística entre los pacientes con y sin alteraciones en las diferentes variables paraclínicas al analizarlos por calcio total o por calcio ionizado medido, ni al comparar la incidencia de alteraciones de calcio total vs. calcio ionizado medido en los pacientes ($p=0.556$) (Tabla14).

Tabla14: Alteraciones del calcio por variables paraclínicas.

Variable paraclínica alterada	Alteraciones del calcio		p
	Calcio total	Calcio ionizado medido	
Sodio	7	3	0.430
Potasio	5	1	0.608
Fósforo	5	0	*
Magnesio	1	1	1
Albúmina	3	1	0.505
Proteínas totales	2	1	1

b) Después del estado ácido/base, el magnesio es el ion con mayor influencia en el metabolismo del calcio. Al estudiar la asociación de las alteraciones del calcio ionizado medido con las alteraciones del magnesio, se encontró un valor significativo ($p=0.003$, Fisher $p=0.021$); al buscar esta asociación con los valores del calcio ionizado calculado por fórmulas, se pierde el valor significativo de X^2 (calcio ionizado calculado por PIR $p=0.434$, calculado por PT $p=0.368$, calculado por albúmina $p=0.368$).

4. CALCIO IONIZADO MEDIDO Y CORRELACIÓN CON FÓRMULAS PARA EL CÁLCULO DE CALCIO IONIZADO

Se estudió la correlación de los valores obtenidos de calcio ionizado medido, de calcio total y de calcio ionizado calculado por las diferentes fórmulas, se realizó análisis de las variables tanto en forma categórica como continua; a continuación se presentan los resultados más relevantes:

Al comparar la clasificación de hipo-, normo- e hipercalcemia de acuerdo a los valores de calcio ionizado medido vs. las que se obtendrían por calcio total, calcio ionizado calculado por PIR, PT y albúmina, se encontraron correlaciones bajas e inclusive opuestas. Los valores de correlación por medidas paramétricas y no paramétricas fueron bajos y la concordancia también.

1) Calcio total:

- a) correlacionaron al diagnóstico por ambos métodos 47 pacientes con normocalcemia y dos pacientes con hipercalcemia, lo que representa el 81.6% del total de los casos. (tabla 15).

Tabla 15: Diagnóstico de Hipercalcemia, Normocalcemia e Hipocalcemia por Calcio Ionizado Medido Vs. Calcio Ionizado Total.

		CALCIO IONIZADO MEDIDO			
		Hipocalcemia	Normocalcemia	Hipercalcemia	Totales
CALCIO TOTAL	Hipocalcemia	0	8	0	8 (13.3%)
	Normocalcemia	2	47	0	49 (81.7%)
	Hipercalcemia	0	1	2	3 (5%)
	Totales	2 (3.3%)	56 (93.3%)	2 (3.3%)	60 (100%)

Se presentan los datos en número de casos. (p acorde a $X^2 < 0.001$)

2) Calcio ionizado calculado por PIR:

- a) correlacionaron al diagnóstico por ambos métodos 1 paciente con hipocalcemia y 3 pacientes con normocalcemia, lo que representa el 6.6% del total de los casos. (tabla 16)

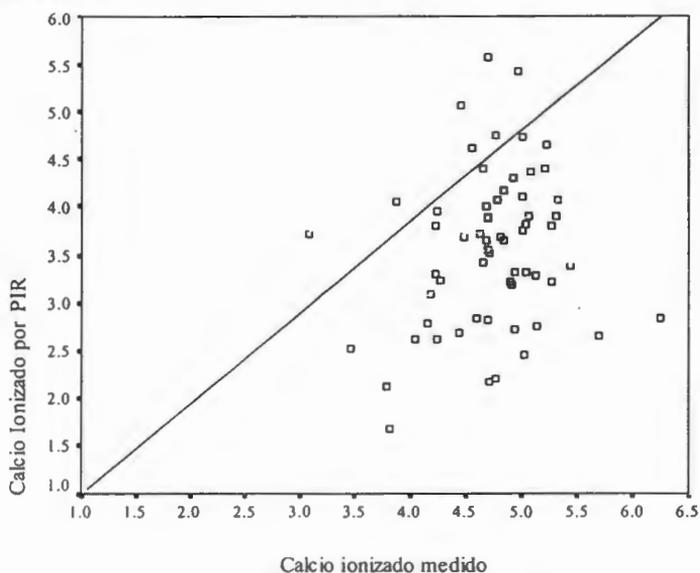
Tabla 16: Diagnóstico de Hipercalcemia, Normocalcemia e Hipocalcemia por Calcio Ionizado Medido Vs. Calcio Ionizado por PIR.

		CALCIO IONIZADO MEDIDO			
		Hipocalcemia	Normocalcemia	Hipercalcemia	Totales
POR CALCIO IONIZADO POR PIR	Hipocalcemia	1	24	2	27 (45%)
	Normocalcemia	0	3	0	3 (5%)
	Hipercalcemia	1	29	0	30 (50)
	Totales	2 (3.3%)	56 (93.3%)	2 (3.3%)	60 (100%)

Se presentan los datos en número de casos. ($p=0.616$ acorde a χ^2)

- b) Valores de correlación por Pearson y Spearman: 0.192 ($p=0.141$) y 0.211 ($p=0.11$) respectivamente (figura 5)

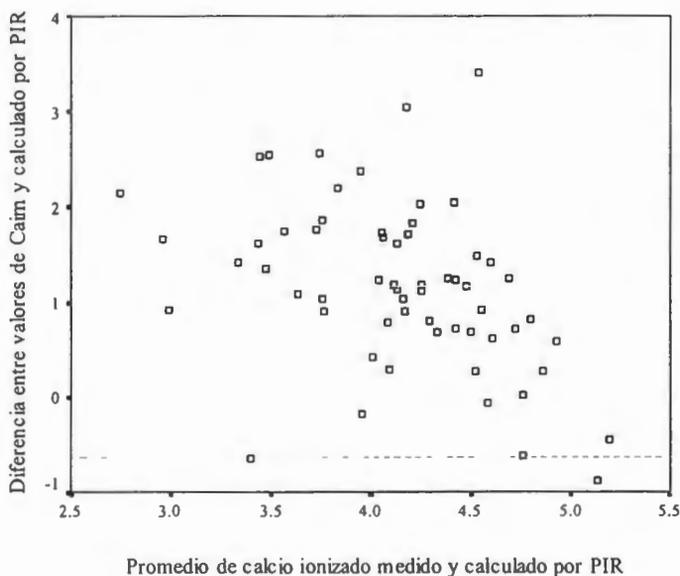
Figura 5. Correlación de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PIR



Las líneas en gris representan la media e $IC_{95\%}$. La línea en negro representa una correlación de 1

- c) Los valores de diferencia entre calcio ionizado medido y el calculado por PIR tuvieron una media de 1.17 ± 0.88 con una mediana de 1.18 y un intervalo de 4.29 (-0.88 a + 3.41) (figura 6)

Figura 6. Concordancia de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PIR



La línea representa la media de las diferencias entre los valores de calcio ionizado medido y calculado por PIR. Las líneas punteadas representan 2 DS

- 3) Calcio ionizado calculado por PT:
- correlacionaron al diagnóstico por ambos métodos 2 pacientes con hipocalcemia, 3 pacientes con normocalcemia y 1 paciente con hipercalcemia, lo que representa el 10% del total de los casos. (tabla 17)

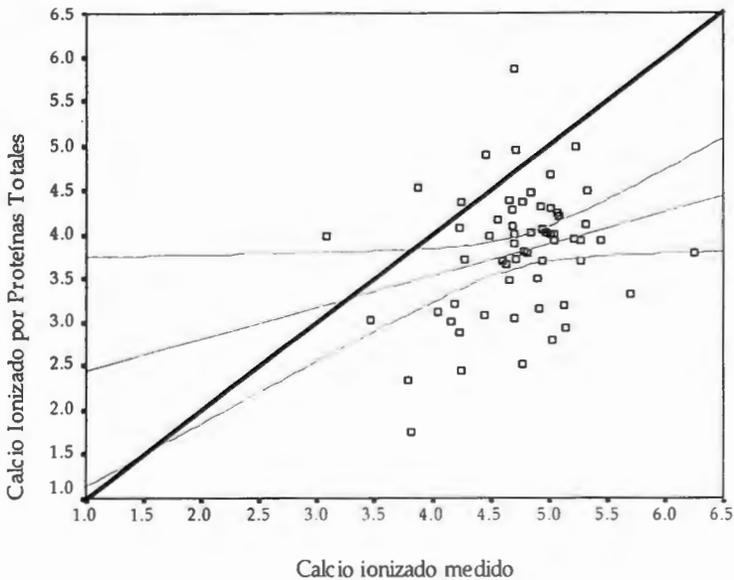
Tabla 17: Diagnóstico de Hipercalcemia, Normocalcemia e Hipocalcemia por Calcio Ionizado Medido Vs. Calcio Ionizado por Proteínas Totales.

		CALCIO IONIZADO MEDIDO			
		Hipocalcemia	Normocalcemia	Hipercalcemia	Totales
POR CALCIO IONIZADO POR PT	Hipocalcemia	2	15	1	18 (30%)
	Normocalcemia	0	3	0	3 (5%)
	Hipercalcemia	0	38	1	39 (65%)
	Totales	2 (3.3%)	56 (93.3%)	2 (3.3%)	60 (100%)

Se presentan los datos en número de casos. ($p = 0.25$ acorde a χ^2)

- b) Valores de correlación por Pearson y Spearman: 0.26 ($p=0.04$) y 0.22 ($p=0.09$) respectivamente. (figura 7)

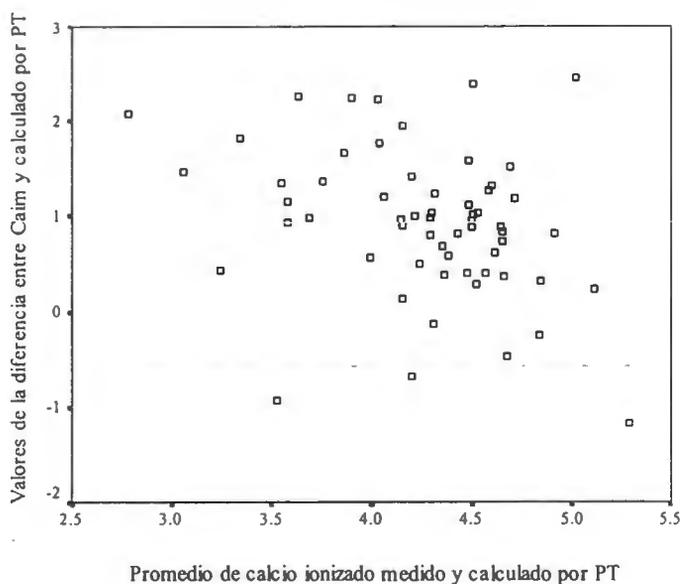
Figura 7. Correlación de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PT.



Las líneas en gris representan la media e $IC_{95\%}$. La línea en negro representa una correlación de 1

c) Los valores de diferencia entre calcio ionizado medido y el calculado por PT tuvieron una media de 0.9 ± 0.77 con una mediana de 0.95 y un intervalo de 3.62 (-1.17 a + 2.45) (figura 8)

Figura 8. Concordancia de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PT



La línea representa la media de las diferencias entre los valores de calcio ionizado medido y calculado por PT. Las líneas punteadas representan 2 DS

4) Calcio ionizado calculado por Albúmina:

a) correlacionaron al diagnóstico por ambos métodos 3 pacientes con normocalcemia y 2 pacientes con hipercalcemia, lo que representa el 8.3% del total de los casos. (tabla 18)

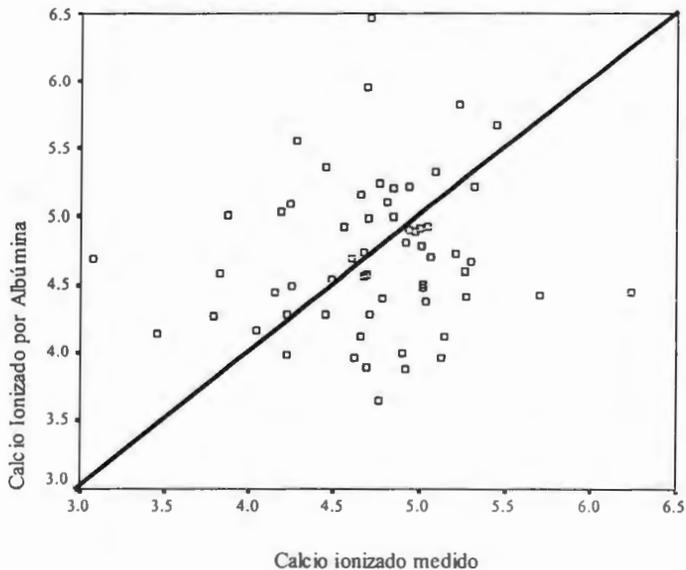
Tabla 18: Diagnóstico de Hipercalcemia, Normocalcemia e Hipocalcemia por Calcio Ionizado Medido Vs. Calcio Ionizado por Albúmina.

		CALCIO IONIZADO MEDIDO			
		Hipocalcemia	Normocalcemia	Hipercalcemia	Totales
POR CALCIO IONIZADO POR ALB	Hipocalcemia	0	0	0	0
	Normocalcemia	0	3	0	3 (5%)
	Hipercalcemia	2	53	2	57 (95%)
	Totales	2 (3.3%)	56 (93.3%)	2 (3.3%)	60 (100%)

Se presentan los datos en número de casos.

b) Valores de correlación por Pearson y Spearman: 0.10 ($p=0.43$) y 0.12 ($p=0.34$) respectivamente. (figura 9)

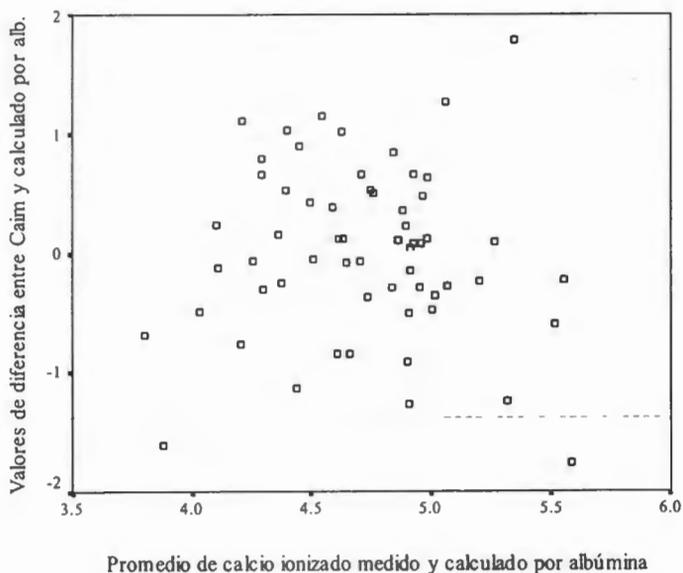
Figura 9. Correlación de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por albúmina.



Las líneas en gris representan la media e $IC_{95\%}$. La línea en negro representa una correlación de 1

c) Los valores de diferencia entre calcio ionizado medido y el calculado por albúmina tuvieron una media de 0.014 ± 0.72 con una mediana de 0.06 y un intervalo de 3.54 (-1.76 a + 1.79) (figura 10)

Figura 10. Concordancia de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por albúmina.



La línea representa la media de las diferencias entre los valores de calcio ionizado medido y calculado por albúmina. Las líneas punteadas representan 2 DS

DISCUSIÓN

Siendo la fracción ionizada del calcio total la responsable de la mayoría de sus funciones, y dada la dificultad habida para su cuantificación directa, se han propuesto algoritmos o métodos indirectos para su determinación. Sin embargo, se ha reportado que estas formas de determinar el Ca_i no son confiables, principalmente cuando existen alteraciones en la distribución de las proteínas séricas, siendo relevante en nuestra población dado que un porcentaje alto es de nivel socioeconómico bajo, donde se presenta con más frecuencia hipoproteinemia secundaria a déficit nutricionales. Las fórmulas propuestas tienen varias limitaciones, que incluyen: variaciones en el pH, la presencia de alteraciones en proteínas plasmáticas, la amplia variabilidad individual en la cantidad de calcio unido a albúmina, lo que cuestiona la validez del uso de un solo coeficiente para todos los pacientes.

Es cierto que los valores del calcio total corregido para albúmina pueden corresponder cercanamente al Ca_i en muchas situaciones; y sin embargo, esto no es cierto para pacientes críticamente enfermos que constituyen un ambiente bioquímico complejo, donde las estimaciones de Ca_i a partir de Ca_T , albúmina e incluso pH han demostrado ser engañosas. Nuestros resultados obtenidos en la sala de urgencias de un hospital pediátrico de tercer nivel, demuestra discrepancias entre las concentraciones de Ca_i directamente medido y el valor calculado de "corregir" la cifra de Ca_T , coincidiendo con estudios previos ^(1, 16)

Se incluyeron 60 pacientes en el estudio. La edad media de la población fue de 95.9 ± 61.7 meses. La mediana fue de 99 meses con una moda en 156 y un intervalo de 1 a 212 meses. No se incluyeron pacientes en etapa neonatal; se incluyeron 5 lactantes menores, 3 lactantes mayores, 15 preescolares, 20 escolares y 17 adolescentes. Con lo anterior el 61.7% de la población fue mayor de 5 años de edad, debiéndose considerar esta distribución en la aplicación de resultados.

Aunque se encuentra una discreta diferencia en la distribución por género (masculino 55% vs. femenino 45%), que de primera intención no representa una diferencia clínica o estadísticamente significativa, si llama la atención al considerar la distribución del género asociada a alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas (todos los casos de deshidratación fueron pacientes del género masculino, sin embargo

hubo casi el doble de pacientes femeninos con acidosis), por lo que debería ampliarse el número de pacientes en los diferentes subgrupos para determinar el posible impacto del género en nuestros resultados.

Nuestra población estudiada presenta un sesgo de referencia por tratarse de una institución de tercer nivel de atención, manifestado en el hecho de que el 50% de los pacientes tiene una patología de base y 20% de ellos patologías oncológicas que pueden alterar el microambiente bioquímico y estar dando la magnitud de la diferencia en los resultados de calcio ionizado medido y calculado por fórmulas.

Dado que el nivel sérico de calcio ionizado se puede modificar por numerosas variables, se determinaron las variables clínicas (hidratación) y bioquímicas (equilibrio ácido-base, electrolitos séricos, proteínas, albúmina) consideradas de mayor relevancia. El 95% de los pacientes en el estudio no presentaron datos clínicos de deshidratación, por lo que los resultados son aplicables primordialmente a pacientes bien hidratados. El 65% de los pacientes presentó niveles anormales de bicarbonato con resultados que variaron entre 13.6 y 47.3mmol/l; el 98% de bióxido de carbono con resultados entre 20 y 63.5 mmHg, el 31.7% de sodio con resultados entre 121 y 153 mmol/l, el 11.7% de potasio con resultados de 1.68 hasta 5.56 mmol/l, el 13.3% de fósforo con resultados entre 1.21 y 7.32 mg/dl, el 13.3% de magnesio con resultados entre 1.30 y 3.04, el 6.7% de proteínas totales con resultados de 3.66 hasta 8.4 gr/dl, el 16.7% de proteínas por índice de refracción con rangos desde 3.20 hasta 9 gr/dl, el 6.7% de albúmina con resultados de 1.1 hasta 4.74 gr/dl y el 18.3% de calcio sérico con resultados desde 6.9 hasta 10.8 mg/dl. Aún cuando el 60% de la población eran mayores de 5 años, la mayor frecuencia de alteraciones ácido/base se presentó en el grupo de lactantes. Después del estado ácido/base, el magnesio es el ion con mayor influencia en el metabolismo del calcio. Se encontró una correlación significativa entre las alteraciones del magnesio y las alteraciones en el calcio ionizado medido, no así con el calcio ionizado calculado por cualquiera de las tres fórmulas, lo que apoya la probabilidad de error para tomar decisiones basadas en los valores obtenidos por fórmulas en los pacientes en los que exista la posibilidad de alteración en los niveles de magnesio.

Al correlacionar los diagnósticos de hipocalcemia, normocalcemia e hipercalcemia obtenidos por calcio ionizado medido vs. calcio total y calcio ionizado calculado por los tres métodos, se observó que no existe tal correlación, lo que nos puede llevar a que la mayoría de los pacientes pueden ser tratados en forma incorrecta si no se determina el calcio ionizado medido. El grupo que mejor correlacionó fue el de Ca, medido vs. calcio total, con 47 pacientes con normocalcemia y dos con

hipercalcemia; siendo el grupo que menos correlacionó el de Ca_i medido vs. Ca_i por PIR, con 3 pacientes con normocalcemia y uno con hipocalcemia. Los valores de concordancia entre la diferencia de valores de calcio ionizado medido y calcio ionizado calculado por PIR, PT y albúmina al compararlos con el promedio de calcio ionizado medido y el calculado por cualquiera de las tres fórmulas, fueron bajas en todos los grupos.

Uno de los peligros de las "correcciones" del calcio sérico total radica en el falso sentimiento de seguridad que genera en relación a la importancia fisiológica del valor calculado, y en las decisiones terapéuticas derivadas de éste. El debate sobre cuál fracción del calcio sérico ofrece las mayores ventajas en cuanto a costo, facilidad para el análisis y determinación y habilidad para reflejar el estado biológico de los pacientes aún continúa; sin embargo, dados los resultados del estudio, para la población analizada y poblaciones a las que se puedan generalizar sus conclusiones, consideramos la cuantificación directa del Ca_i como mejor opción.

CONCLUSIONES

Con respecto a la población estudiada, consideramos que los resultados son traspolables a la población de pacientes que se atienden en el departamento de urgencias de instituciones pediátricas de tercer nivel de atención, con excepción de pacientes en el periodo neonatal (no se determinaron en éste estudio). Los resultados deben ser reevaluados en otro tipo de instituciones con patologías diferentes hasta que se realicen estudios en sus áreas de trabajo y se cotejen ambos resultados, o se verifique la aplicabilidad de nuestros resultados a su población.

Dado que se ha documentado que la fracción ionizada del calcio es la que determina su actividad biológica, éstas cifras son las que deben de tomarse en consideración para el abordaje y el manejo de los pacientes. En base a éste concepto, las principales conclusiones derivadas del estudio son:

- 1) No existe correlación ni concordancia entre las alteraciones de calcio definidas por valores de calcio total y por valores de calcio ionizado.
- 2) No existe correlación ni concordancia entre los valores de calcio ionizado medido y los valores de calcio ionizado calculado por las diferentes fórmulas.
- 3) De lo anterior se deriva que para determinar si un paciente tiene alteraciones en calcio ionizado y para la aplicación de las medidas terapéuticas derivadas de dicha decisión, se debe hacer determinación directa del mismo.

Capítulo 7

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitantes del estudio fueron:

- 1) El número de pacientes en cada uno de los subgrupos de edad, patologías de base y asociadas y alteraciones bioquímicas es insuficiente para conclusiones definitivas en cada uno de ellos.
- 2) No se han cotejado los resultados de calcio ionizado medido de nuestro laboratorio contra otros laboratorios externos para determinar su validez aún cuando su coeficiente de variabilidad es de 1.93%.

PROPUESTAS DERIVADAS

Si se corrobora la validez de la medición de calcio ionizado medido en ésta institución, para determinar si un paciente tiene alteraciones en calcio ionizado, se debe hacer determinación directa del mismo.

Capítulo 8

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Yates AJP. Measuring serum calcium. Br Med J. 1985; 290: 728-9.
2. Weigle CGM, Tobin JR. Metabolic and endocrine disease in pediatric intensive care, in: Rogers MC, ed. Textbook of Pediatric Intensive Care. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 1253-8.
3. Cooper DJ, Walley KR, Dodek PM, Rosemberg F, Russel JA. Plasma ionized calcium and blood lactate concentrations are inversely associated in human lactic acidosis. Intensive Care Med. 1992; 18: 286-9.
4. Zander R. Association between plasma ionized calcium and lactate concentration. Intensive Care Med. 1992; 18: 362-3.
5. Dent CE, Watson L. The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism. Lancet. 1968; 2:662-4.
6. Scheidegger D. Ionized calcium, in: Anesthesiology and intensive care. Berlin: Springer, 1984.
7. Berry EM, Gupta M. Variation in plasma calcium with induced changes in plasma specific gravity, total protein, and albumin. Br Med J. 1973; 4: 640.
8. Payne RB, Little A. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. Br Med J. 1973; 4: 643.
9. Walker BE, Payne RB. Serum ionized calcium concentration. Br Med J. 1978: 1352.
10. Larsson L, Ohman S. Correcting total serum calcium. Lancet 1989; 326.
11. Anonymous. Correcting the calcium (Editorial). Br Med J. 1977; 1: 598.
12. Wilson RF, Barton C. Fluid and electrolyte problems, in: Tintinalli JE, Ruiz E, Krome RL, eds. Emergency Medicine: a comprehensive study guide. Mc-Graw-Hill, 1996: 129-35.
13. Gray TA, Petreson CR. The clinical value of ionized calcium assays. Ann Clin Biochem 1988; 25:210-9.

INF
CENTRO DE INFORMACION
& DOCUMENTACION