



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

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



**Correlación del calcio total y calcio iónico con
valores del QT y Qtc en recién nacidos
mexicanos críticamente enfermos atendidos
en una Institución de 3er. Nivel.**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA:

DRA. MIRNA OLIVIA MILLAN PAEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

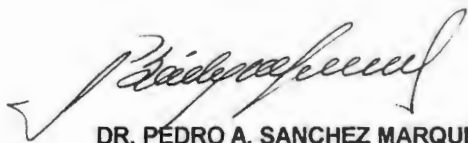
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA



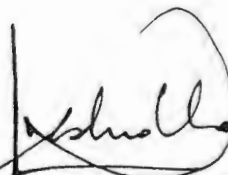
MEXICO, D. F.

2000


Correlación del calcio total y calcio iónico con valores del QT y Qtc en recién nacidos mexicanos críticamente enfermos atendidos en una Institución de 3er. Nivel.



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



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



DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE METODOLOGÍA
DE LA INVESTIGACIÓN
TUTOR DE LA TESIS

ANTECEDENTES

El calcio es el quinto elemento más abundante en el cuerpo. El 99% del calcio se encuentra formando soporte estructural del esqueleto, el resto se encuentra en los líquidos corporales donde participa de funciones como el transporte de membrana celular, función contráctil del músculo, transmisión nerviosa, coagulación sanguínea y función enzimática. Se encuentra en tres estados químicos: Como ion divalente libre en un 50%, unido a proteínas plasmáticas (Principalmente albúmina) en un 45% y libre en forma de citrato, lactato, bicarbonato y aniones orgánicos en un 5%. Las tres formas se hallan en un fino equilibrio entre sí que dependen del Ph, la concentración de albúmina, magnesio y fosfato inorgánico (1). El equilibrio en el metabolismo del calcio depende de su reserva esquelética y en líquidos extracelulares por un lado, los ingresos y absorción por vía enteral y la excreción renal por otro. Existen mecanismos reguladores que permiten mantener las concentraciones de calcio dentro de un margen muy estrecho donde intervienen hormona paratiroidea (PTH), calcitonina y formas activas de vitamina D. La PTH se libera cuando la concentración plasmática de calcio iónico disminuye estimulando la reabsorción ósea y promoviendo la excreción renal de fosfato (facilitando la absorción de calcio) con lo que tienden a aumentar el nivel sérico de calcio, además estimula la 1 alfa hidroxilación de la 25 hidrocoleciferol (25 OH D3) a nivel renal produciendo el metabolito activo de la vitamina D: 1,25 (OH) 2 D3, por acción de la 1 alfa hidroxilasa renal (ausente al nacimiento y se desarrolla gradualmente en el recién nacido) (2,3).

La hipocalcemia que frecuentemente este presente en los recién nacidos críticamente enfermos (RNCE) y esta puede agravar las enfermedades de base (cardiopatías, coagulopatías, encefalopatías etc.) o causar complicaciones que empeoran el pronóstico del paciente como las crisis convulsivas (2-7).

El feto tiene concentraciones de calcio total mayores que su madre gracias a un mecanismo de transferencia placentaria activo en contra de un gradiente de concentración de la madre al producto. Esta situación produce una inhibición de la producción de la hormona paratiroides (HPT) por las glándulas paratiroides del feto. Al nacer se suspende bruscamente el flujo de calcio por la madre y dado que

el aporte por vía oral (VO) es menor en las primeras 24hs. De vida extrauterina se produce una brusca disminución de calcio sérico total (valores hasta 6.5 mg/dl de calcio total) con poca respuesta paratiroidea que impide que evoquen los mecanismos homeostáticos que mantienen la concentración de calcio sérico dentro de límites muy estrechos produciendo la hipocalcemia fisiológica por hipoparatiroidismo transitorio, la que se recupera en las siguientes 24 a 48 hrs. (6,7). Se han referido como concentraciones mínimas de calcio durante la hipocalcemia fisiológica transitoria hasta de 7mgs/dl a las 24hs de vida extrauterina, la que aumenta a concentraciones mayores de 8.5mgs/dl a partir de las 48 hs. (5). Cuando se presentan situaciones de estrés perinatales (hipoxia, isquemia, acidosis, endotoxemia) este hipoparatiroidismo puede prolongarse hasta por 1 a 2 semanas y el calcio movilizado (acidosis corregida con bicarbonato) el aporte disminuido (retraso de la vía oral) y/o un déficit en las reservas óseas del calcio (prematuros, desnutridos in útero) y en consecuencia aparecerá hipocalcemia patológica que debe ser detectada como parte de los cuidados otorgados a cualquier paciente, particularmente si se trata de un recién nacido enfermo (4-12). La hipocalcemia neonatal se define como una disminución de calcio total menor a 3.5mEq/l (7mgs/l) o calcio iónico menor a 1.26mEq/l en las primeras 48hs de vida (1), o un calcio total menor ó igual a 7.0mgs/dl ó menor a 4mEq/dl (± 1.76 a 2.78 mmol/l) (5,6,13), o calcio iónico menor a 1.26 mEq/l (± 1.03 a 1.17 mmol/l) según diferentes autores (4,5,6). Las causas de la hipocalcemia temprana incluyen: prematuros, asfixia perinatal, diabetes materna. Un déficit en las reservas óseas del calcio (prematuros, desnutridos in útero) facilitaran la aparición de hipocalcemia patológica que debe ser detectada como parte de los cuidados otorgados a cualquier paciente, particularmente si se trata de un recién nacido enfermo. (3,6,7). Se han asociado disfunción eléctrica miocárdica y disfunción eléctrica encefálica con concentraciones menor ó igual a 7mgs/dl de calcio total (1,5,6,7), sin embargo existe poca información en la literatura revisada acerca de la relación que existe entre cambios eléctricos miocárdicos y concentraciones de calcio ionizado y si esta medición es más sensible para predecirlas que la concentración de calcio total. (10-12).

JUSTIFICACIÓN

El éxito en el manejo de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos neonatales depende con mucho del conocimiento de la fisiología del recién nacido y de la repercusión de los cambios asociados a la patología que presenten. La detección oportuna y adecuada de los trastornos metabólicos, en este caso de calcio, y sus consecuencias a nivel funcional permitirá un manejo oportuno y eficaz para evitar trastornos de la conducción neuromotora y de la actividad miocárdica que agravarían el estado del paciente y aumentarían tanto la morbilidad como la mortalidad. Ya se ha considerado que la medición del calcio iónico correlaciona mejor con la función celular a otras edades, y la poca exactitud de la inferencia del calcio ionizado a partir de la correlación de calcio total y proteínas totales (1,2). Por lo anterior resulta importante correlacionar los cambios electrocardiográficos con las concentraciones de calcio sérico total y calcio iónico.

OBJETIVOS

1. Correlacionar los valores del intervalo QT y QT corregidos (QTc), medidos en el electrocardiograma con las concentraciones séricas de calcio total y calcio ionizado en recién nacidos críticamente enfermos.

HIPOTESIS

1. La concentración sérica de calcio ionizado tiene una mejor correlación con los valores del intervalo QT y QTc, al compararla con el calcio total en recién nacidos críticamente enfermos.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio observacional, comparativo, prospectivo y transversal

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría de Septiembre de 1998 a Julio de 1999

Criterios de inclusión:

1. Edad menor a 28 días
2. Cualquier género
3. Determinación de calcio sérico total y ionizado
4. Realización de electrocardiograma
5. Firma de carta de consentimiento

Criterios de exclusión

1. Ausencia de cardiopatías congénitas
2. Valores normales de potasio, sodio, cloro, magnesio y bicarbonato
3. Exsanguinotransfusión en las 3 hs previas a la determinación de los niveles de calcio
4. Administración de calcio 3 horas previas a la toma de la muestra

Descripción del método

Como parte de los procedimientos rutinarios de atención y vigilancia de los recién nacidos críticamente enfermos se tomó 1 ml de sangre total por vena para determinar calcio sérico ionizado, Ph, albúmina y calcio total. La muestra se depositó en recipientes de plástico de 1.5 ml sellados de inmediato con parafilm, centrifugado, separado el plasma y sellado nuevamente, sometido a lectura o conservado a temperatura de 4 grados C en agua y hielo hasta su medición. La medición de la concentración de calcio total se llevará a cabo con la técnica de ion selectivo y la de calcio iónico (ICA 2 IONIZED CALCIUM ANALIZER) (14) y en forma simultanea se tomará trazo electrocardiografico convencional (electrocardiógrafo Schiller a 24mv/mm). El trazo ECG será medido por cardiólogo pediatra que no conocerá valores de calcio ni situación clínica del paciente (12).

El proceso de laboratorio para determinar calcio serán determinados por investigadores que desconocerán la situación clínica del paciente y los hallazgos electrocardiográficos.

Definiciones operacionales

- a. Recién nacido: Del momento del nacimiento a 28 días de vida extrauterina
- b. Prematuro: menor de 37 semanas de edad gestacional por fecha de última regla (FUR) ó Capurro.
- c. Maduro: de 37 a 42 semanas de edad gestacional por FUR o Capurro
- d. Postmaduro: mayor de 42 semanas de edad gestacional por FUR ó Capurro.
- e. Hiperkalemia: concentración de potasio sérico mayor de 7mEq/dl en menos de 14 días y mayor de 5.5 mEq/dl para edades mayores de 14 a 28 días
- f. Hipocalcemia: Calcio total menor ó igual a 8.0mgrs/dl ó menor a 4mEq/dl (N +- 2S 1.76 a 2.78 mmol/l), ó calcio iónico menor a 1.26mEq/l (N +- 2S 1.03 a 1.17 mmol/l)(9).
- g. Hipomagnesemia: menor a 1.5 mgrs/dl (N= 1.8 a 2.2 mgrs/dl).
- h. Hipermagnesemia: mayor a 2.5mgrs/dl.
- i. Hipofosfatemia: mayor a 4.5mgrs/dl (N= 4.2 a9.0mgrs/dl ó 1.36 a 2.9lmmol/l).
- j. Hiperfosfatemia: mayor a 5.6mgrs/dl
- k. QTC= onda Q a onda T R-R
- l. QTc prolongado duración mayor a 0.2seg

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectó la información en el formato correspondiente y se analizó a través de una base de datos elaborada a través del programa Excell para Windows. Se efectuó análisis estadístico a través del paquete SPSS versión 9.0 con cálculo de medidas de tendencia central y dispersión con promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana y mediante con valores mínimo y máximo medianas o porcentajes para variables sesgadas o categóricas. Se efectuó análisis de correlación entre los valores obtenidos del

electrocardiograma y las mediciones de calcio total y ionizado mediante análisis de correlación de Pearson.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo cumple con normas éticas de no dañar y no abusar dado que las determinaciones de calcio se llevan a cabo en las terapias intensivas neonatales por decisión de los médicos tratantes para el adecuado manejo de los pacientes y no se tomarán con el único fin de que entren a un protocolo, esto quiere decir que tanto si los padres aceptan ó no su participación en el protocolo, la determinación de calcio se llevará a cabo por decisión del grupo médico. Nosotros exclusivamente tomaremos a esos pacientes un electrocardiograma que frecuentemente necesitan por su propio estado de gravedad.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 23 recién nacidos, con una mediana de edad gestacional de 36.1 semanas (29.3 a 39.6 semanas), con una mediana de vida extrauterina de 6 días (1 a 29 días) y con una mediana de peso de 2460 gr. (980 a 3410 gr.). Se efectuó determinación de calcio total, calcio ionizado y albúmina sérica así como determinación de electrocardiograma con medición principalmente del intervalo QT y QT corregido (mseg). La mediana de calcio total fue de 8.4 mg/dl (5.1 a 9.7 mg/dl), la de calcio ionizado 1.2 mMol/l (0.73 a 1.4 mMol/l) y la de albúmina 2.1 gr./dl (1.3 a 2.5 gr./dl). La mediana del Qt fue de 0.2 mseg (.12 a .24 mseg) y la de QT corregido .31 mseg (.24 a .38 mseg).

Se efectuó análisis de correlación entre calcio total y valor de Qt, calcio iónico y Qt, calcio total y QTc y calcio iónico y Qtc, observándose índices de correlación de - 0.002, -0.01, .16 y .17 respectivamente (Fig. 1 a 2).

Finalmente se efectuó análisis de regresión lineal entre el valor de albúmina y los valores de calcio total y calcio ionizado, observándose en los dos casos un índice de correlación de 0.99 con una r^2 de 0.99 (Ver Fig. 3), lo que permite establecer el modelo de predicción para calcio total y calcio ionizado a partir de los niveles de albúmina de la forma siguiente:

- a. Calcio total = Albúmina * (3.87) + 0.112
- b. Calcio ionizado = Albúmina * (.552) + 0.027

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La finalidad de este estudio fue determinar si la concentración de calcio iónico es mas específica que el calcio total para diagnosticar hipocalcemia en neonatos y al mismo tiempo verificar si existe correlación electrocardiografica en el intervalo QTc .

Nuestros resultados fueron que tanto las determinaciones bajas de calcio total y calcio iónico no tienen correlación con el QTc ya que en todos los casos de hipocalcemia no se observo variación alguna. Así también como se ha descrito en la literatura los hallazgos clínicos tales como temblores, irritabilidad y cianosis entre otros no son específicos, debiéndose en estos niños estudiados a manipulación excesiva, sonido que emite la alarma de los monitores, broncoespasmo y apnea.

Todos los casos de hipocalcemia en este estudio estuvieron asociados con el antecedente de madre diabética, asfixia , prematurez e hiperparatiroidismo materno.

La correlación entre niveles bajos de calcio total e intervalo QTc no es significativo, de tal manera que cuando se encontraron niveles sericos de calcio <a 7 mg/dl el intervalo QTc siempre se encontró dentro de rangos normales para la edad de el neonato (ver figura 1).

Aunque se sabe que la concentración fisiológica de calcio esta relacionado con el calcio iónico mas que con el calcio total tampoco en la determinación de calcio ionizado bajo se observó correlación con el intervalo QTc (ver figura 2).

Se sabe que la hipoalbuminemia de el recién nacido sobre todo en los extremadamente pequeños implica que el calcio unido se encuentra reducido por lo que las concentraciones de calcio ionizado bajas se consideran normales (ver figura 3).

En ocho de los neonatos estudiados se encontraron niveles tanto de calcio total como de calcio iónico disminuido , catalogándose como una hipocalcemia aislada, ya que el diagnóstico se hizo dentro de los tres primeros días de vida extrauterina. Como causas maternas se encontró en un caso hiperparatiroidismo materno, dos casos en hijo de madre diabética, dos en neonatos pretérmino menores de 1000

grs. con asfixia y enfermedad de membrana hialina y en cinco de estos ocho neonatos sepsis neonatal. Todos estos niños estuvieron asintomáticos aun con el diagnóstico mediante laboratorio y la presencia de algunos signos como cianosis, irritabilidad, se debieron a otros factores como broncoespasmo, manipulación brusca y apnea.

Fig. 1. Correlación entre Calcio total e intervalo Qt

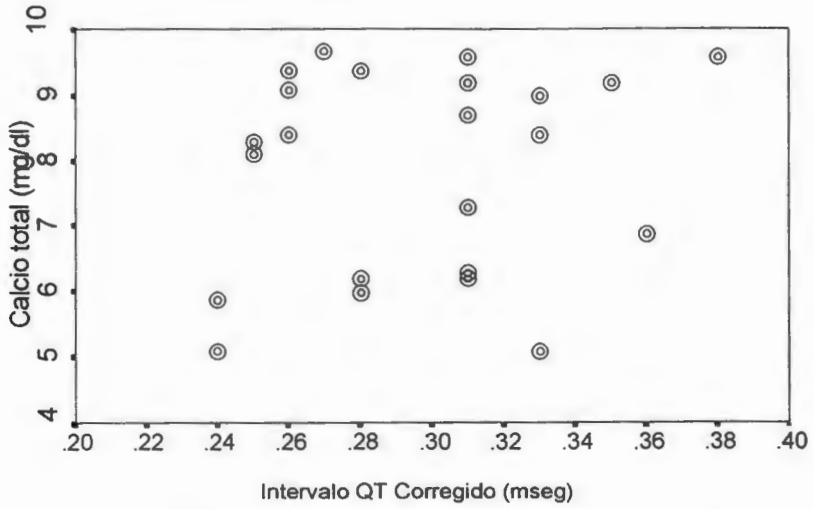


Fig. 2. Correlación entre Calcio ionizado e intervalo Qt

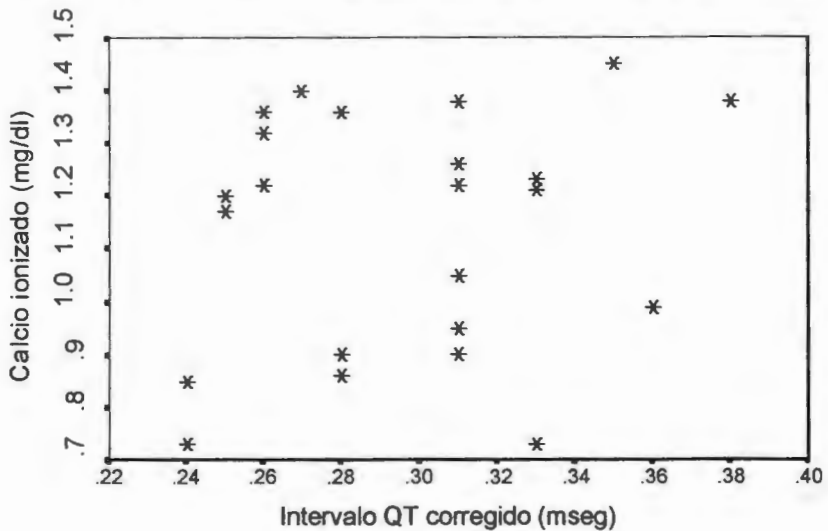
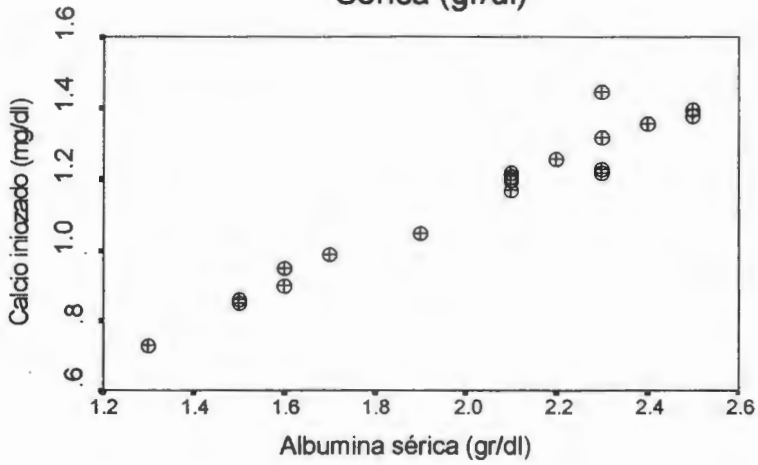


Fig. 3. Correlación entre Calcio ionizado y la Albumina Sérica (gr/dl)



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mc Lean, F.C. and Hastings, A.R. : The State of the fluid of the body. *J Biol Chem* (1935); 108:285-322
2. Pitkin R.M.: Regulación endócrina de la homeostasis del calcio durante el embarazo. *Clin Perinatol* (1993); 569-586
3. Pitkin R.M., Cruikshank, D.P., Schaumberger C. W. , et al: Fetal calcitropic hormones and neonatal calcium homeostasis. *Paediatrics* 1980, 66:77
4. Gittleman, I.F.; Pinkus, J.B. and Schumetzler, E.: Interrelationship of calcium and magnesium in the mature neonate. *Am J Dis Child* (1964); 107: 119-124.
5. Tsang, R.C.; Light, I.J.; Sutherland, J.M.; Kleiman, L.I.: Possible pathogenic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity (1973) *J Pediatr* 82: 423-429.
6. Tsang, R.C., Oh, W.: Neonatal hypocalcemia in the low birth-weight infants. *Paediatrics* (1980); 45: 773-781
7. Cletti, R.B., Pan M.W., Smith E.W.P., Genelm, M.: Detection of hypocalcemia in susceptible neonates. The QTc interval. *N Engl J Med* (1974); 290: 931-935.
8. Economou- Mavrou; C. And McCance, R.A.: Calcium, Magnesium and Phosphate in fetal tissue. *Biochem J* (1958); 68: 573-580.
9. Anderson P.A.: Myocardial Development in fetal and neonatal cardiology. Walker A. And Long eds, W.B. Saunders Company ED, Philadelphia, 1990.
10. Rosen M.R. and Danilo: Development Electrophysiology of the heart in fetal and neonatal physiology. Polin R.A. and Fox W.W. eds., W.B. Saunders Company, Philadelphia 1992, 63: 656-665.
11. Valimakil: Tape recordings of the EKG in newborn infants. *Acta Paediatric ScandSupp* 1991, 199.
12. Alistair, G.S.: Neonatolog. 4ª Ed W.B. Saunders Co, Philadelphia USA, 1996 Cap 17 Metabolic Disorders p : 214-225.
13. Royer P.: Papel y regulación del calcio intracelular *Anales Nestlé*, 1987, 45: 1-6
14. Methodology and Clinical applications of ion selective electrodes proceedings of the 4th meeting of the European Working Group on ion selective electrodes. Vol 7, Issued by radiometer.