

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

182

VALIDACION DE LAS PRUEBAS
DIAGNOSTICAS DE HIPOCALCEMIA EN
NEONATOS CRITICAMENTE ENFERMOS



E S I S

OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

R E S E N T A

DRA. JUANA SERRET MONTOYA

TUTORES: DR. RAUL VILLEGAS SILVA
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER



MEXICO D.F.

MAYO

18/50

2000

Handwritten signatures and marks



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

RESUMEN

Objetivo. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del calcio total, calcio corregido, el intervalo QTc y el intervalo QoTc en comparación con el calcio iónico para el diagnóstico de hipocalcemia en la etapa neonatal y el valor de corte ideal para cada una de estas pruebas el diagnóstico de hipocalcemia.

Material y Métodos. El estudio se realizó en la UCIN del hospital de Pediatría CMN Siglo XXI y del HGZ 47, se incluyeron a todos los pacientes menores de 28 días de vida que ingresaron a esos servicios, no se incluyeron a neonatos que hubieran recibido previamente terapia con calcio y se excluyeron aquellos que tenían algún tipo de cardiopatía o en los que no se realizó perfil bioquímico o toma de ECG. Se determinó en muestra sanguínea albúmina, calcio total, calcio iónico y se determinó el intervalo QTc y QoTc.

Se realizó una análisis descriptivo con medidas de frecuencia central y de dispersión. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de acuerdo a la fórmula de Bayes. Se realizaron curvas operantes del receptor (ROC) para identificar el mejor valor de corte para cada una de las pruebas.

Resultados. Se incluyeron 70 recién nacidos, excluyéndose 17. El intervalo de edad fue de 28-42 semanas siendo principalmente de término (67%) y solo 33% de pretérmino, la edad postnatal varió de 1 a 28 días y el peso promedio fue de 2549 g, el Apgar con una mediana de 7. El valor promedio para el calcio iónico fue de 1.10, para el calcio total de 8.7 mg/dL y para calcio calculado de 9.6; en cuanto la medición de QTc la media fue de 0.37 seg, mientras que para el QoTc de 0.19 seg. Veintiún pacientes presentaron hipocalcemia (calcio iónico menor de 1.10) y 32 pacientes con normocalcemia. De acuerdo a los resultados de la evaluación como prueba diagnóstica comparadas con el calcio iónico, se observó que el calcio total es la mejor prueba para el diagnóstico de hipocalcemia a pesar de tener una sensibilidad baja, pero con valor predictivo positivo mejor con respecto a QTc y QoTc, observándose en estas últimas buena utilidad para determinar a los neonatos sin hipocalcemia. De acuerdo al a curva COR para cada una de las pruebas se determinó que el mejor valor de corte para calcio calculado fue de 9.0 mg/dL, para calcio total de 8.2 mg/dL, para QTc de 0.40 seg y QoTc de 0.18 seg.

Conclusiones: el calcio iónico es el estándar de oro para el diagnóstico de hipocalcemia. Comparando las diferentes herramientas diagnósticas, el calcio total puede identificar al mayor número de neonatos con hipocalcemia, mientras que el QoTc es mejor para la detección de aquellos recién nacidos sin hipocalcemia.

ANTECEDENTES

El calcio es el mineral mas abundante del cuerpo y es uno de los principales constituyentes del hueso, aproximadamente el 97% se encuentra en el esqueleto. El calcio plasmático se distribuye en tres compartimentos: aproximadamente el 40% del calcio total se encuentra unido a proteínas (principalmente la albúmina); el 10% forma complejos con bicarbonato, citrato, fosfato, lactato y sulfato y el tercer compartimiento es el calcio libre o iónico, que es la forma activa y representa el 50% del calcio total. La fracción mas importante es la iónica pues es la forma que interviene en cada una de las funciones, manteniendo el potencial de membrana y regulando la permeabilidad y excitabilidad de las células.¹⁻³

En la homeostasis del calcio intervienen la hormona paratiroidea (PTH), que incrementa su nivel sérico, la calcitonina que lo disminuye y la 1,25 dihidroxivitamina D que lo eleva en forma tardía. El calcio continuamente entra al líquido extracelular proveniente del intestino y del hueso, pero la concentración de calcio en este líquido se mantiene relativamente constante por los efectos de los mecanismos hormonales interdependientes que regulan su entrada y salida.²⁻⁴

La absorción intestinal y la excreción renal de calcio también se encuentra regulada por la PTH y la 1,25 dihidroxivitamina D, siendo esta última la principal reguladora de la absorción intestinal; mientras que a nivel óseo estimula la resorción osteoclástica, ocasionando la movilización del calcio del esqueleto y a nivel renal incrementa la reabsorción tubular del calcio en el túbulo contorneado proximal y en el asa Henle. Por otro lado la PTH, la cual es secretada principalmente en respuesta a una disminución de

la concentración de calcio iónico en el espacio extracelular, promueve la resorción ósea y no tiene efecto directo en la absorción intestinal pero si indirectamente estimulando la 1,25 dihidroxivitamina D en riñón; también induce reabsorción tubular renal de calcio.^{2,5}

La calcitonina induce la reducción de la concentración de calcio en el plasma inhibiendo la resorción osteoclástica y a nivel renal disminuyendo la reabsorción tubular.^{2,5}

Existen algunos factores que pueden influir en la absorción intestinal de calcio, así los carbohidratos, especialmente lactosa y polímeros de glucosa, a nivel renal se incrementa la reabsorción en alcalosis metabólica y respiratoria, tiazidas y se disminuye su reabsorción con insulina, glucocorticoides, acidosis metabólica, furosemide, entre otros.²

En ocasiones puede existir una disminución de la fracción ionizada de calcio al formarse complejos con citrato, como en las transfusiones sanguíneas o con la administración de bicarbonato, sin que la concentración total de calcio descienda; un efecto similar se da con la infusión intravenosa de lípidos porque las concentraciones de ácidos grasos libres alteran la unión del calcio a las proteínas. La fototerapia también se ha descrito como causa probable de hipocalcemia en etapa neonatal.^{1,3,6-9}

Los pacientes que tiene una concentración de albúmina disminuida, muestran una cifra de calcio total baja y el calcio iónico puede ser normal.⁹ Existen además otros factores en aquellos neonatos gravemente enfermos que pueden predisponer a presentar hipocalcemia como sepsis y el uso de aminoglucósidos.^{9,10}

En niños mayores y adultos, al disminuir el calcio iónico, se produce un aumento en la neuroexcitación del sistema nervioso por incremento de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de sodio, lo cual se traduce clínicamente como contracciones musculares tetánicas, pues las fibras nerviosas periféricas se vuelven tan excitables que

empiezan a tener descargas espontáneas. En ocasiones y especialmente en los recién nacidos, se presenta como convulsiones por el aumento de la excitabilidad a nivel del sistema nervioso central.¹¹ En el miocardio el calcio interviene en el potencial de acción durante la repolarización a nivel de los canales lentos del calcio, que se traduce en el segmento QT del electrocardiograma (EKG).^{11,12}

Durante el embarazo la placenta transporta grandes cantidades de calcio con la finalidad de promover la mineralización ósea fetal, este transporte se incrementa de manera dramática en el último trimestre del embarazo, encontrándose la concentración sérica de calcio en sangre fetal por arriba de los niveles maternos. Esta hipercalcemia "fisiológica" se acompaña de una disminución de los niveles de PTH circulante y un nivel sérico elevado de calcitonina. Después del parto, el feto debe adaptarse a la privación súbita del aporte placentario de calcio y fosfatos, lo que disminuye los niveles de calcio fetal de 11 mg/dL a 8.5 mg/dL en recién nacidos a término y a 7 mg/dL en los de pretérmino,^{13,14} estos ajustes ocurren uno a dos días después del parto, mediante la participación hormonal, activando la resorción ósea y disminuyendo el índice de mineralización ósea.⁶

Con excepción de los recién nacidos, la concentración sérica normal de calcio total en niños y adultos varía entre 8.9 y 10.1 mg/dL,⁵ cifras inferiores se refieren habitualmente como hipocalcemia. Los valores normales de calcio iónico son difíciles de establecer pues dependerán del tipo de electrodo utilizado, pero se considera hipocalcemia cuando los valores de calcio iónico son menores a $1.1 \text{ mm/L} \pm 0.08 \text{ mm/L}$.¹⁵

Los pacientes en estado crítico, independientemente de la causa y edad, presentan hasta en un 49% hipocalcemia total y 18% ionizada.⁸ En hijos de madres multíparas y/o diabéticas, en niños de bajo peso al nacer o con sufrimiento fetal se presenta

hipocalcemia dentro de las primeras 72 h de vida, lo que se considera hipocalcemia neonatal precoz. La hipocalcemia neonatal tardía es la condición clínica que ocurre entre el quinto y el décimo día postnatal y se observa en neonatos de término y sanos, secundario a hipocalcemia materna, hipoparatiroidismo, etc.^{3,5,16,17} La hipocalcemia neonatal es un trastorno electrolítico frecuente en niños con hipoxia y en aquellos con edad gestacional menor de 38 semanas en éstos últimos su frecuencia puede alcanzar hasta el 45% siendo sintomática hasta en el 57% de los casos.⁴

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia en general son muy variadas, abarcando diferentes órganos o sistemas. A nivel de sistema nervioso se presenta tetania, signo de Chvostek y Trousseau, espasmos musculares, parestesias, convulsiones, irritabilidad. Desde el punto de vista respiratorio puede presentar apnea, broncoespasmo y espasmo laríngeo; en el sistema cardiovascular: arritmias, falla cardíaca, hipotensión. Puede ocurrir también ansiedad, demencia, depresión y psicosis.^{9,26} En la etapa neonatal se presenta principalmente espasmos musculares, convulsiones, irritabilidad, apnea, pobre ingesta, cianosis, clonus, vómito y distensión abdominal, por lo que esta sintomatología puede fácilmente confundirse con otras alteraciones tales como hipoglucemia, sepsis, meningitis, anoxia, y el uso de narcóticos; o bien puede ser asintomática.^{2,3,6,13,17}

El diagnóstico de hipocalcemia se basa en los antecedentes y en la exploración física. El estándar de oro son los exámenes de laboratorio y en especial, por ser el componente activo desde el punto de vista fisiológico, el calcio iónico. Para el calcio iónico, no existen valores de referencia, ya que esto depende directamente del tipo de electrodo que se utiliza, reportándose en hospitales pediátricos valores que van desde 1.10 a 1.40 mm/L,¹⁵ mientras que en estos mismos centros en niños en estado crítico, los valores

oscilan entre 0.85 a 1.53 mm/L;¹⁵ en neonatos sanos, de 1.05 hasta 1.35 mm/L se consideran los valores normales de calcio iónico.^{15,18}

Existen otros métodos auxiliares para identificar la hipocalcemia como el electrocardiograma con la medición del segmento QT en la derivación DII.; el valor corregido del QT se conoce como QTc, valores mayores de 0.44 segundos se consideran como hipocalcemia aun cuando se debe tomar en cuenta que el valor esta modificado por la frecuencia cardiaca.¹⁹ También se ha utilizado el QoTc, el cual elimina las dificultades inherentes a la localización precisa de la unión RT y se ha establecido que las mediciones mayores o iguales a 0.19 segundos para niños de término y las mayores o iguales a 0.20 segundos para los de pretérmino sugieren hipocalcemia.^{19,20}

En su inicio parecía ser de utilidad el intervalo QT y posteriormente QoTc de electrocardiograma para estimar la presencia de hipocalcemia; sin embargo, ha demostrado una pobre correlación dado que existen otros factores que afectan estas mediciones, como disfunción simpática o marcadas variaciones en los niveles de catecolaminas séricas.¹ Estudios en adultos han demostrado una buena correlación entre el calcio total y el QTc y aun mejor correlación con el intervalo QoTc;²¹ sin embargo, en niños prematuros se ha observado una falta de correlación entre el intervalo QTc y el calcio sérico, mientras que en recién nacidos de término se encontró una moderada correlación.¹⁹ Giacoia y col. no encontraron correlación entre el calcio total y ionizado con el QoTc en niños principalmente de pretérmino en estado crítico, con participación del sistema nervioso central, mientras que estas mismas mediciones de calcio total, calcio iónico y QoTc mostraron tener correlación significativa en niños de término y prematuros normales.¹²

El calcio total no parece ser un buen indicador de hipocalcemia, puesto que una disminución importante de las cifras de calcio total no necesariamente significarán reducción del calcio iónico para dar manifestaciones clínicas de hipocalcemia,^{1,13,22} por otro lado es posible que las cifras de calcio sérico no sean reales, como cuando existe disminución de la albúmina, en estas condiciones es posible establecer las cifras reales de calcio sérico al corregir con la siguiente fórmula el nivel sérico de calcio de acuerdo a la concentración sérica de albúmina:⁷

$$\text{Calcio corregido} = (\text{calcio sérico} + 0.8)(4.0 - \text{albúmina sérica})$$

Mc Lean y Hastings elaboraron un nomograma que correlaciona la concentración de albúmina y calcio total; sin embargo, se ha puesto de manifiesto en diferentes series su impredecibilidad.^{1,13}

Los diferentes estudios para establecer la correlación entre la hipocalcemia con niveles séricos de calcio iónico en comparación con los datos clínicos, de laboratorio y por electrocardiograma, hasta el momento no han podido demostrar la verdadera utilidad de cada prueba puesto, que las conclusiones han sido heterogéneas y en general de han realizado de forma independiente cada una de las mediciones, sin que se haya establecido la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada prueba en comparación con el calcio iónico y dado que el calcio iónico no está disponible en todos los centros que atienden recién nacidos es importante establecer el verdadero papel como prueba diagnóstica de cada examen para identificar al neonato con hipocalcemia y poder mejorar la calidad de atención de éstos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipocalcemia en la etapa neonatal es frecuentemente asintomática o se presenta concomitante a otros estados patológicos que pueden dominar el cuadro clínico. Su identificación es importante para dar manejo y evitar complicaciones, por lo que es necesario tener pruebas paraclínicas útiles. Las diferentes pruebas que se realizan para el diagnóstico de hipocalcemia neonatal tienen posibilidades de alteración en esta etapa de la vida y hasta el momento no se cuenta con elementos de juicio para determinar la utilidad de otras pruebas diferentes al calcio iónico para identificar al neonato con hipocalcemia, por lo que la pregunta por resolver es:

¿Cuál es la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos del calcio total, el calcio corregido, el intervalo Q_{tc} , el intervalo Q_{oTc} en comparación con el calcio iónico para el diagnóstico de hipocalcemia en la etapa neonatal?

JUSTIFICACION

La hipocalcemia en la etapa neonatal es un problema que frecuentemente se encuentra en los lugares donde se atienden recién nacidos. Hasta el momento el calcio iónico se considera el estándar de oro para establecer el diagnóstico de hipocalcemia, pero en la práctica diaria se utilizan otros métodos diagnósticos como las manifestaciones clínicas, los niveles de calcio sérico total y el EKG para la medición de los intervalos QTc y QoTc sin que se tenga evidencia de su verdadera utilidad ya que los estudios hasta el momento son contradictorios en sus resultados. El calcio iónico no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios, por lo que es necesario un estudio que evalúe las diferentes pruebas que habitualmente se realizan para identificar al paciente con hipocalcemia para conocer su verdadero valor diagnóstico en la hipocalcemia en la etapa neonatal.

HIPOTESIS

Las diversas pruebas utilizadas para el diagnóstico de hipocalcemia en neonatos críticamente enfermos tienen diferentes valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

OBJETIVOS

1. Determinar la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo del calcio total, calcio corregido, el intervalo QTc y el intervalo QoTc en comparación con el calcio iónico para el diagnóstico de hipocalcemia en la etapa neonatal.
2. Determinar el valor de corte ideal del calcio total, calcio corregido, el intervalo QTc y el intervalo QoTc para el diagnóstico de hipocalcemia en la etapa neonatal.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo entre noviembre de 1991 y noviembre de 1992 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el HGZ No.47, previa autorización por el Comité de Investigación del Hospital de Pediatría. El primero es un centro de referencia de hospitales generales de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social, del área sur del Distrito Federal y de los estados de Morelos, Guerrero, Chiapas y Querétaro; el segundo recibe hijos de madres atendidas en el servicio de gineco-obstetricia de esa Unidad.

Se incluyeron a todos los pacientes menores de 28 días de vida que ingresaron a esos servicios independientemente del motivo de ingreso, edad gestacional y edad postnatal.

No se incluyeron a los neonatos que hubieran recibido previamente tratamiento con calcio; se excluyeron aquellos que tenían algún tipo de cardiopatía o a los que no se les realizó perfil bioquímico completo o la toma de EKG.

Se identificaron los antecedentes maternos y del recién nacido. Se tomaron muestras de sangre para la determinación del calcio iónico, calcio sérico total y albúmina sérica. Se tomó trazo electrocardiográfico en la derivación DII.

La cifra considerada como normal para el calcio iónico se definió después de haber realizado la toma de muestras sanguíneas de 20 adultos aparentemente sanos. La mediana para el calcio iónico fue de 1.20 mmol/L. por lo cual se tomó como valor de referencia 1.10 mmol/L abarcando así a la mayoría de pacientes con hipocalcemia.

Se definió la cifra de albúmina sérica normal como de 4.0 mg/dL.⁷

El nivel mínimo normal de calcio sérico se consideró de 8 mg/dL para los neonatos de término y de 7 mg/dL para los de pretérmino.¹³

El QTc se identificó como el intervalo comprendido desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T dividido entre la raíz cuadrada de R-R. Se tomó como valor normal las cifras menores de 0.44 seg.²³

El intervalo QoTc se obtuvo con la medición del trazo desde el inicio de la onda Q al inicio de la onda T, dividido entre la raíz cuadrada de R-R; el valor normal fue aquel mayor de 0.19 seg. para los recién nacidos de término y mayor de 0.21 seg. para los de pretérmino.¹⁹

El valor de calcio corregido o calculado, se obtuvo mediante la siguiente fórmula:⁷

$$\text{Calcio corregido} = (\text{calcio sérico} + 0.8) (4.0 - \text{albúmina sérica})$$

Se utilizaron 0.9 mL de suero, obtenidos por punción venosa para la determinación de las diferentes pruebas bioquímicas. La muestra sanguínea para el calcio ionizado se almacenó en tubos capilares con heparinato de litio, que evitaron las variaciones del pH sanguíneo y del calcio, manteniendo condiciones anaeróbicas. Se almacenaron en refrigeración hasta su procesamiento para evitar modificaciones en el resultado. La medición se realizó por medio de una membrana específica que une las moléculas de calcio en forma reversible creando una carga eléctrica cuantificable dependiendo de la cantidad del ion; fue realizada con el aparato IL 1400 BG Electrolyte Analyser (Operator Manual p/n 8960-01).

Las determinaciones de calcio total y albúmina se realizaron en tubo con separador de silicón, analizándose los datos en el equipo automatizado Ciba Corning Express 550.

Todos los datos se registraron en un hoja de recolección de datos específicamente diseñada para el estudio.

Cada una de las mediciones se hicieron en forma independiente, quienes las realizaron desconocían los resultados de cada uno de las diferentes pruebas o del estado clínico del paciente.

Análisis estadístico: Para cada una de las variables se realizó análisis descriptivo con medidas de frecuencia central o de dispersión. Tomando en cuenta el calcio iónico como estándar de oro, se determinó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de acuerdo a la fórmula de Bayes. Se realizaron curvas operantes del receptor (COR) para identificar el mejor valor de corte para cada una de las pruebas.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 recién nacidos que cumplieron los criterios de selección; se excluyeron 17 porque no se completó el perfil bioquímico o la toma de EKG. De los 53 pacientes restantes, el intervalo de edad gestacional fue de 28 a 42 semanas, 36 (67%) fueron neonatos de término y 18 (33%) de pretérmino, la edad postnatal varió de 1 a 28 días con una mediana de 6.4 días; el peso al ingreso en promedio fue 2.549 ± 704.8 g; el Apgar a los 5 minutos varió 0 a 9, con una mediana de 7. El valor promedio del calcio sérico total fue de 8.7 g/L (DE 1.6), del calcio iónico de 1.10 (DE 0.26), el del calcio calculado de 9.6 (DE 1.6); en cuanto al QTc la medición media fue de 0.37 ± 0.5 mientras que para el QoTc de 0.19 ± 0.5 . El 81.5% de los pacientes no se encontraban en condiciones de evaluación clínica y solo 10 recién nacidos manifestó algún dato clínico sugestivo de hipocalcemia; sin embargo, únicamente 5 de ellos tenían cifras compatibles con hipocalcemia. Las manifestaciones registradas fueron tetania en 1 caso, apnea en 4 más y el resto no identificadas, sin que se correlacionara en su totalidad las manifestaciones clínicas con el diagnóstico, el cuál se baso en perfil bioquímico y de electrocardiograma.

Los pacientes que se consideraron con hipocalcemia fueron los que tuvieron un valor de calcio iónico menor de 1.10 mm/L; de esta manera, 21 tuvieron hipocalcemia y 32 se consideraron con normocalcemia, considerándose en este estudio una prevalencia de hipocalcemia del 40%. Las características de los neonatos con y sin hipocalcemia se describen en el Cuadro 1; se observa que tanto la edad gestacional, la postnatal, el Apgar, el peso y talla al nacimiento fueron similares al momento de la evaluación. Aún

cuando los niños con hipocalcemia parecen con menor edad postnatal, la diferencia no fue significativa. En los pacientes con hipocalcemia los valores del calcio total y calcio calculado fueron estadísticamente superiores a los de pacientes sin hipocalcemia; para el QTc y el QoTc los valores promedio no fueron diferentes entre uno y otro grupo.

Cuadro 1. Características de los recién nacidos con y sin hipocalcemia.

Variable	Con hipocalcemia (n=21)			Sin hipocalcemia (n = 32)			p
	promedio	DE	intervalo	promedio	DE	intervalo	
Edad postnatal (días)	3.7	4.4	1 - 16	8.2	8.0	1 - 28	0.052
Edad gestacional (semanas)	38.2	3.0	30 - 42	37.1	3.2	29 - 41	0.12
Apgar (5 min.)	6.4	2.6	6-9	6.1	3.2	6-9	0.42
Peso (g)	2817	613.3	1200-3650	2474	696	1150-3725	0.06
Talla (cm)	49.4	2.4	34 - 53	46.2	5.1	46 - 53	0.07
Calcio total (mg/dL)	7.9	1.3	5.8-11.1	9.3	1.6	6.1-15.5	0.003
QoTc (seg.)	20.8	5.1	12 - 33	18.8	6.6	11 - 43	0.24
QTc	39.4	5.5	24 - 48	36.5	5.6	24 - 46	0.07
Albúmina (g/L)	3.6	0.4	2.2 - 4.7	3.6	0.4	2.4 - 4.3	0.34
Calcio calculado	8.8	1.2	6.5-11.4	10.1	1.7	6.5-15.4	0.008

Al comparar las diferentes pruebas con el calcio iónico se demostró correlación positiva con el calcio calculado y con el calcio total, pero tanto para el QTc y el QoTc, no hubo correlación (Figuras 1-4).

De acuerdo a los valores considerados como normales de las diferentes pruebas diagnósticas, al contrastarlos con el calcio iónico de acuerdo a su sensibilidad, especificidad y valores predictivos (Cuadro 2), se observó que el calcio total mostró ser la mejor prueba para el diagnóstico de hipocalcemia en etapa neonatal en vista de que a pesar de tener una sensibilidad un poco menor que el calcio calculado, el valor predictivo positivo fue mejor. Con respecto a los valores de QTc y QoTc se observó que no son útiles por su baja sensibilidad, pero tienen mejor especificidad.

Cuadro 2 Evaluación de las diferentes pruebas diagnósticas para el diagnóstico de hipocalcemia en etapa neonatal, en comparación con el calcio iónico, de acuerdo a los valores de referencias considerados normales.

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Exactitud
Calcio total (< 8mg/dL)	47%	87%	71%	72%	72%
Calcio calculado	55%	75%	57%	73%	75%
QoTc (> 0.21 seg.)	47%	81%	62%	70%	67%
QTc (> 0.44 seg.)	19%	87%	50%	62%	60%

Se realizaron curvas COR (Figuras 4-8), comparando el calcio iónico y los valores obtenidos de los pacientes, para cada una de las pruebas diagnósticas determinando que el mejor valor de corte para el diagnóstico de hipocalcemia para el calcio calculado fue de 9.0mg/dL, para QTc de 0.40 seg., para QoTc de 0.18 seg. y para calcio total de 8.2 mg/dL; observándose con estos valores que la sensibilidad fue muy similar entre las cuatro pruebas, con valores superiores para el calcio calculado y calcio total. Para la identificación de los pacientes sin hipocalcemia las cuatro pruebas fueron útiles, mostrando el mejor resultado con el QoTc. El valor predictivo positivo de las cuatro pruebas osciló entre 52%-65% encontrándose, nuevamente, el mejor valor para el calcio total; los valores predictivos negativos variaron entre 57 y 76%, siendo para el calcio total y el calculado donde se encontraron los valores más altos (Cuadro 3).

Cuadro 3. Evaluación de las diferentes pruebas diagnósticas para el diagnóstico de hipocalcemia en etapa neonatal, en comparación con el calcio iónico, de acuerdo al valor de corte de las curvas COR.

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Exactitud
Calcio total ($< 8.2 \text{ mg/dL}$)	61%	78%	65%	76%	72%
Calcio calculado ($< 9.3 \text{ mg/dL}$)	55%	75%	57%	73%	75%
QoTc ($> 0.18 \text{ seg}$)	47%	81%	62%	70%	67%
QTc ($> 0.40 \text{ seg}$)	42%	75%	52%	66%	66%

DISCUSION

Aunque el 97% del calcio en el cuerpo se localiza en el esqueleto, los cambios en las concentraciones de calcio circulante afectan muchos tipos de células, especialmente a nivel de sistema nervioso central y periférico, músculo estriado, cardíaco y liso. La disminución de los niveles séricos del calcio conlleva a manifestaciones de diversos grados tales como temblor fino, arritmias, convulsiones y tetania, teniendo una participación directa sobre la morbimortalidad, especialmente en los pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos.^{1,5}

La hipocalcemia en etapa neonatal es un trastorno electrolítico frecuente cuya etiología generalmente es multifactorial y existe gran dificultad para establecer su diagnóstico.¹³ Hasta el momento se considera que la fracción ionizada del calcio es la forma fisiológicamente activa, participa en diferentes funciones a nivel cardiovascular, sistema nervioso central y muscular. Por esta razón, el calcio iónico se ha considerado el estándar de oro para el diagnóstico de la hipocalcemia, pero dado que no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios, se han utilizado otros métodos auxiliares de diagnóstico tales como calcio total, calcio corregido en base a la cifra de albúmina y su correlación con el complejo QTc y QoTc del electrocardiograma. Debido a que los reportes de sus resultados son muy diferentes^{7,11,13} y ninguna de estas pruebas había sido validada en forma independiente y no en conjunto, nos motivó a realizar el presente estudio, y considerándose a futuro analizar dos o más pruebas de manera conjunta para tratar de identificar un grupo mayor de pacientes con hipocalcemia.

En los resultados obtenidos, llama la atención la edad postnatal menor a los 3 días en aquellos pacientes con hipocalcemia neonatal, ya que de acuerdo a los mecanismos homeostáticos, se espera un descenso en los niveles de calcio alcanzando concentraciones fisiológicas entre 1-3 días después del parto, principalmente en aquellos recién nacido a término y sanos;^{5,24} sin embargo, existen otros factores a considerar como en los recién nacidos con enfermedades graves, sepsis, insuficiencia respiratoria grave, etc., que condicionan se modifique la fisiología del calcio y por lo tanto su concentración,⁶ dificultando el diagnóstico de hipocalcemia en función de las cifras preestablecidas en esta etapa de la vida. Los valores obtenidos en esta muestra de pacientes, por el hecho de ser niños que se encuentran en estado crítico, nos hacen pensar que la hipocalcemia es real y no fisiológica por las distintas condiciones que favorecen la disminución de calcio. En la misma situación se encuentra el hecho de que generalmente se reporta hipocalcemia entre los recién nacidos de pretérmino y con bajo peso al nacimiento,^{4,6,11,17} en la presente muestra los niños con hipocalcemia fueron en su mayoría de término y con peso mayor que en el grupo sin hipocalcemia. Así mismo se realizó el análisis en un inicio estratificando a los recién nacidos por edad gestacional, dividiéndolos en dos grupos (pretérmino y término), sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que se decidió tomar como un solo grupo. Otros métodos analizados como pruebas diagnósticas en hipocalcemia neonatal son el calcio total cuyas cifras de referencias para el diagnóstico son de menor o igual a 8 mg/dL para los recién nacidos de término y de 7 mg/dL para los de pretérmino; sin embargo, esta medición involucra los tres compartimentos del calcio (unión a proteínas, complejos y fracción ionizada), sin tomar en cuenta únicamente la fracción

fisiológicamente activa; en función de esto, se han realizado diversos estudios tratando de correlacionar al calcio iónico con el calcio total pero hasta al momento esto no se ha demostrado, sobretodo en los recién nacidos en estado crítico; la explicación a éste hecho es la posible disociación entre calcio total y la fracción ionizada.^{8,25} Aquí también es importante mencionar ciertos factores que pueden alterar la interpretación del calcio total, como los ácidos grasos libres, bilirrubinas, heparina, o la formación de complejos de citrato o bicarbonato.⁷ A pesar de los anterior, pudimos comprobar que, de acuerdo a los valores predictivos, el calcio total es de utilidad en alrededor del 70% de los casos para la identificación de recién nacidos con y sin hipocalcemia con valores inferiores a 8.0-8.2 mg/dL de calcio total.

En relación con el calcio calculado, de acuerdo al nomograma de Mc Lean Hastings, que es el calcio corregido a la cifra de proteínas y al nomograma de Moore que lo corrige en base a la albúmina,^{6,7,19} se ha manifestado en diversas series la imprecisión que ambos nomogramas tienen^{13,17,25} pero, a diferencia de éstas, este estudio muestra una buena correlación en ambos grupos tomando en cuenta valores de 8.8 ± 1.2 en niños con hipocalcemia y de 10.1 ± 1.7 para aquellos con calcio normal, aunque la sensibilidad es de tan sólo 55% y la especificidad del 75%. Para estos resultados, quizá contribuyan algunos de los factores ya conocidos que intervienen en la fijación del calcio y proteínas, como son los ácidos grasos libres o la infusión de lípidos.^{1,7}

Se han tratado de establecer la relación entre la despolarización ventricular y el calcio ionizado, utilizando el intervalo QT del EKG corregido para la frecuencia cardíaca y QoTc, mostrando discrepancias. En la mayoría de los reportes con poca o nula correlación para predecir hipocalcemia en neonatos y adultos.^{1,13} Esta situación, la corroboramos observando poca correlación para ambas pruebas, pero principalmente

para el QTc. Esta falta de correlación se puede ver influenciada por factores tales como actividad adrenérgica, provisión de oxígeno y energía, sepsis, anestesia; todas las cuales pueden modificar la función cardíaca^{1,3,13} e interferir con el trazo electrocardiográfico. Otros estudios muestran adecuada correlación entre el intervalo QTc y QoTc principalmente este último pero en recién nacidos sanos o levemente enfermos.^{12,19,20} Con los resultados del presente estudio estas afirmaciones parecen tener sentido, puesto que se observa que si bien los trazos electrocardiográficos no parecen ser los instrumentos óptimos para identificar al paciente con hipocalcemia, sí lo son para aquellos neonatos que tienen valores normales de calcio, como se muestra en los resultados de la especificidad y valores predictivos negativos, tanto para los valores considerados normales como para los obtenidos con las curvas ROC (Cuadro 2 y 3).

Se describen en la literatura los factores que con mayor frecuencia contribuyen a hipocalcemia en aquellos pacientes en estado crítico tales como transfusión, sepsis, alcalosis respiratoria, cirugía hipomagnesemia, aminoglucósidos, furosemide, fenobarbital, difenilhidantoína, fosfatos;^{8,9} estos factores, no se tomaron en cuenta en nuestro estudio y bien podrían haber modificado los resultados, ya que la mayoría de nuestros pacientes se encontraban en estado crítico.

Por último haremos mención que habitualmente se describe que los pacientes en estado crítico tienen hipocalcemia total y calculada hasta en el 60-70% de los casos,⁹ los pacientes graves de esta serie mostraron sólo en el 10% hipocalcemia (con base en el calcio iónico), esta discordancia de resultados puede ser atribuida a la falta de estandarización del término de hipocalcemia en las diferentes series, por lo que será importante en lo futuro de acuerdo a nuestros resultados y a los de otros estudios, conocer la verdadera frecuencia de este evento.

CONCLUSIONES

1. El calcio total es el método más confiable, después del calcio iónico, para el diagnóstico de hipocalcemia en etapa neonatal.
2. El QTc y el QoTc no son útiles para el diagnóstico de hipocalcemia en la etapa neonatal, en cambio pueden servir para la identificación de aquellos que no cursan con hipocalcemia.

BIBLIOGRAFIA

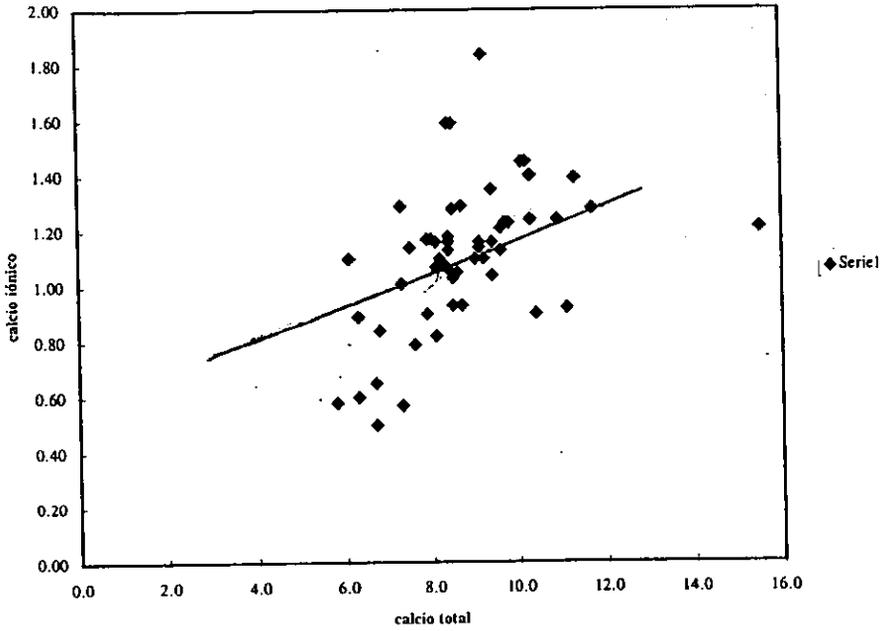
1. Lynch R E. Calcio ionizado: persepectiva pediátrica. Clin Ped Nort Am 1990;2:389-407.
2. Halbert KE, Tsang RC. Neonatal calcium, phosphorus and magnesium homeostasis . En :Polin RA , Fox WW. Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia WB Saunders Company 1992:1745-1760.
3. Koo WW, Tsang RC. Calcium and magnesium homeostasis. En: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG. Neonatology pathophysiology and management of the newborn. 4a. edición. Philadelphia JB Lippincott company 1994:585-604.
4. Jasso GL. Neonatología Práctica. 4a. edición Mexico, D.F. Editorial Manual Moderno S A de C V. 1995: 192-194, 161-164.
5. Gertner JM. Trastornos de la homeostasia del calcio. Clin Ped Nort Am 1990;6:1501-1525.
6. Minouni F, Tsang R. Pathophysiology of neonatal hypocalcemia. En Polin RA, Fox WW. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia. WB Saunders Company 1992:1761-767.
7. Endres D, Rude R. Mineral and bone metabolism. En: Clinical Chemistry. 2o edición. Philadelphia. WB Saunders Company 1994:1887-1949.
8. Khilnani P. Electrolyte abnormalities in critically ill children. Crit Care Med 1992;20:241-250.
9. Zaloga GP, Chernow B. Hypocalcemia in critical illness. JAMA 1986;256:1924-1929.
10. Cárdenas RN, Chernow B, Stoiko M, et al. Hypocalcemia in critically ill children. J Pediatr 1989; 114:946-951.
11. Blanco LA, Dorantes LM, Madrazo BL. Hipocalcemia neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex 1988;45:472-474.
12. Giacoia GP, Wagner HR. QoTc interval and blood calcium levels in newborn infants. Pediatrics 1978;61:877-882. ???
13. Masud-Yunes JL, Velez MV, Velázquez QN. Problemas de diagnóstico en hipocalcemia neonatal. Bol Hosp Infant Mex 1989;46:185-190.

14. Mughal LM, Tsang CR. Calcium, phosphorus and magnesium across the placenta. En: Polin RA, Fox WW. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia. WB Saunders Company 1992: 1735-37.
15. Kost GJ. The significance of ionized calcium in cardiac and critical care. Arch Pathol Lab Med 1993;117:890-895.
16. Salle BL, Delvin E, Glorieux F, David L. Human neonatal hypocalcemia. Biol Neonate 1990;58:22-31.
17. Frenk S, Jasso L. Tetania y raquitismo en el periodo neonatal. Bol Hosp Infant Mex 1985;42: 639-645.
18. Loughhead J, Mimouni F, Tsang R. Serum ionized calcium Concentrations in normal neonates. Am J Dis Child 1988;142:516-518.
19. Colleti RB, Pan MW, Smith EWP, Genel M. Detection of hypocalcemia in susceptible neonates. N Engl J Med 1974;290:931-935.
20. Bronsky D, Dubin A, Kushner D, Waldstein S. Calcium and the electrocardiogram. Am J Cardiol 1961;7:841-843.
21. Rumancik WM, Delinger JK, Nahrwold ML, Falk RB. The QT interval and serum ionized calcium. JAMA 1978;240:366-368.
22. Sorell M, Rosen J. Ionized calcium: Serum levels during symptomatic hypocalcemia. J Pediatr 1975;87:67-70.
23. Dhillon R. Interpreting paediatric ECG's. Curr Paediatrics 1996;6:162-167.
24. Toffaletti J, Pamela J. Electrolytes. En: Bishop ML, Duvén-Engelmick JL, Fody EP. Clinical chemistry principles, procedures and correlations. 2a. edición. Philadelphia JB Lippincott Company 1992:283-297.
25. Venkataraman PS, Wilson DA, Sheldon RE, et al. Effect of hypocalcemia on cardiac function in very-low-birth-weight preterm neonates: Studies of blood ionized calcium, echocardiography and cardiac effect of intravenous calcium therapy. Pediatrics 1985;76:543-549.
26. Dorantes AL. Hipocalcemia e hipercalcemia. En: Velázquez JL. Alteraciones hidroelectrolíticas en pediatría. México, D.F. Ediciones Médicas Hospital Infantil de México Federico Gómez 1991:101-107.

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 1

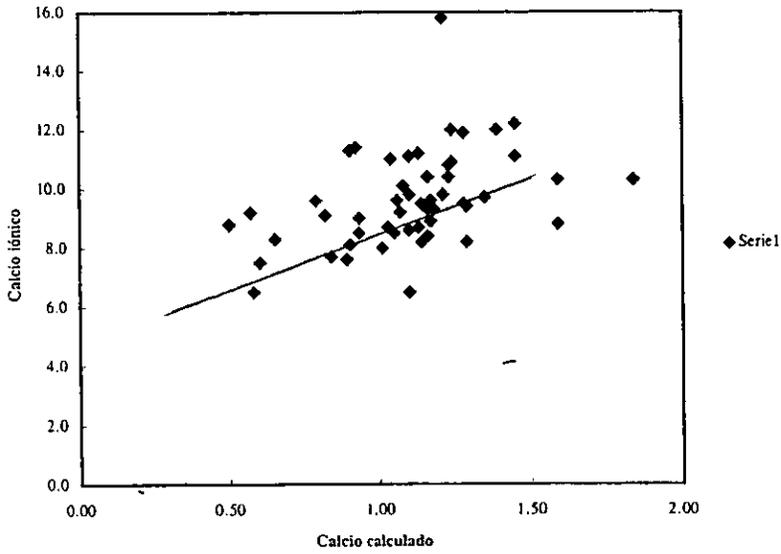
Correlación calcio iónico y calcio total



$r = 0.48$
IC 95% 0.25-0.66

Figura 2

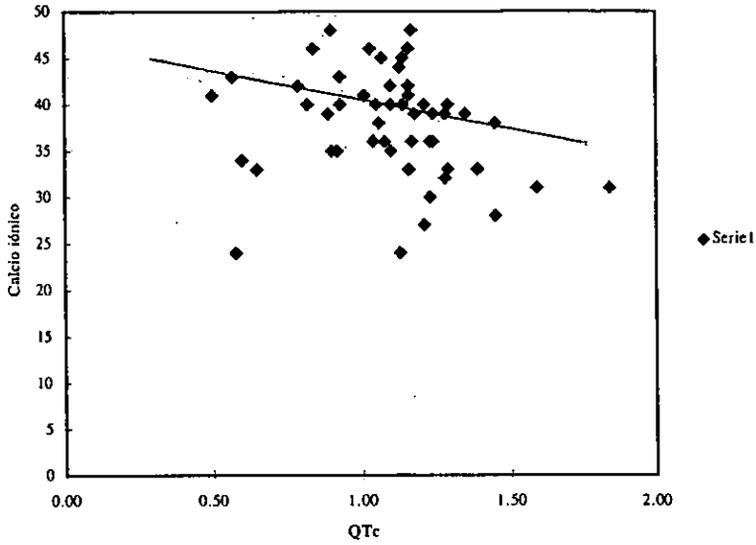
Correlación iónico y calcio calculado



$r = 0.045$
IC 95% 0.17-0.62

Figura 3

Correlación calcio iónico y QTc

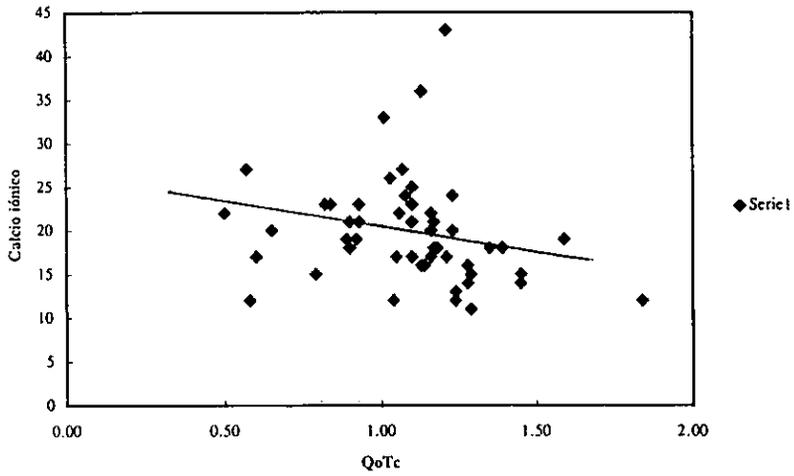


$r = -0.25$

IC 95% $-0.49 - 0.02$

Figura 4

Correlación calcio iónico y QoTc



$r = -0.21$
IC 95% $-0.45 - 0.07$

Figura 5

Curva COR para los valores de Calcio total
comparado con calcio iónico

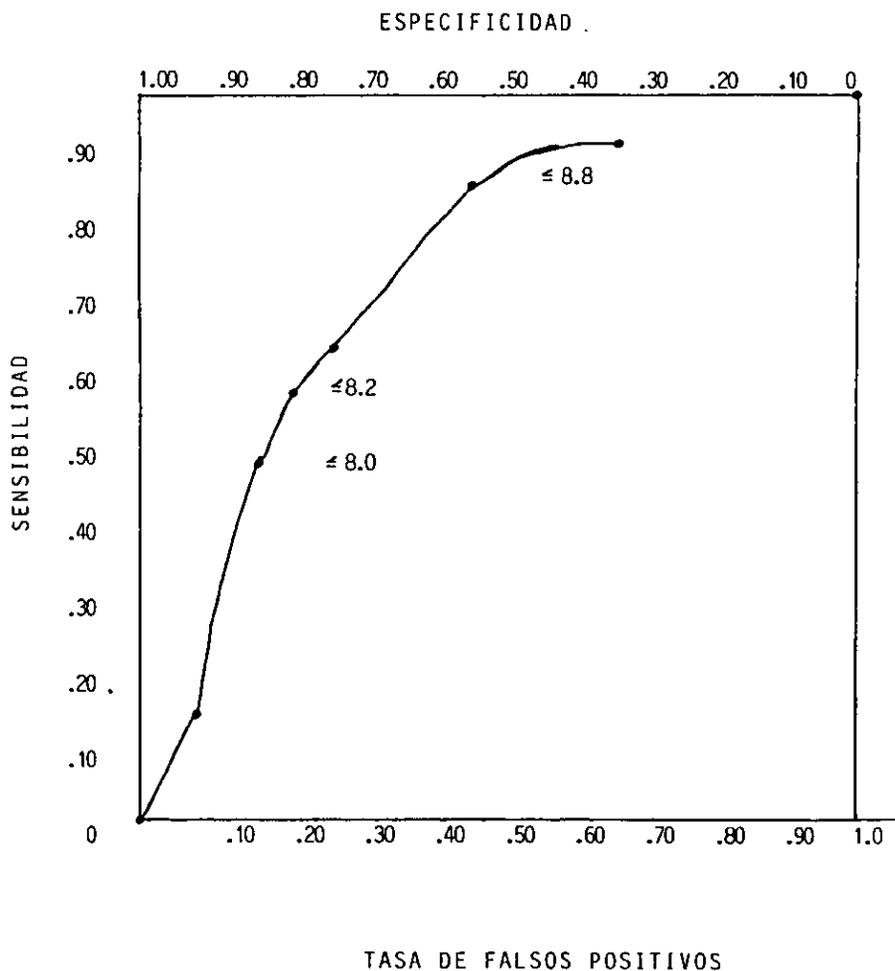


Figura 6

Curva COR para los valores de Calcio calculado
comparado con calcio iónico

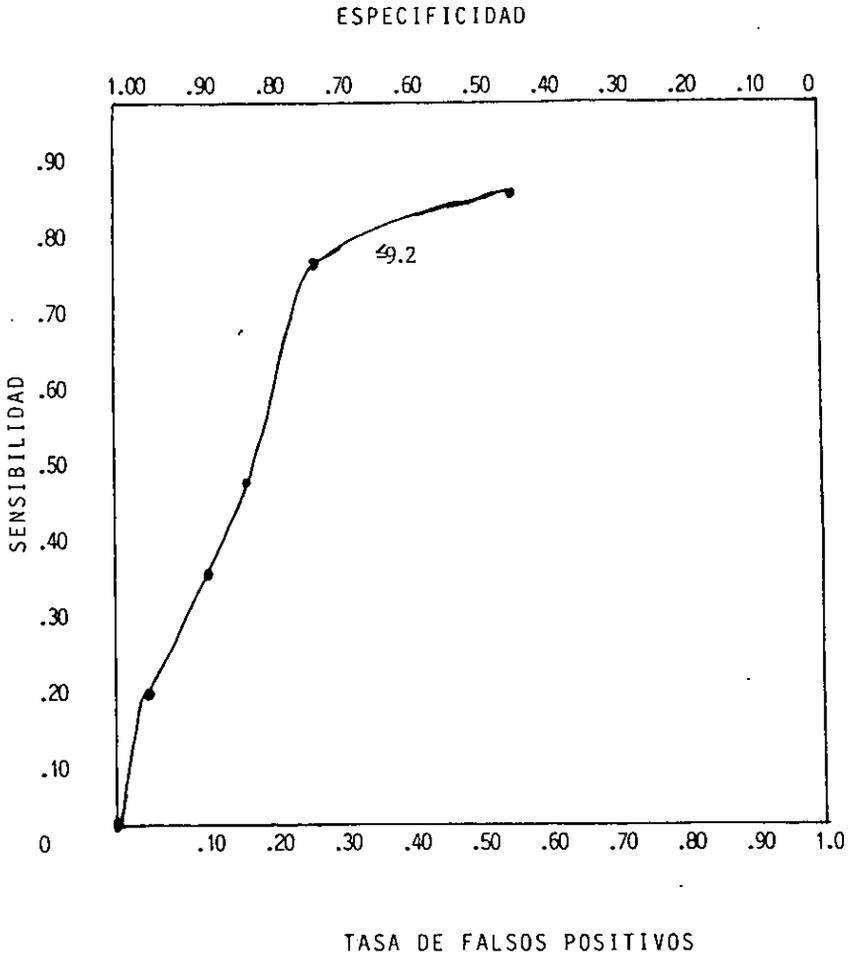


Figura 7

Curva COR para los valores de QTc comparado con calcio iónico

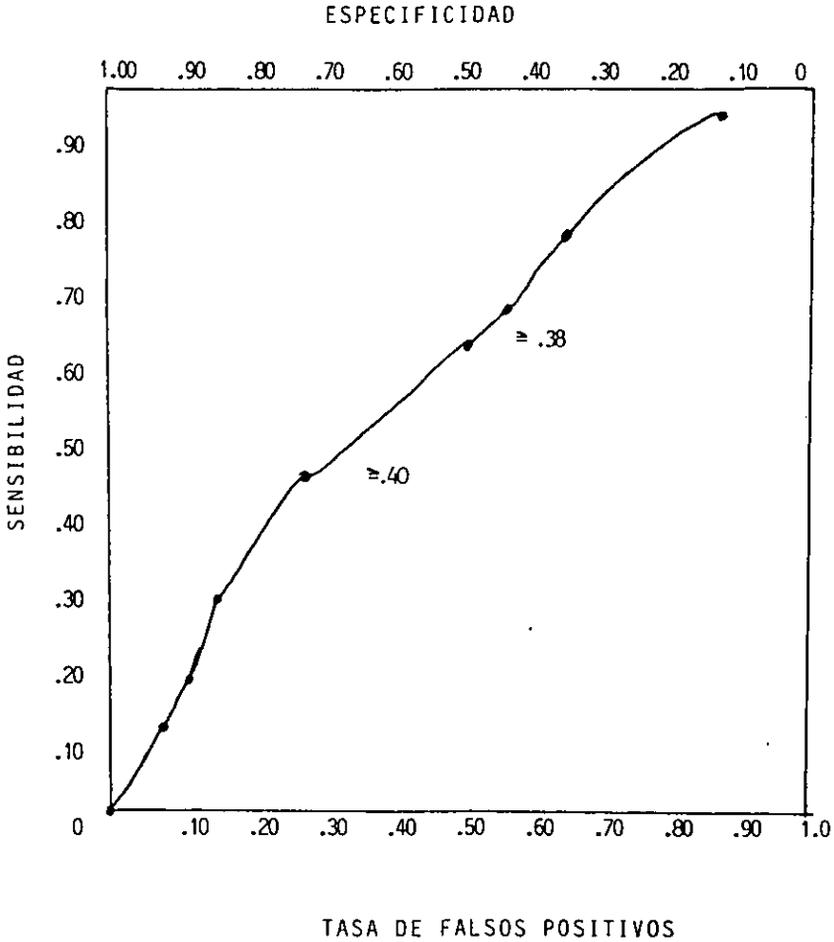


Figura 8

Curva COR para los valores de QoTc comparado con calcio iónico

