



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA CRÍTICA

**NIVELES DE CALCIO IÓNICO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES  
CON CHOQUE SÉPTICO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA

PRESENTADO POR  
EVA PAULINA RODRÍGUEZ FIGUEROA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA CRÍTICA

DIRECTOR DE TESIS  
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

Cd. Mx. 2022



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.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**NIVELES DE CALCIO IÓNICO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES  
CON CHOQUE SÉPTICO**

AUTOR: EVA PAULINA RODRÍGUEZ FIGUEROA

Vo.Bo.

DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA CRÍTICA DE LA SECRETARÍA DE  
SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Vo.Bo.

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO

DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO



SECRETARÍA DE SALUD DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,  
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**NIVELES DE CALCIO IÓNICO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES  
CON CHOQUE SÉPTICO**

---

DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

**DIRECTOR DE TESIS**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA CRÍTICA DE LA SECRETARÍA DE  
SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

# ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	3
I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO .....	4
2.1 Sepsis y choque séptico.....	4
2.2 Fisiopatología.....	4
2.3 Mecanismos moleculares .....	5
2.4. Citocinas .....	6
2.5. Calcio .....	7
2.6. Factores de la concentración sérica del calcio.....	8
2.7. Hipocalcemia.....	8
2.7.1. Manifestaciones clínicas .....	8
2.7.2. Diagnóstico.....	9
2.8. Antecedentes de calcio y choque séptico.....	9
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
V. JUSTIFICACIÓN .....	13
VI. HIPÓTESIS .....	15
6.1. Hipótesis alterna (H1).....	15
6.2. Hipótesis nula (H0).....	15
VII. OBJETIVOS .....	16
7.1. General .....	16
7.2. Específicos.....	16
VIII. METODOLOGÍA.....	17
IX. ASPECTOS ÉTICOS .....	20
X. RESULTADOS.....	21
XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	26
XII. DISCUSIÓN .....	29
XIII. CONCLUSIONES.....	31
XIV. PROPUESTAS .....	32
XV. BIBLIOGRAFÍA.....	33

## **Índice de tablas**

Tabla 1. Edad de pacientes en estudio.....	21
Tabla 2. Estancia hospitalaria en UCI.....	25
Tabla 3. Grupo etario, sexo, comorbilidades, foco infeccioso, complicaciones y estancia hospitalaria respecto a la mortalidad.....	26
Tabla 4. Niveles de calcio iónico al ingreso y después de 24 horas respecto a la mortalidad.....	27
Tabla 5. Niveles de calcio iónico al ingreso respecto a los niveles después de 24 horas.....	27
Tabla 6. Área Bajo la Curva (ABC) de calcio iónico al ingreso y después de 24 horas..	27

## **Índice de gráficas**

Gráfica 1. Número de pacientes respecto al sexo.....	21
Gráfica 2. Número de pacientes con comorbilidades.....	22
Gráfica 3. Número de pacientes respecto al foco infeccioso de partida.....	23
Gráfica 4. Número de pacientes respecto al nivel de calcio iónico al momento del ingreso y después de las 24 horas.....	24
Gráfica 5. Estancia hospitalaria de pacientes en estudio.....	25
Gráfica 6. Curva ROC de calcio iónico al ingreso y 24 horas después.....	28

## **Anexos**

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.....	36
---------------------------------------------------	----

## RESUMEN

**Introducción:** Los procesos infecciosos son de las principales causas de atención en los servicios médicos, la sepsis incrementa el riesgo de mortalidad en 10-40% en la cual, factores como comorbilidades y tratamiento oportuno son determinantes. El choque séptico al ser el subconjunto de sepsis incrementa la probabilidad de mortalidad a un 40% debido a complicaciones a nivel de la circulación y/o metabolismo celular. El estudio de marcadores de mortalidad en pacientes con choque séptico como el calcio iónico brindan la oportunidad de mejora en los indicadores de calidad en la atención y en especial dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Objetivo general:** Demostrar que las alteraciones en los niveles de la concentración del calcio iónico se asocian con la mortalidad en pacientes con choque séptico del Hospital General La Villa durante el periodo enero-junio 2022.

**Hipótesis:** Los niveles de calcio iónico no se asocian como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal. El universo del estudio fueron los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General La Villa de la Ciudad de México. El periodo de estudio comprendió del 1 de enero al 30 de junio de 2022. Durante la investigación se identificaron y seleccionaron a pacientes con ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos que cumplieron con los criterios de selección. Se recolectó información referente a los niveles de calcio iónico a su ingreso y 24 horas posterior al valor inicial. Por otro lado, también se tomó en cuenta el sexo, edad, comorbilidades, días de estancia, complicaciones y motivo de egreso. Una vez concluida la recolección de datos, se concentraron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel para posteriormente ser analizados a través del software estadístico SPSS Ver. 25.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 51 pacientes. La edad promedio fue de  $49.33 \pm 14.30$  años. El grupo etario de 40-49 años ( $44.63 \pm 2.42$  años) representó 31.4% (n=16). Los hombres representaron 62.7% (n=32). El 47.1% (n=24) presentó comorbilidades. El foco infeccioso más frecuente fue con partida abdominal (58.8%; n=30). El valor promedio de calcio iónico registrado al momento del ingreso fue de  $0.75 \pm 0.25$  mmol/L, y el 54.9% (n=28)  $\leq 0.78$  mmol/L. Después de 24 horas el valor fue de  $0.84 \pm 0.17$  mmol/L. Distribuyéndose en 37.3% (n=19)  $\leq 0.78$  mmol/L, 58.8% (n=30) entre 0.79-1.1 mmol/L y 3.9% (n=2) entre 1.2-1.3 mmol/L. Los niveles de calcio iónico al ingreso (p=0.002) y después de 24 horas (p=0.001) se asociaron significativamente con la mortalidad. Los valores  $\leq 0.78$  mmol/L presentaron mayor asociación con mortalidad. El valor de calcio iónico al ingreso registró mejor desempeño predictivo de mortalidad (ABC=0.184) respecto a los valores después de 24 horas (ABC=0.109), sin embargo, ambos indicadores mostraron baja sensibilidad y especificidad.

**Conclusión:** El nivel de calcio iónico se asocia significativamente como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico ingresados a la UCI.

**Palabras clave:** calcio iónico; morbilidad; mortalidad; sepsis; unidad de cuidados intensivos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Infectious processes are one of the main causes of care in medical services, sepsis increases the risk of mortality by 10-40% in which factors such as comorbidities and timely treatment are determining factors. Septic shock, being the subset of sepsis, increases the probability of mortality to 40% due to complications at the level of circulation and/or cellular metabolism. The study of markers of mortality in patients with septic shock, such as ionized calcium, offer the opportunity to improve indicators of quality of care, especially within the Intensive Care Unit.

**General objective:** To demonstrate that alterations in the levels of ionic calcium concentration are associated with mortality in patients with septic shock at Hospital General La Villa during the period January-June 2022.

**Hypothesis:** Ionic calcium levels are not associated as a marker of mortality in patients with septic shock.

**Material and methods:** Observational, descriptive, prospective and longitudinal study; considering the patients of the Hospital General La Villa in Mexico City. The study period was from January 1 to June 30, 2022. During the investigation, patients admitted to the Intensive Care Unit who met the selection criteria were identified and selected. Collecting referential information; ionic calcium levels at admission and 24 hours after the initial value, sex, age, comorbidities, days of stay, complications and reason for discharge from the Intensive Care Unit. Once the data collection was completed, they were concentrated in a Microsoft Excel spreadsheet to later be analyzed through the statistical software SPSS Ver. 25.

**Results:** A total of 51 patients were evaluated. The average age was  $49.33 \pm 14.30$  years. The age group of 40-49 years ( $44.63 \pm 2.42$  years) represented 31.4% (n=16). Men represented 62.7% (n=32). 47.1% (n=24) presented comorbidities. The most frequent source of infection was abdominal (58.8%; n=30). The average value of ionized calcium recorded at the time of admission was  $0.75 \pm 0.25$  mmol/L. Being 54.9% (n=28)  $\leq 0.78$  mmol/L. After 24 hours the value was  $0.84 \pm 0.17$  mmol/L. Distributed in 37.3% (n=19)  $\leq 0.78$  mmol/L, 58.8% (n=30) between 0.79-1.1 mmol/L and 3.9% (n=2) between 1.2-1.3 mmol/L. Ionic calcium levels at admission ( $p=0.002$ ) and after 24 hours ( $p=0.001$ ) were significantly associated with mortality. Being the values  $\leq 0.78$  mmol/L those who presented the greatest association. The value of ionic calcium at stressed admission had a better predictive performance of mortality (AUC=0.184) compared to the values after 24 hours (AUC=0.109), however, both indicators showed low sensitivity and specificity.

**Conclusion:** The level of ionized calcium is significantly associated as a marker of mortality in patients with septic shock admitted to the ICU.

**Keywords:** ionic calcium; morbidity; mortality; sepsis; intensive care unit.

## I. INTRODUCCIÓN

Los procesos infecciosos son de las principales causas de atención en los servicios médicos, la sepsis incrementa el riesgo de mortalidad a un 10-40% en la cual, factores como comorbilidades y tratamiento oportuno son determinantes (Caraballo y Jaimes, 2019; Evans et al., 2021). El choque séptico al ser el subconjunto de sepsis incrementa la probabilidad de mortalidad a un 40% debido a complicaciones a nivel de la circulación y/o metabolismo celular (Napolitano, 2018). En este sentido, se estima que anualmente cerca de 31 millones de personas presentan alguna etapa de sepsis, de las cuales 19.35% fallecen (PAHO, 2022). En el caso de México, la prevalencia de sepsis en cualquiera de sus etapas en los servicios de áreas críticas se estima en 12.9%, con mortalidad global de 16.93%, el choque séptico registra 65.85% de mortalidad (Gorordo et al., 2021). De esta forma, en países con bajo-medio Índice de Desarrollo Humano se presenta mayor incidencia de sepsis, en los cuales factores como la inmunidad del huésped, el tipo de agente patógeno causal, el diagnóstico oportuno, y el acceso a la atención médica son determinantes para su desarrollo, frecuencia y letalidad (Tianyi et al., 2019). A pesar del evidente impacto de las sepsis en los indicadores de salud, actualmente no existe una valoración fiable de la carga de enfermedad a nivel mundial debido principalmente a las limitaciones diagnósticas y de seguimiento epidemiológico (Machado y Azevedo, 2018).

Por lo antes mencionado dentro de los marcadores existe el calcio iónico que es metabólicamente activo y necesario para diversos procesos biológicos. Sin embargo, en estados patológicos como la sepsis se presenta una disminución en sus concentraciones (Aisa et al., 2021). Por lo tanto, la idea central de esta propuesta de investigación fue determinar la asociación del nivel de concentración de calcio iónico con la mortalidad de pacientes con choque séptico del Hospital General La Villa durante el periodo enero-junio 2022.

## **II. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Sepsis y choque séptico**

La sepsis es considerada una complicación que se presenta cuando el organismo produce una respuesta inmunitaria desbalanceada y anómala frente a un cuadro infeccioso. En este sentido, se ha demostrado que las infecciones activan mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios que contribuyen a la eliminación de la infección y recuperación de tejidos, y por otra parte, al daño de órganos y aparición de infecciones secundarias, en las cuales la respuesta estará asociada a la carga y virulencia del agente causal, así como las características genéticas y enfermedades coexistentes del huésped (Prescott y Angus, 2018).

La respuesta inflamatoria sistémica es una respuesta a diferentes lesiones clínicas severas que se manifiesta por temperatura mayor a 38°o menor a 36°C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, y recuento de leucocitos mayor a 12mil o menor a 4 mil cel/ $\mu$ L (Cecconi et al., 2018). De este modo, el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine en 1992 define a la sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección, aunada a otras patologías por la severidad clínica y fisiopatológica: hipotensión inducida por sepsis, sepsis severa, choque séptico y síndrome de disfunción de múltiples órganos (Cutler, 2020). Sin embargo, en 2001 la Society of Critical Care Medicine, la European Society of Intensive Care Medicine, la American College of Chest Physicians, la American Thoracic Society, y la Surgical Infection Society establecieron las definiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico. La sepsis es la presencia posible o documentada de una infección junto con manifestaciones sistémicas. La sepsis grave incluye disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El choque séptico se define como un subconjunto de la sepsis en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas incrementan el riesgo de mortalidad (Tridente, 2018). Los criterios clínicos para diagnosticarlo son hipotensión persistente que requiere de vasopresor para mantener la tensión arterial media  $\geq$  65 mmHg y tener niveles de lactato sérico  $\geq$ 2 mmol/L (18 mg/dl), el cual refleja una disfunción celular e insuficiencia de oxígeno tisular (Torres, Peterson y Wolf, 2021).

### **2.2 Fisiopatología**

El sistema inmunitario es un conjunto de moléculas, células y tejidos especializados para la protección del organismo frente a agentes que modifican el equilibrio bioquímico del individuo, En este caso, un agente infeccioso en un hospedero susceptible genera una variedad de mecanismos inmunológicos, con la finalidad de neutralizar y mantener la homeostasis (Rubio et al., 2019).

La activación celular se inicia a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados como daño celular (alarminas) (DAMP) o bien con patógenos (PAMP) y/o microorganismos (MAMP). El organismo huésped tiene la capacidad de reconocer estas características moleculares a través de receptores (PRR) presentes de manera soluble y en la superficie de células de la inmunidad innata (Arnoult et al., 2011). En este sentido, los receptores tipo Toll (TLR) son los patrones moleculares de reconocimiento más estudiados. Su estructura está compuesta por glucoproteínas transmembranales con un

dominio extracelular rico en leucinas, responsable del reconocimiento de patrones y otro intracelular del receptor de la interleucina 1 (Il-1) denominado dominio TIR (Agier, Pastwińska y Brzezińska-Błaszczyk, 2018).

En seres humanos se han descrito diez TLR presentes en la superficie celular (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR11) y en algunos compartimientos intracelulares como los endosomas y los lisosomas (TLR3, TLR7 y TLR9). De igual modo, los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos, los linfocitos B, las células endoteliales y las plaquetas expresan TLR (El-Zayat, Sibaii y Mannaa, 2019). Asimismo, los receptores NOD, RIG y los tipo lectina C intervienen en el reconocimiento de PAMP, MAMP y DAMP. Estos PRR activan diferentes cascadas de señalización intracelular que inducen la transcripción genética y la liberación de mediadores inflamatorios, que lleva la activación de la parte adaptativa de la inmunidad, a través de células efectoras como los linfocitos T cooperadores (Células CD4+) y los linfocitos citotóxicos (células CD8+), la respuesta inflamatoria se hace evidente y se reconoce por la aparición de signos y síntomas, involucrando la producción de mediadores inflamatorios (Behzadi, García-Perdomo y Karpiński, 2021).

### **2.3 Mecanismos moleculares**

El evento iniciador de una respuesta inflamatoria sistémica es el reconocimiento de los componentes estructurales o de las toxinas del agente infeccioso (PAMP o MAMP) por el sistema inmunológico del hospedero, el provoca la secreción de mediadores que funcionan de forma autocrina, paracrina y endocrina, para la activación de vías de inflamación y coagulación, como el caso del lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas, y el peptidoglicano (PGN) y ácido lipoteicoico en las grampositivas (Rajaei, Barnett y Cheadle, 2018). De este modo, una vez presentado el estímulo inicial, las células del sistema inmunitario secretan citocinas, quimiocinas, productos del complemento y alarminas durante la fase temprana de la sepsis, así como en la tardía (Trzeciak, Pietropaoli y Kim, 2020). La respuesta inmune adaptativa se induce luego de la interacción con las células presentadoras de antígeno como las células dendríticas y macrófagos que han ingerido a un patógeno y que migran a los órganos linfoides secundarios para presentar el antígeno a los linfocitos T y en algunos casos a los linfocitos B. Posterior a este proceso de reconocimiento, los linfocitos proliferan para generar células efectoras que a su vez liberan diferentes citosinas (Lewis, Williams y Eisenbarth, 2019).

Las células T en su forma TH1 son inducidas por IL12 y cuando se activan los LcT H1 producen IFN- $\gamma$ . Las FNT- $\alpha$ , TNF- $\beta$  y TH2 son inducidas por IL4 produciendo predominantemente IL5, IL-10, IL-13, IL-21 y IL-31, pudiendo disminuir la respuesta inmunológica (Karp et al., 2022). La interacción entre los TLR y sus respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen una respuesta inflamatoria sistémica. Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares como TIRAP y MyD88, las cuales están asociadas al dominio citoplasmático de la proteína TLR e induciendo la disociación del complejo I $\kappa$ B $\alpha$ -NF-KB para liberar el factor de transcripción NF-KB, trastocándose al núcleo e induciendo la transcripción de los genes que codifican las citosinas proinflamatorias (Kumar, 2020).

## 2.4. Citocinas

Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan principalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Siendo factor en el crecimiento de células hematopoyéticas. Asimismo, actúan como reguladores sistémicos modulando la actividad de un amplio espectro de tipos celulares, además de ser factores de crecimiento locales, a través de un mecanismo autocrino, paracrino, yuxtacrino o retrocrino (Kany, Vollrath y Relja, 2019). De esta forma, su actuación biológica es a través de su interacción con receptores de membrana específicos que desencadenan una cascada de reacciones bioquímicas en el interior de la célula diana que determina su acción biológica. Las citocinas se pueden clasificar en factores transformadores de la diferenciación celular (TGF) las cuales poseen capacidad de influir en la diferenciación de células hematopoyéticas; interleucinas (IL) que son las de mayor efecto sobre el sistema inmune al ser responsables de la comunicación entre distintos tipos de leucocitos; factores estimuladores de colonias (FSC), quienes poseen capacidad selectiva de inducir la diferenciación de células inmaduras; factores de necrosis tumoral (TNF); e interferones (IF) (Zheng et al., 2022).

En la respuesta inflamatoria las citocinas actúan en dos vertientes, por un lado favoreciendo este proceso (proinflamatoria) y otro en el cual lo suprimen (Alagbe et al., 2022). Asimismo, pueden actuar en la respuesta inmune de manera innata o específica. Esta última se refiere a la capacidad en el reconocimiento del antígeno y por lo tanto de crear una memoria inmunológica que perdura aun cuando el agente patógeno es eliminado, conocida como respuesta inmune adaptativa (Tabla 1) (Diamond y Kanneganti, 2022).

Las citocinas evidentemente desempeñan un papel relevante en la regulación de diferentes funciones del organismo. Sin embargo, también se ha identificado su capacidad de ejercer efectos biológicos adversos en su actuar sobre distintos tipos celulares. Ejemplo de ello, es la IL-6 quien puede inducir resorción ósea, atrofia muscular y alteraciones hematológicas. La IL-4 se ha relacionado a procesos alérgicos al inducir la producción de IgE por los linfocitos B (Tabla 2) (Kany, Vollrath y Relja, 2019).

Los efectos adversos de las citocinas pueden ser consecuencia de la respuesta del organismo frente a un patógeno, por lo que juegan un papel relevante en la patogenia del choque séptico que se instaura tras la liberación de exotoxinas o endotoxinas bacterianas, ya que éstas inducen la producción y liberación de TNF- $\alpha$  y de la IL-1 $\beta$ , que de forma sinérgica estimulan la respuesta inflamatoria aguda (Sierawska et al., 2022).

En este sentido, las bacterias gramnegativas han sido los microorganismos asociados con mayor frecuencia a la sepsis, sin embargo, su frecuencia grampositivos ha aumentado recientemente. El lipopolisacárido es el componente mayoritario de la pared celular en bacterias gramnegativas, mientras que el peptidoglicano forma parte de la estructura celular de las grampositivas. Estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y el TLR2 respectivamente. El reconocimiento inicial de los patógenos por las células inmunes lleva a cabo la liberación de mediadores de la inflamación, el cual induce la respuesta de la fase aguda, así como la activación del endotelio y leucocitos. El daño causado a los tejidos induce a su vez liberación de moléculas endógenas las cuales

generan activación del sistema inmune (Cernada et al., 2022; Doganyigit, Eroglu y Akyuz, 2022).

Citoquinas pro e inmunosupresoras del proceso inflamatorio, así como respuesta inmune innata y adaptativa.

Pro-inflamatoria
IL-1 IL-6 TNF- $\alpha$ TNF- $\beta$ IFN- $\gamma$
Inmunosupresora de inflamación
IL-4 IL-10 IL-13 TGF
Respuesta inmune innata
IL-1 IL-6 IL-10 IL-12 IL-18 TNF- $\alpha$ IFN- $\gamma$
Respuesta inmune adaptativa
IL-2 IL-4 IL-12 IL-15 IL-16

Fuente: Elaboración propia con base en Alagbe et al. (2022); y Diamond y Kanneganti (2022)

Principales efectos adversos por citocinas.

Citocina	Efecto Adverso
IL-1 y TNF- $\alpha$	Fiebre, acidosis metabólica, leucopenia, trombocitopenia, hemorragias, edema pulmonar.
IL-4	Desarrollo de procesos alérgicos.
IL-6	Resorción ósea, atrofia muscular, anemia, alteraciones hematológicas.
IFN- $\gamma$	Efecto sinérgico con endotoxinas bacterianas

Fuente: Elaboración propia con base en Kany, Vollrath y Relja (2019).

## 2.5. Calcio

El calcio es el principal catión bivalente en el organismo humano, el cual se localiza principalmente en el sistema óseo y dientes (99%) y el resto se distribuye en las células y los compartimientos, siendo principalmente el extracelular. Respecto al calcio existente

en sangre, 40% se encuentra en forma iónica. Asimismo, cerca de 50% es transportado en sangre, unido a proteínas plasmáticas y aniones no proteicos. La determinación de su concentración se realiza habitualmente en forma de calcio total y ionizado (Yu y Sharma, 2021). De este modo, la concentración sérica total del calcio considera ambos tipos, con valores normales entre 8.5-10.5 mg/dL. En el caso de calcio ionizado se encuentra entre (1.10-1.35 mmol/L) 4.41-5.45 mg/dL (Rastagoni et al., 2021; Favus y Goltzman, 2008). Es evidente que el calcio sérico desempeña una función importante en el organismo, sin embargo, en la forma iónica influye de manera directa sobre las actividades fisiológicas del sistema nervioso y músculos. De esta forma, la concentración de iones libres de calcio es un indicador diagnóstico con mejor desempeño que la concentración total (Yu y Sharma, 2021; Rastagoni et al., 2021; Favus y Goltzman, 2008).

## **2.6. Factores de la concentración sérica del calcio**

En la literatura se han identificado varias situaciones como potencialmente responsables de las variaciones del nivel de calcio ionizado. 1- La actividad física por aumento del nivel del lactato (Ljunghall et al), observó un cambio de 5-10% en los niveles de calcio ionizado en voluntarios sanos después del ejercicio en bicicleta. 2- Ingesta dietética : Se ha demostrado que se suele observar una disminución moderada (aproximadamente un 5%) de los niveles de calcio ionizado a las 2 horas de la ingesta dietética, esta disminución es probablemente la consecuencia de una mayor relación del calcio con proteínas y otros aniones como fosfatos/ bicarbonatos. Los niveles de calcio y fósforo mantienen una concentración relacionada entre sí; ya que al incrementarse la concentración sérica del calcio disminuyen la del fósforo y viceversa. Por otra parte, el pH influye en la concentración de calcio, en alcalosis en sangre se favorece su unión con proteínas, disminuyendo de esta forma la concentración de calcio iónico. Por el contrario, al disminuir el pH la cantidad de calcio unido a proteínas disminuye y con ello, se incrementa el calcio ionizado (Yu y Sharma, 2021; Rastagoni et al., 2021; Favus y Goltzman, 2008).

## **2.7. Hipocalcemia**

La hipocalcemia es un padecimiento en el cual los niveles de calcio en sangre son bajos, debido a su depósito en tejidos y pérdidas urinarias, así como la disminución de su entrada a circulación. Siendo determinantes para el nivel del calcio sérico la concentración de fosfato, niveles de PTH sérica y vitamina D. Las causas de hipocalcemia son hipoparatiroidismo, hipomagnesemia, pancreatitis aguda, pseudohipoparatiroidismo, déficit de vitamina D, transfusión masiva de sangre, síndrome de Di George, tratamiento con diuréticos, hiperfosfatemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, alcoholismo crónico (Pepe et al., 2020).

### **2.7.1. Manifestaciones clínicas**

El cuadro clínico que acompaña a la hipocalcemia son espasmos en miembros inferiores y espalda, laringoespasma, convulsiones generalizadas y tetania. El signo de Chvostek: Sacudida involuntaria de los músculos faciales se encuentra positivo y el signo de Trousseau espasmo carpopedal, se produce secundario a la disminución del aporte sanguíneo de la extremidad al colocar un esfigmomanómetro a 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica, durante tres minutos (Tinawi, 2021).

### 2.7.2. Diagnóstico

La concentración de calcio iónico representa aproximadamente la mitad del calcio total. Una disminución en la albúmina supone un descenso de la calcemia total, pero no de forma ionizada, por lo que se debe de suponer hipocalcemia ajustado a los valores de calcio adicionando 0.8 mg/dL de calcio por cada g/dL en que la concentración de albúmina esté por debajo de los valores normales (Moore, 1970).

### 2.8. Antecedentes de calcio y choque séptico

La hipocalcemia es común en el paciente en estado crítico, especialmente en aquellos con sepsis, asociándose a mayor tasa de mortalidad (Lee, 2010). Los mecanismos que conducen a la alteración de la homeostasis del calcio en enfermedades críticas son poco conocidos y no contundentes, sin embargo, algunos estudios la han asociado con insuficiencia de las glándulas paratiroides, deficiencia de vitamina D, pancreatitis aguda, hipomagnesemia, quelación por lactato y aumento de los precursores de la calcitonina (Vasudeva et al., 2021).

Li et al. (2022) realizaron un estudio con la finalidad de explorar el valor clínico de calcio sérico en pacientes con sepsis. Analizando niveles séricos de Calcio en sepsis y choque séptico. Encontraron que los niveles de calcio sérico registraban una mediana de 1.98 mmol/L y disminuyendo aún más en aquellos pacientes de mayor gravedad. Asimismo, los pacientes con sepsis y menores valores de calcio sérico registraron una tendencia significativa a evolucionar a choque séptico, así como mayor riesgo de mortalidad. Concluyendo que los valores del calcio sérico pudieran tener un desempeño predictivo de la gravedad en pacientes con choque séptico.

Boer et al. (2020) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de identificar potenciales determinantes de la relación calcio total/calcio ionizado. Encontraron que el pH, el fosfato y la albúmina estaban asociados de manera interactiva con esta relación. Asimismo, señalan que una dosis creciente de citrato se asoció con un aumento de la relación calcio total/calcio ionizado cuando el fosfato era alto y menor en valores bajos. Un incremento en las concentraciones de albúmina se asoció con aumento de la relación calcio total/calcio ionizado. Concluyeron que un pH y fosfato alto, además de la albúmina se asocian con un aumento de la relación calcio total/calcio iónico.

Liu et al. (2020) realizaron un estudio retrospectivo en una unidad de cuidados intensivos neonatales con el propósito de evaluar el valor pronóstico de la hipocalcemia en pacientes con sepsis neonatal e identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad. Encontraron que los niveles de calcio iónico fueron menores en aquellos pacientes con cuadros severos de sepsis ( $0.97 \pm 0.26$  mmol/L). Asimismo, los recién nacidos con hipocalcemia mostraron tasas más altas de disfunción orgánica. Concluyeron que la hipocalcemia es común en los recién nacidos con sepsis, asociándose significativamente con la disfunción orgánica y la mortalidad relacionada a ésta.

He et al. (2020) señalan que la hipocalcemia es un trastorno electrolítico común en la sepsis y que la administración de calcio en este tipo de pacientes presenta dificultades. Es por ello, que realizaron un estudio con la finalidad de evaluar la asociación de la suplementación de calcio con el tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad en

pacientes con sepsis. Los resultados encontrados muestran que niveles altos o bajos de calcio iónico aumentan el riesgo de defunción en pacientes con sepsis. Se concluyó que sus resultados sugieren que la hipocalcemia leve puede ser protectora en pacientes sépticos y que la suplementación con calcio puede duplicar el tiempo de estancia hospitalaria y duplicar el riesgo de mortalidad, sin embargo, recomiendan continuar con estudios similares respecto al tema.

El Hossary et al. (2021) al considerar que la hipocalcemia puede estar presente en alguna condición crítica de salud, realizaron un estudio con el objetivo de estimar la tasa de incidencia de hipocalcemia e identificar los factores de riesgo asociados en pacientes con estado crítico. Para ello, evaluaron la concentración de calcio sérico total y ionizado. Encontrando una correlación directa entre pH y calcio total. Asimismo, la sepsis y choque séptico fueron factores de riesgo para la hipocalcemia. Por lo tanto, concluyen que la hipocalcemia es más frecuente en casos de choque.

Por la literatura revisada quedan varias incógnitas sobre el efecto de la hipocalcemia en pacientes con choque séptico, por lo que despertó el interés en realizar un estudio para ver el comportamiento del calcio iónico en este tipo de pacientes dentro de la unidad de cuidados intensivos de este hospital.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de los progresos en investigación referente al diagnóstico y manejo terapéutico de la sepsis a nivel global, su morbilidad y mortalidad en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos es elevada. Sin embargo, la información existente es sesgada y el manejo actual de la misma dificulta la toma de decisiones a partir del comportamiento epidemiológico. En México, durante el periodo 2008-2015 se registraron 45.1 millones de egresos hospitalarios, de los cuales 139 mil se asociaron con sepsis; siendo la frecuencia global de 30.8 casos por cada diez mil. Los pacientes con edad mayor a 60 años representaron 61.9%. La prevalencia en mujeres fue de 51%. Se estima que en México 27.3% de los ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos en México están asociados a la sepsis, con una mortalidad de 40 %. Siendo las causas más frecuentes de origen abdominal (47%) y pulmonar (33%). Asimismo, las bacterias mayormente identificadas son gramnegativas (52%), seguidas por grampositivas (38%) y hongos (10%) (44). En este contexto, es evidente que la sepsis representa un gran uso de recursos humanos, económicos y de infraestructura. La secretaria de Salud de la Ciudad de México registra 23.1% de los egresos hospitalarios relacionados a sepsis en la entidad (5). En este sentido, es evidente la necesidad de generar alternativas de diagnóstico oportunas, así como el establecimiento de protocolos de manejo adecuados en el paciente con choque séptico. De esta forma, el calcio iónico al ser fundamental para los procesos metabólicos del organismo ha sido estudiado como marcador de severidad en múltiples patologías como pancreatitis y choque cardiogénico. Sin embargo, son pocos los estudios sobre su utilidad como marcador de la mortalidad en pacientes con choque séptico.

Los hospitales de la SSCDMX como el Hospital General La Villa no cuentan con recursos suficientes para realizar estudios de gran alcance, sin embargo; es importante realizar investigaciones a pesar de las limitaciones mencionadas, ya que dentro del hospital si se cuenta con gasometría y electrolitos séricos, suficiente recurso para diagnosticar las alteraciones sobre el calcio iónico para poder estudiarlo como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En el presente estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la asociación del nivel de concentración de calcio iónico con la mortalidad de pacientes con choque séptico del Hospital General La Villa durante el periodo enero-junio 2022?

## V. JUSTIFICACIÓN

El choque séptico es la manifestación más grave de un cuadro infeccioso y una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que es necesario continuar con estudios referentes a la actualización de indicadores pronósticos, métodos diagnósticos y terapéuticos. En este sentido, diferentes investigaciones han postulado al calcio iónico como predictor de mortalidad y pronóstico en determinadas patológicas debido a que su medición es de fácil acceso y mínimo costo. Sin embargo, la literatura científica especializada respecto a la sensibilidad y especificidad del nivel de calcio iónico como marcador de la mortalidad en pacientes con sepsis y en especial con choque séptico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos es insuficiente y con resultados sesgados. Sin embargo, el incremento en la morbilidad y mortalidad de este padecimiento a nivel global y en México devela la importancia de fortalecer y aportar elementos concluyentes para su diagnóstico y manejo oportuno. El propósito de la siguiente investigación fue determinar la asociación del nivel de concentración de calcio iónico con la mortalidad de pacientes con choque séptico del Hospital General La Villa durante el periodo enero-junio 2022, con la finalidad de identificar el pronóstico y mejorar la toma de decisiones con lo que se espera disminuir la morbilidad y mortalidad.

**Magnitud:** En México 27.3% de los ingresos en las Unidades de Cuidados están asociados a la sepsis, con una mortalidad de 40.0% (5).

**Pertinencia:** Al realizar el presente estudio, se generará información con base científica para el pronóstico clínico de la mortalidad relacionada al choque séptico, y con ello, mejorando los protocolos de manejo, con probabilidad de replicarlos en diferentes instituciones del país.

**Trascendencia:** El incremento en los casos de sepsis y especialmente del choque séptico en las instituciones de salud, aunado a la falta de métodos predictivos de severidad validados, impacta de manera negativa al uso eficiente de recursos humanos, económicos y financieros, por lo que es importante realizar estudios para el diagnóstico y manejo oportuno de este padecimiento.

**Factibilidad:** Es factible realizar el presente estudio ya que se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para su desarrollo, así como con los ingresos hospitalarios necesarios para la recolección de datos.

**Vulnerabilidad:** La falta de conocimiento respecto a la capacidad predictiva del nivel de calcio iónico en la mortalidad de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos con choque séptico puede resultar en inadecuado manejo terapéutico y por ende en mayor morbilidad y mortalidad.

La siguiente propuesta de investigación no cuenta con implicaciones bioéticas ya que dentro de la misma no se manipularán variables fuera de los protocolos ya establecidos. Asimismo, los procedimientos que se llevaran a cabo se apegaran al reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación, así como en la "Declaración de Helsinki" y sus enmiendas. Los investigadores garantizan de esta forma, una búsqueda minuciosa de literatura científica sobre el tema a realizar. Así como contar con personal calificado y bajo supervisión de un equipo médico clínicamente competente y certificado;

salvaguardar la confidencialidad de datos personales de los pacientes las personas. Los investigadores responsables firmaran una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados.

## **VI. HIPÓTESIS**

### **6.1. Hipótesis alterna (H1)**

- Los niveles de calcio iónico no se asocian como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico.

### **6.2. Hipótesis nula (H0)**

- Los niveles de calcio iónico si se asocian como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico.

## **VII. OBJETIVOS**

### **7.1. General**

- Demostrar que las alteraciones en los niveles de la concentración del calcio iónico se asocian con la mortalidad en pacientes con choque séptico del Hospital General La Villa durante el periodo enero-junio 2022.

### **7.2. Específicos**

- Evaluar los niveles de calcio iónico en pacientes con choque séptico.
- Determinar la asociación del nivel de calcio iónico con la mortalidad.
- Determinar la asociación del nivel de calcio iónico en pacientes con choque séptico y comorbilidades.
- Conocer las alteraciones de los niveles de calcio iónico en pacientes con choque séptico y complicaciones presentadas durante su estancia.
- Conocer los días de estancia hospitalaria en pacientes con diagnóstico de choque séptico y su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.
- Identificar el género más afectado en cuanto a mortalidad y su relación con los niveles de calcio iónico.
- Identificar cual es la edad de mayor mortalidad en relación al choque séptico con alteraciones en el calcio iónico.

## VIII. METODOLOGÍA

El tipo de estudio es observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal. El universo del estudio fueron los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General La Villa de la Ciudad de México. El periodo de estudio fue del 1 de enero al 30 de junio del 2022. Durante la investigación se identificó y seleccionó a pacientes con ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos que cumplieron con los criterios de selección. Se recabo información referente a niveles de calcio iónico a su ingreso y 24 horas posterior al valor inicial. Por otro lado, se tomó en cuenta el sexo, edad, comorbilidades, días de estancia, complicaciones y motivo de egreso de la Unidad de Cuidados intensivos. Una vez concluida la recolección de datos, se concentraron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel para posteriormente ser analizados a través del software estadístico SPSS Ver. 25. Se utilizó estadística descriptiva: 1) medidas de tendencia central (media, mediana); 2) medidas de dispersión (rango, desviación estándar; 3) frecuencias y porcentajes. De igual modo, se ocupó estadística inferencial con la prueba t de Student, Chi Cuadrada y curva de Roc con un intervalo de confianza de 95%. Los criterios de selección fueron:

### Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de choque séptico al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Resultados de niveles de calcio iónico al momento del diagnóstico

### Criterios de exclusión:

- Pacientes derivados de otras instituciones que no cuenten con información referente a su evolución clínica y laboratorios.
- Diagnóstico de hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo.

### Criterios de eliminación:

- Pacientes que ingresen con diagnóstico de choque mixto.

## Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Choque séptico	Variable independiente (Causa)  Cualitativa nominal  Escala de medición: Presente o ausente.	Subconjunto de la sepsis con disfunción circulatoria, celular y metabólica relacionada con una mortalidad del 40%	Diagnostico confirmado de choque séptico
Calcio iónico	Variable dependiente. (Consecuencia).  Cuantitativa continua  Escala de medición: mmol/L.  ≤0.78 (Valor critico severo) 0.79-1.10 (Valor critico moderado) 1.2-1.30 (Valor normal) >1.30 mmol/L (Hipercalcemia)	El calcio es el catión (un ion con carga positiva) bivalente. Funciones: 1- Vías de señalización intra y extracelular 2- Transmisión de impulsos nerviosos 3- Contracción muscular	Valores de calcio iónico al ingreso del paciente y 24 horas posteriores.
Mortalidad	Variable dependiente (Efecto)  Cualitativa dicotómica  Escala de medición: Si o no.	Frecuencia del número de defunciones ocurridas en una población, área y periodo determinado.	Defunción del paciente durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.
Género	Variable independiente  Cualitativa nominal  Escala de medición: Femenino o masculino.	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.	Genero registrado en el expediente clínico.
Edad	Variable independiente  Cuantitativa discreta  Escala de medición Años.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad registrada en el expediente clínico.
Comorbilidades.	Variable Independiente  Cualitativa ordinal  Escala de medición: Presente 1- Hipertensión arterial 2- Diabetes Mellitus Tipo 2	Uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario	Comorbilidades registradas al ingreso en la unidad de cuidados intensivos del paciente.

	3- Enfermedad renal crónica 4- Obesidad 5- Otras Ausente		
Motivo de egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos	Variable dependiente (Efecto)  Cualitativa ordinal  Escala de medición Mejoría. Voluntario. Defunción.	Causa por la cual un paciente sale de cualquier servicio hospitalario.	Motivo de egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos.

## **IX. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio de investigación se realizó con previa autorización del comité de ética e investigación científica local. Basándose en normas oficiales e internacionales relacionadas a la bioética. Así mismo se fundamentó en los “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”, o informe de Belmont, creado por el departamento de Salud, Educación y bienestar de los Estados Unidos en abril de 1979. Dicho documento explica los principios éticos fundamentales en la investigación con seres humanos, siendo los principales:

**Respeto a la autonomía:** En el presente estudio se protegió la autonomía de los pacientes, ya que solo se recolectó información clínica necesaria. De esta forma, los investigadores responsables resguardaron estrictamente los datos personales.

**Beneficencia:** Se garantizó que en esta investigación. No se ocasionaría ningún daño al paciente basándose en la realización de procedimientos habituales dentro de la Unidad de cuidados intensivos.

**Justicia:** En este estudio se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran los criterios de selección. Además de ser un estudio que no incluyó procedimientos que afectaran la integridad física y/o económica tanto de los pacientes como investigadores.

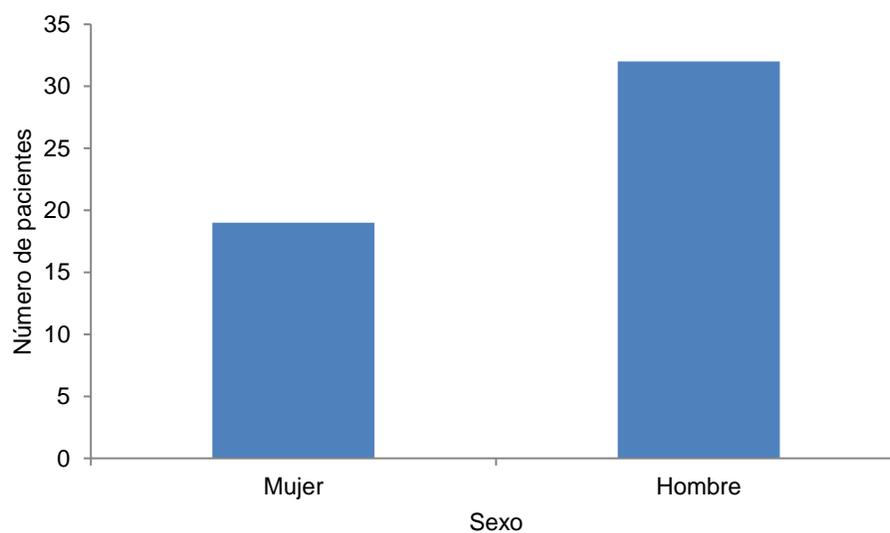
**Declaración de Helsinki:** La declaración fue originalmente adoptada en junio de 1964 Helsinki, Finlandia y ha sido sometida a cinco revisiones y dos clarificaciones, creciendo considerablemente. Ha sido promulgada por la asociación médica mundial (AMN) como un cuerpo de principios éticos que deben guiar a la comunidad médica y otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos. En el presente estudio se respetó al paciente ya que fue supervisado por especialistas del área. Se buscó como beneficio la información útil para la comunidad médica, lo que permite ser utilizada por el personal de salud, con el propósito de mejorar el abordaje del paciente con choque séptico ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

## X. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 51 pacientes. La edad promedio fue de  $49.33 \pm 14.30$  años. El grupo etario de 40-49 años ( $44.63 \pm 2.42$  años) representó 31.4% (n=16) respecto al total; seguidos por los de 50-59 ( $52.60 \pm 2.55$  años; 19.6%; n=10) y 60-69 ( $63.90 \pm 3.11$  años; 19.6%; n=10) (Tabla 3). Los hombres representaron 62.7% (n=32) del total (Gráfica 1).

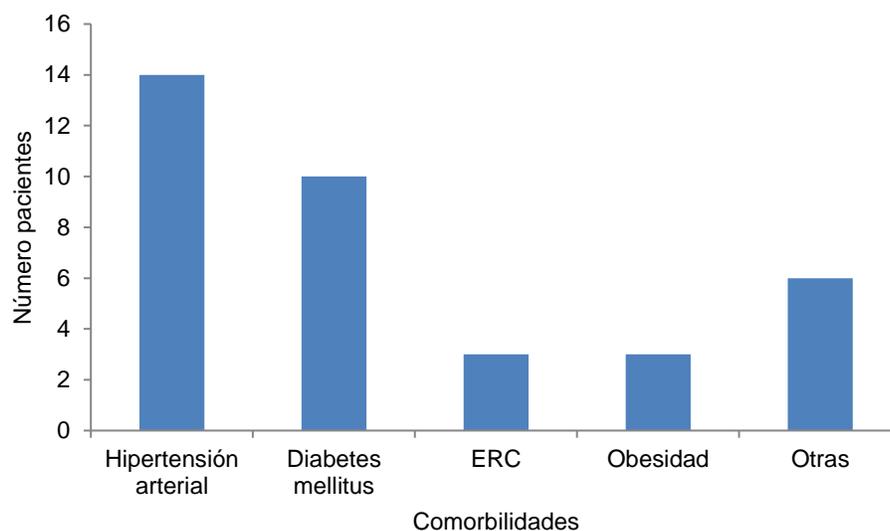
Tabla 1. Edad de pacientes en estudio.

Grupo etario (años)	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
20-29	4	25.50	3.51	22	29
30-39	7	32.57	2.37	30	36
40-49	16	44.63	2.42	40	48
50-59	10	52.60	2.55	50	57
60-69	10	63.90	3.11	60	69
>70	4	76.75	5.74	70	84
Global	51	49.33	14.30	22	84



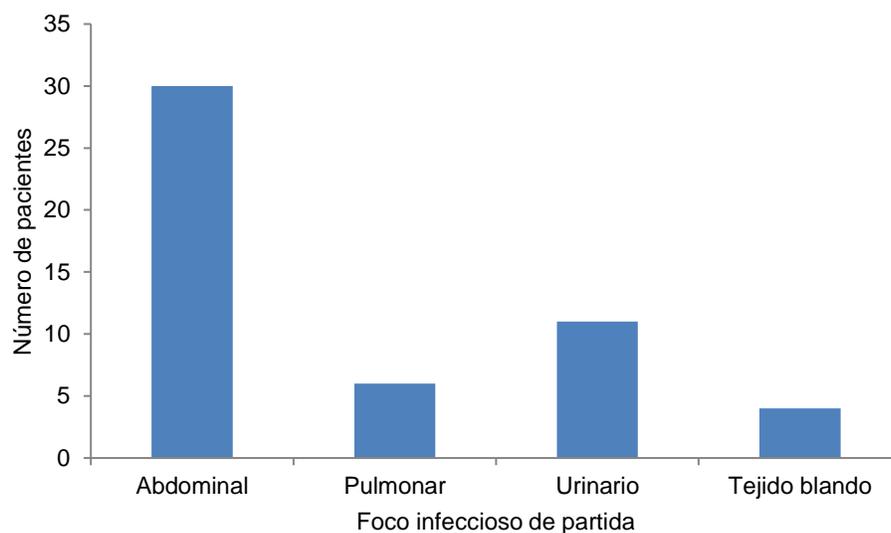
Gráfica 1. Número de pacientes respecto al sexo.

El 47.1% (n=24) presentó al menos una comorbilidad, la principal como enfermedad única fue la hipertensión arterial (27.5%; n=14), diabetes mellitus (19.61%; n=10), ERC (5.89%; n=3) y obesidad (5.89%; n=3) (Gráfica 2).



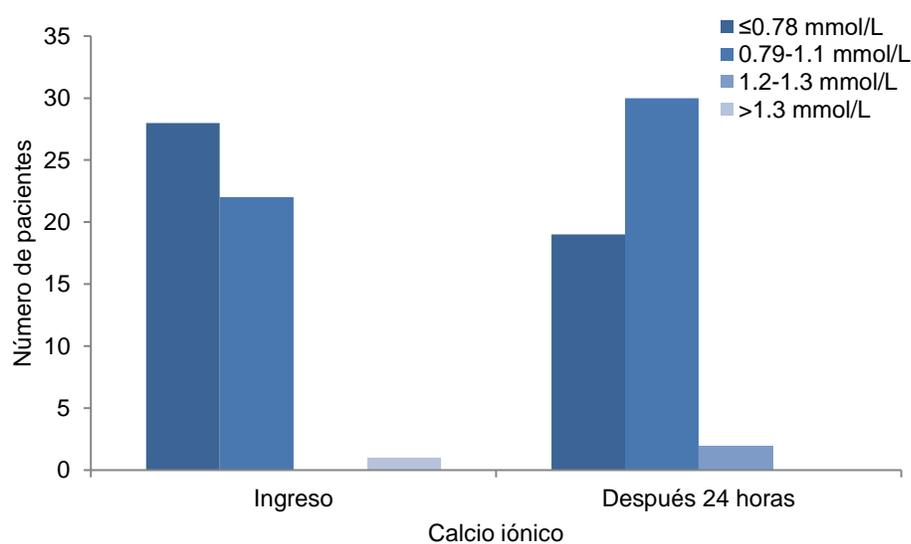
Gráfica 2. Número de pacientes con comorbilidades.

El foco infeccioso más frecuente fue con partida abdominal (58.8%; n=30), seguido por el urinario (21.6%; n=11), pulmonar (11.8%; n=6) y tejidos blandos (7.8%; n=4). En el caso de complicaciones, 15 pacientes (29.4%) las presentaron (Gráfica 3).



Gráfica 3. Número de pacientes respecto al foco infeccioso de partida.

El valor promedio de calcio iónico registrado al momento del ingreso fue de  $0.75 \pm 0.25$  mmol/L. Del total de pacientes, 54.9% (n=28) presentó valores  $\leq 0.78$  mmol/L, 43.1% (n=22) entre 0.79-1.1 mmol/L y 2% (n=1)  $> 1.3$  mmol/L. Después de 24 horas el valor promedio fue de  $0.84 \pm 0.17$  mmol/L. El 37.3% (n=19) registró valores  $\leq 0.78$  mmol/L, 58.8% (n=30) entre 0.79-1.1 mmol/L y 3.9% (n=2) entre 1.2-1.3 mmol/L (Gráfica 4).

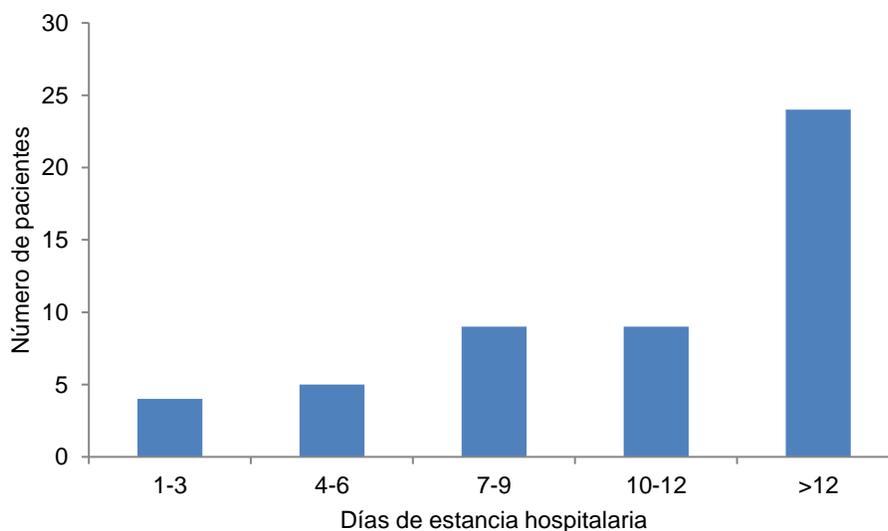


Gráfica 4. Número de pacientes respecto al nivel de calcio iónico al momento del ingreso y después de las 24 horas.

La estancia promedio días-estancia intrahospitalaria fue de  $14.94 \pm 10.22$  días (Tabla 2), de los cuales 47.1% ( $23.46 \pm 8.57$  días;  $n=24$ ) permaneció más de doce días; seguidos por los de 7-9 ( $7.78 \pm 0.97$  días; 17.6%;  $n=9$ ) así como 10-12 días ( $10.56 \pm 0.88$  días; 17.6%;  $n=9$ ) (Gráfica 5). La tasa de mortalidad fue de 52.9% ( $n=27$ ).

Tabla 2. Estancia hospitalaria en UCI,

Estancia hospitalaria (días)	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
1-3	4	2.00	0.82	1	3
4-6	5	5.20	0.45	5	6
7-9	9	7.78	0.97	7	9
10-12	9	10.56	0.88	10	12
>12	24	23.46	8.57	13	43
Global	51	14.94	10.22	1	43



Gráfica 5. Estancia hospitalaria de pacientes en estudio.

## XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La edad de los pacientes no presentó diferencias significativas respecto al sexo ( $p=0.386$ ), presencia de comorbilidades ( $p=0.268$ ), nivel de calcio iónico al ingreso ( $p=0.517$ ), nivel de calcio iónico después de 24 horas ( $p=0.259$ ) y mortalidad ( $p=0.877$ ). El número de días en estancia hospitalaria no registró diferencias respecto al sexo ( $p=0.288$ ), grupo etario ( $p=0.542$ ), comorbilidades ( $p=0.185$ ), nivel de calcio iónico al ingreso ( $p=0.743$ ), nivel de calcio iónico después de 24 horas ( $p=0.553$ ) y mortalidad ( $p=0.884$ ).

En la Tabla 3 se muestra el número de pacientes por grupo etario ( $p=0.353$ ), sexo ( $p=0.899$ ), comorbilidades ( $p=0.197$ ), foco infeccioso ( $p=0.185$ ), complicaciones ( $p=0.971$ ) y estancia hospitalaria ( $p=0.272$ ) respecto a la mortalidad, sin que se registraran asociaciones significativas.

Tabla 3. Grupo etario, sexo, comorbilidades, foco infeccioso, complicaciones y estancia hospitalaria respecto a la mortalidad.

Variable	Mortalidad	
	Si (n=27)	No (n=24)
Grupo etario ( $p=0.353$ )		
20-29	1	3
30-39	4	3
40-49	9	7
50-59	5	5
60-69	6	4
>70	2	2
Sexo ( $p=0.899$ )		
Mujer	13	6
Hombre	14	18
Comorbilidades ( $p=0.197$ )		
Si	15	9
No	12	15
Foco infeccioso ( $p=0.185$ )		
Abdominal	13	17
Pulmonar	3	3
Urinario	9	2
Tejidos blandos	2	2
Complicaciones ( $p=0.971$ )		
Si	8	7
No	19	17
Estancia hospitalaria ( $p=0.272$ )		
1-3 días	4	-
4-6 días	3	2
7-9 días	3	6
10-12 días	5	4
>12 días	12	12

Los niveles de calcio iónico al ingreso ( $p=0.002$ ) y después de 24 horas ( $p=0.001$ ) se asociaron significativamente con la mortalidad. Los valores  $\leq 0.78$  mmol/L presentaron mayor frecuencia de defunción (Tabla 4). La asociación entre los niveles de calcio iónico al ingreso y después de 24 horas fue significativa ( $p=0.001$ ) (Tabla 5). Los valores de calcio iónico al ingreso tienen mejor desempeño predictivo de mortalidad (ABC=0.184; sensibilidad 7.78% y especificidad 95.8% para valores de 0.51 mmol/L ) que los valores después de 24 horas (ABC=0.109 sensibilidad 55.6% y especificidad 91.7% para valores de 0.70 mmol/L), sin embargo, ambos indicadores mostraron baja sensibilidad y especificidad (Gráfica 6) (Tabla 6).

Tabla 4. Niveles de calcio iónico al ingreso y después de 24 horas respecto a la mortalidad.

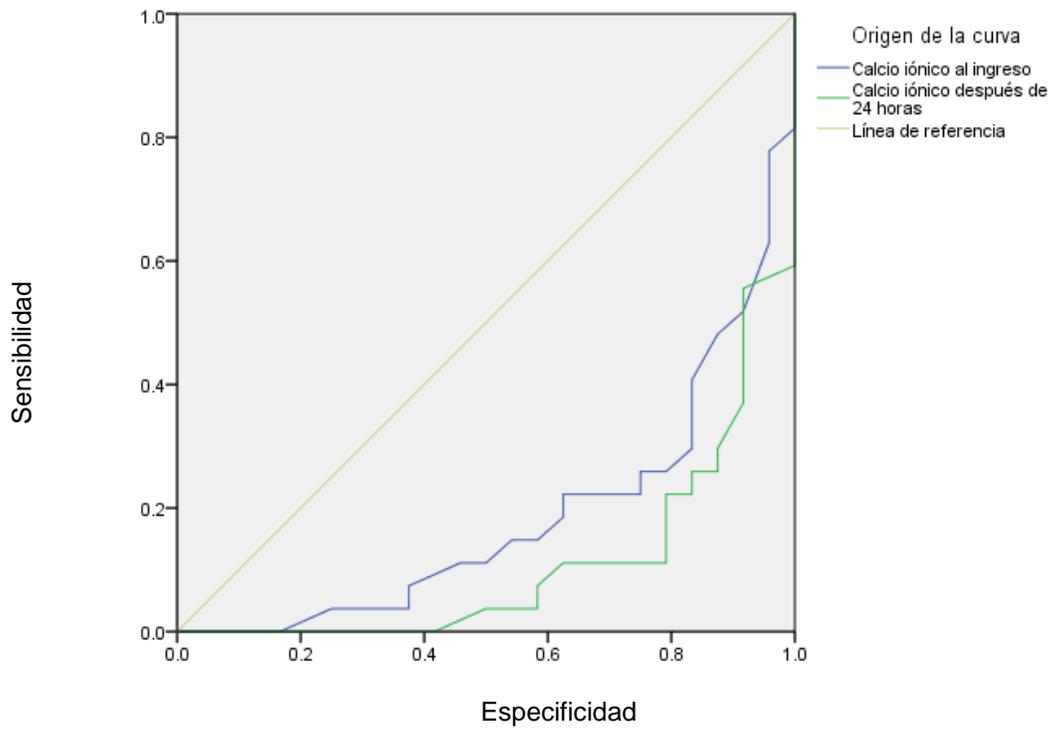
Variable	Mortalidad	
	Si (n=27)	No (n=24)
Calcio iónico ingreso al ingreso ( $p=0.002$ )		
$\leq 0.78$ mmol/L	21	7
0.79-1.10 mmol/L	6	16
1.2-1.30 mmol/L	-	-
$>1.30$ mmol/L	-	1
Calcio iónico después de 24 horas ( $p=0.001$ )		
$\leq 0.78$ mmol/L	17	2
0.79-1.10 mmol/L	10	20
1.2-1.30 mmol/L	-	2
$>1.30$ mmol/L	-	-

Tabla 5. Niveles de calcio iónico al ingreso respecto a los niveles después de 24 horas.

Variable	Calcio iónico después de 24 horas			
	$\leq 0.78$ mmol/L	0.79-1.10 mmol/L	1.2-1.30 mmol/L	$>1.30$ mmol/L
Calcio iónico ingreso al ingreso ( $p=0.002$ )				
$\leq 0.78$ mmol/L	18	10	-	-
0.79-1.10 mmol/L	1	19	2	-
1.2-1.30 mmol/L	-	-	-	-
$>1.30$ mmol/L	-	1	-	-

Tabla 6. Área Bajo la Curva (ABC) de calcio iónico al ingreso y después de 24 horas.

Indicadores	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Calcio iónico					
Ingreso	0.184	0.059	0.001	0.067	0.300
24 horas	0.109	0.044	0.001	0.022	0.196



Gráfica 6. Curva ROC de calcio iónico al ingreso y 24 horas después.

## XII. DISCUSIÓN

El grupo etario más común fue de 40-49 años de edad, el cual representa un 31.4% de la población en el estudio sin presentar asociación estadística con la mortalidad ( $p=0.386$ ). La comorbilidad más común fue la Hipertensión arterial sistémica en un 27.5%. De los 51 pacientes dentro del estudio la causa principal del choque séptico fue la partida abdominal en un 58.8%.

En el caso de factores como la edad, sexo, comorbilidades y complicaciones, si bien no se asociaron estadísticamente con la mortalidad, es evidente que en su conjunto influyen sobre el resultado clínico y evolución del paciente.

Las características de la muestra estudiada respecto al sexo, edad, foco infeccioso, comorbilidades y complicaciones fueron similares a los reportados por Aisa et al. (2021), Boer et al. (2020) y Favus y Goltzman (2002) quienes realizaron estudios sobre los niveles de calcio iónico en pacientes con choque séptico.

De la población muestra, 15 pacientes (29.4%) presentaron complicaciones dentro de su estancia intrahospitalaria, como neumotórax incidental por colocación de catéter venoso central, neumonía asociada a la ventilación y complicaciones posterior a la resolución quirúrgica, de las cuales destacan la perforación o dehiscencia de herida quirúrgica.

Los resultados encontrados muestran que el nivel de calcio iónico se asocia como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico ingresados a la Unidad de cuidados intensivos ( $p=0.002$ ).

La asociación encontrada entre los niveles del calcio iónico y la mortalidad coincidió con lo reportado por Li et al. (2022), Aisa et al. (2021), He et al. (2020), y Liu et al. (2020) quienes estudiaron su utilidad como marcador predictivo en pacientes con choque séptico. Señalando que niveles  $\leq 0.78$  mmol/L se asocian significativamente con un resultado clínico adverso. Asimismo, la asociación entre los niveles de calcio iónico al ingreso y después de 24 horas encontrados en este estudio fue similar a lo señalado por Li et al. (2022) y Aisa et al. (2021), quienes resaltan la importancia de los valores iniciales para utilizarlos como marcadores de mortalidad en pacientes con choque séptico.

La clasificación de pacientes respecto a los niveles de calcio iónico al ingreso y después de 24 horas coincidieron con los hallazgos realizados por Li et al. (2022), Tinawi (2021) y Liu et al. (2020) quienes estudiaron las relaciones de estos valores con la mortalidad de pacientes con choque séptico. Sin embargo, enfatizan que los niveles de calcio iónico dependerán de la evolución del padecimiento y aspectos sociodemográficos del paciente.

En relación a los días de estancia y mortalidad, se registró un promedio de 14.94 días de estancia intrahospitalaria, contribuyendo la sepsis como factor principal para el aumento de los días estancia, sin presentar relación significativa con la mortalidad ( $p=0.884$ ), al ingreso del paciente se reportó un valor de calcio iónico en promedio de  $<0.78$  mmol/L, observando a las 24 horas un aumento del valor promedio de 0.84 mmol/L, influyendo el tiempo para mejoría de los valores.

Debido a que el calcio iónico es fundamental para la homeostasis y funciones del organismo (coagulación, potencial de acción, contracción, mensajero, etc.), se creyó pertinente buscar la sensibilidad y especificidad de esta prueba (relación del calcio y mortalidad) y se observó que el punto de cohorte con mayor sensibilidad (55%) y especificidad (91.7%) fue de 0.70 mmol/L de calcio iónico a las 24 horas. Con estos resultados observados en esta gráfica (ver gráfica 6) se cree que es necesario aumentar el número de población para darle mayor significancia y validez.

En diferentes países de Europa y Norte América se han diseñado e implementado diversas estrategias en el estudio de marcadores pronósticos con pacientes ingresados a la UCI, y en especial en aquellos con sepsis o choque séptico. Con ello, las investigaciones relacionadas a marcadores de mortalidad como el calcio iónico son relevantes para mejorar el pronóstico en la mortalidad y más aún en países con alta prevalencia de pacientes con sepsis y choque séptico.

### **XIII. CONCLUSIONES**

- 1- Se demostró que la concentración del nivel de calcio iónico se asoció con mortalidad en los pacientes con choque séptico ( $p=0.002$ ).
- 2- Se determinó que el nivel de calcio iónico al ingreso fue de 0.78 mmol/L y a las 24 horas de 0.84 mmol/L.
- 3- La comorbilidad más importante fue la hipertensión arterial sistémica (27.5%) pero no se relacionó con la mortalidad ( $p=0.268$ ) sin significancia estadística.
- 4- La complicación más frecuente fueron las relacionadas a eventos posquirúrgicos (dehiscencia de herida y perforación de víscera).
- 5- El promedio de días de estancia intrahospitalaria dentro de la unidad de cuidados intensivos por choque séptico fue de 14.94 días sin significancia estadística ( $p=0.288$ ).
- 6- El género más afectado fueron los hombres en un 62.67%.
- 7- El grupo etario con mayor frecuencia de mortalidad fue de 40-49 años sin asociación estadística ( $p=0.954$ ).

#### **XIV. PROPUESTAS**

De acuerdo a los resultados obtenidos se hace la siguiente propuesta:

Aumentar el tamaño de la muestra con el fin de mejorar la sensibilidad y especificidad del calcio iónico como biomarcador de mortalidad.

Comparar el calcio iónico con otro marcador biológico ya validado como el lactato para poder comparar la validez entre ambos.

## XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Agier J, Pastwińska J, Brzezińska-Błaszczyk E. (2018). An overview of mast cell pattern recognition receptors. *Inflammation Research*. 67(9):737-746. [[Link](#)]
2. Aisa AA, Soto ME, Camarena AG, Franco GJ, Soto RC, Pérez TI. (2021). Study of Ionized Magnesium and Calcium Levels in a Cohort of Patients with Septic Shock Treated with Standard Therapy and Antioxidants. [[Link](#)]
3. Alagbe AE, Domingos IF, Adekile AD, Blotta MH, Santos MN. (2022). Anti-inflammatory cytokines in sickle cell disease. *Molecular Biology Reports*. 1-10. [[Link](#)]
4. Arnoult D, Soares F, Tattoli I, Girardin SE. (2011). Mitochondria in innate immunity. *EMBO reports*. 12(9):901-910. [[Link](#)]
5. Behzadi P, García-Perdomo HA, Karpiński TM. (2021) Toll-like receptors: general molecular and structural biology. *Journal of Immunology Research*. [[Link](#)]
6. Boer W, van Tornout M, Solmi F, Willaert X, Schetz M, Oudemans-van Straaten H. (2020). Determinants of Total/ionized Calcium in patients undergoing citrate CVVH: A retrospective observational study. *Journal of Critical Care*. 59:16-22. [[Link](#)]
7. Caraballo C, Jaimes F. (2019). Focus: death: organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. *The Yale journal of biology and medicine*. 92(4):629. [[Link](#)]
8. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. (2018). Sepsis and septic shock. *The Lancet*. 392(10141):75-87. [[Link](#)]
9. Cernada M, Pinilla-Gonzalez A, Kuligowski J, Morales JM, Lorente-Pozo S, Pineiro-Ramos JD. (2022). Transcriptome profiles discriminate between Gram-positive and Gram-negative sepsis in preterm neonates. *Pediatric Research*. 91(3):637-645. [[Link](#)]
10. Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) y Organización Panamericana de la Salud (OPS). La sepsis como causas de egreso hospitalario en México; una revisión retrospectiva 2008-2015. [Consultado 29 de marzo 2022]. [[Link](#)]
11. Cutler NS. (2020). Diagnosing sepsis: qSOFA is not the tool we're looking for. *The American Journal of Medicine*. 2020; 133(3); 265-266. [[Link](#)]
12. Diamond MS, Kanneganti TD. (2022) Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nature immunology*. 1-12. [[Link](#)]
13. Doganyigit Z, Eroglu E, Akyuz, E. (2022). Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: From bench to bedside. *Human & Experimental Toxicology*. 41:09603271221078871. [[Link](#)]
14. El Hossary ZI, Saad Eldin SM, Matar HH, Askar IAH. (2021). Risk Factors of Hypocalcemic Patients at Surgical Intensive Care Unit of Zagazig University Hospitals. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 85(2):3753-3757. [[Link](#)]

15. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. (2019). Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bulletin of the National Research Centre*. 43(1):1-12. [\[Link\]](#)
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*. 47(11):1181-1247. [\[Link\]](#)
17. Favus MJ, Goltzman D. (2008). Regulation of calcium and magnesium. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2008; 8:173-179. [\[Link\]](#)
18. Gorordo DLA, Merinos SG, Estrada ERA, Medveczky ONI, Amezcua GMA, Morales SMA, Uribe MSE. (2021). Sepsis y choque séptico en los servicios de urgencias de México: estudio multicéntrico de prevalencia puntual. *Gaceta médica de México*. 156(6):495-501. [\[Link\]](#)
19. He W, An Y, Huang L, Luo H, Chen J, Li W. (2020). Calcium supplementation prolongs the time of hospitalization and has a double effect on mortality in septic patients: a retrospective study from MIMIC-III. [\[Link\]](#)
20. Kany S, Vollrath JT, Relja B. (2019). Cytokines in inflammatory disease. *International journal of molecular sciences*. 20(23):6008. [\[Link\]](#)
21. Karpf L, Trichot C, Faucheux L, Legbre I, Grandclaoudon M, Lahoute C. (2022). A multivariate modeling framework to quantify immune checkpoint context-dependent stimulation on T cells. *Cell Discovery*. 8(1):1-16. [\[Link\]](#)
22. Kumar V. (2020). Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets. *International immunopharmacology*. 89:107087. [\[Link\]](#)
23. Lee JW. (2010). Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolytes & Blood Pressure*. 8(2):72-81. [\[Link\]](#)
24. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. (2019). Structure and function of the immune system in the spleen. *Science immunology*. 4(33):eaau6085. [\[Link\]](#)
25. Li H, Chen J, Hu Y, Cai X, Tang D, Zhang P. (2022). Clinical value of serum calcium in elderly patients with sepsis. *The American journal of emergency medicine*. 52:208-211. [\[Link\]](#)
26. Liu Y, Chai Y, Rong Z, Chen Y. (2020). Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 76(3):93-200. [\[Link\]](#)
27. Machado FR, Azevedo LCP. (2018). Sepsis: a threat that needs a global solution. *Critical care medicine*. 46(3):454-459. [\[Link\]](#)
28. Moore EW. (1970). Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *The Journal of clinical investigation*. 49(2):318-334. [\[Link\]](#)
29. Napolitano LM. (2018). Sepsis 2018: definitions and guideline changes. *Surgical infections*. 2018; 19(2):117-125. [\[Link\]](#)

30. Pan American Health Organization (PAHO). Sepsis: General Information. [Consultado 29 de marzo 2022]. [\[Link\]](#)
31. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V. (2020). Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine*. 2020; 69(3):485-495. [\[Link\]](#)
32. Prescott HC, Angus DC. (2018). Enhancing recovery from sepsis: a review. *Jama*. 319(1):62-75. [\[Link\]](#)
33. Rajaei A, Barnett R, Cheadle WG. (2018) Pathogen-and danger-associated molecular patterns and the cytokine response in sepsis. *Surgical infections*. 19(2):107-116. [\[Link\]](#)
34. Rastogi A, Kumar S, Kumar R, Singh AK, Kumar C, Prakash G. (2021). Cross-sectional Study of Calcium Phosphate Product and Intact Parathyroid Hormone Levels in Predialysis and Postdialysis Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 32(4):967. [\[Link\]](#)
35. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G. (2019). Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *The Lancet Infectious Diseases*. 19(12):e422-e436. [\[Link\]](#)
36. Sierawska O, Małkowska P, Taskin C, Hryniewicz R, Mertowska P, Grywalska E. (2022). Innate Immune System Response to Burn Damage—Focus on Cytokine Alteration. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(2):716. [\[Link\]](#)
37. Tianyi FL, Tochie JN, Danwang C, Mbonda A, Temgoua MN, Mapoh SY. (2019). Global epidemiology of septic shock: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019; 9(11):e032289. [\[Link\]](#)
38. Tinawi M. (2021). Disorders of calcium metabolism: hypocalcemia and hypercalcemia. *Cureus*. 13(1). [\[Link\]](#)
39. Torres MJM, Peterson JM, Wolf SE. (2021). Detection of infection and sepsis in burns. *Surgical Infections*. 22(1):20-27. [\[Link\]](#)
40. Tridente A. (2018). Sepsis 3 and the burns patient: do we need Sepsis 3.1?. *Scars, Burns & Healing*. 4:2059513118790658. [\[Link\]](#)
41. Trzeciak A, Pietropaoli AP, Kim M. (2020). Biomarkers and associated immune mechanisms for early detection and therapeutic management of sepsis. *Immune Network*. 20(3). [\[Link\]](#)
42. Vasudeva M, Mathew JK, Groombridge C, Tee JW, Johnny CS, Maini A, Fitzgerald MC. (2021). Hypocalcemia in trauma patients: A systematic review. *The journal of trauma and acute care surgery*. 90(2):396. [\[Link\]](#)
43. Yu E, Sharma S. (2021). Physiology, Calcium. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); PMID: 29489276. [\[Link\]](#)

44. Zheng X, Wu Y, Bi J, Huang Y, Cheng Y, Li Y. (2022). The use of supercytokines, immunocytokines, engager cytokines, and other synthetic cytokines in immunotherapy. Cellular & molecular immunology. 1-18. [\[Link\]](#)

Anexos 1

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Hospital General de la Villa

Especialidad Medicina Crítica

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**NIVELES DE CALCIO IÓNICO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.**

NHC : \_\_\_\_\_ Choque Séptico (1.- Si; 2.- No): \_\_\_\_\_

Género (1.- Mujer; 2.- Hombre): \_\_\_\_\_

Edad (años) \_\_\_\_\_ Nivel de calcio iónico al ingreso (mmol/L): \_\_\_\_\_

Nivel de calcio iónico después de 24 horas del ingreso (mmol/L): \_\_\_\_\_

Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (días): \_\_\_\_\_

Comorbilidades (1. HAS; 2. DM; 3. IRC; 4. Obesidad, 5- Otras) \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

Motivo de egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos (1.-mejoría; 2.- voluntario; 3.- defunción): \_\_\_\_\_

Defunción (1.- sí; 2.- no): \_\_\_\_\_