

11237

29.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO
"LA RAZA" DEL I.M.S.S.

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

Detección de Hipocalcemia Neonatal con el Q-0Tc y su Correlación con el Calcio Libre

TESIS RECEPCIONAL

PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :
DR. RAUL CORTES AYON

México, D. F.

1984



IMSS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

Introducción	hoja 2
Objetivos	" 6
Hipótesis	" 7
Antecedentes Científicos	" 8
Planteamiento del problema	" 22
Material y Métodos	" 23
Resultados	" 29
Discusión	" 40
Conslusiones	" 46
Bibliografía	" 48

INTRODUCCION

La hipocalcemia entendida como una baja en la concentración sérica de Calcio, específicamente en su fracción iónica, la cual ocasiona un cuadro clínico variable, determinado en primer lugar por la hiperexcitabilidad de las células nerviosas, con manifestaciones clínicas múltiples, - las cuales dependen de: la edad del paciente, la intensidad de la hipocalcemia, así como su asociación con otras alteraciones electrolíticas. Encuentra esta su más alta incidencia en el recién nacido por las características fisiológicas del periodo perinatal, las principales son:

a) Durante la etapa fetal, el aporte de Calcio se encuentra asegurado por un mecanismo de transporte activo-transplacentario (11), con aporte en el tercer trimestre - de hasta 150 mg/kg de peso fetal/día, mientras que al nacimiento este aporte disminuye hasta 15 a 45 mg/kg/día (4) entre el primero y tercer día, y depende del tipo de alimentación. El riesgo aumenta por falta de aporte o pérdidas excesivas (ayuno prolongado, diarrea, etc.).

b) Al nacimiento hay un aumento en el aporte endógeno de Fósforo, lo que ocasiona su incremento en la concentración sérica. Esta elevación sérica produce un bloqueo en la producción de Parathormona y Calcitonina, resultando así el descenso de la concentración sérica de Calcio. Esto, se puede agravar por una dieta rica en Fósforo (Leche de vaca, cereales, etc.).

c) La síntesis de vitamina $1,25-(\text{HO})_2\text{-D}_3$, se encuentra disminuida, principalmente en el recién nacido de pretérmino, donde se menciona un bloqueo en la 1 - hidroxilación renal. Esto se agrava por un aporte deficiente de vitamina D2 y D3. (9)

d) En recién nacidos menores de 3 días se presenta un hipoparatiroidismo funcional por inmadurez, que se manifiesta por una respuesta baja en la secreción de hormona paratiroidea durante la exangineotransfusión; esta deficiencia es más severa en recién nacidos de pretérmino, hijos de madres diabéticas, así como en neonatos gravemente enfermos. (14,18)

e) Debido a que existe un aporte elevado de Calcio "in útero", también se encuentran elevados los niveles de Calcitonina, lo cual puede desencadenar una baja en la concentración sérica de Calcio al disminuir el aporte al nacer. (1,4,15).

f) En los recién nacidos que presentan Sufrimiento fetal agudo y asfixia neonatal, se puede precipitar hipocalcemia al administrar drogas alcalinizantes del tipo del Bicarbonato de Sodio o por alcalosis de cualquier otra etiología (4).

Para establecer el diagnóstico de certeza es necesario contar con la determinación sérica de Calcio ionizado sin embargo, en nuestro medio no contamos con la tecnología adecuada para esta. Es conocido que dentro de las fracciones séricas del calcio la que mejor se correlaciona con el iónico es la fracción libre (ultrafiltrable o dializable).

En el presente estudio se toma este parámetro (Calcio libre) como el más fidedigno para establecer el diagnóstico de Hipocalcemia y, es con el que se comparan los métodos aquí estudiados.

La inquietud por realizar un diagnóstico oportuno, rápido y por métodos no invasivos, ha estimulado a los investigadores de todos los tiempos. Entre estos métodos ha destacado la electrocardiografía, que consiste en el registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón obtenido en la superficie del cuerpo. (34). Dentro de los variados atributos que se le han otorgado al electrocardiograma, -- destaca la posibilidad de detectar algunas alteraciones de los electrolitos corporales, así encontramos en la literatura (21,22), las modificaciones que se presentan durante, la hipo o hiperkalemia y en la hipo o hipercalcemia.

Ya desde 1922, Carter y Adreus (21), establecieron -- que la hipocalcemia produce modificaciones del intervalo Q-T en el electrocardiograma. Estudios posteriores han relacionado el registro del complejo QRS-T, con el potencial de acción de las células miocárdicas (fig. 2); al conocer los eventos iónicos que se suceden a través de la membrana durante el potencial de acción, sumado al conocimiento de la contribución que hace cada ion durante las diferentes -- fases de dicho potencial. Se ha establecido que el periodo de acción de las corrientes de calcio se encuentra durante la fase 2 del potencial de acción (fase de meseta) -- (25), por lo que las modificaciones en la concentración extracelular del calcio alteran principalmente la duración --

del segmento S-T en el electrocardiograma.

La finalidad de este trabajo es encontrar el método - más rápido, sencillo y eficiente, para establecer el diagnóstico de Hipocalcemia en el recién nacido. Para lo anterior se obtuvo la correlación que existe entre el Calcio - libre con: el Q-cTc, el Q-Tc, el Calcio total, el Calcio - iónico calculado por el nomograma de McLene y Hastings y, el Calcio libre calculado a partir de la fórmula:

$$\text{Ca l} = \left[(8 \times \text{Alb}) + (2 \times \text{Glob}) + 3 \right] - 100 \times \text{Ca T}$$

comparando la sensibilidad, especificidad, valor pronóstico del resultado positivo, valor pronóstico del resultado negativo, la eficiencia y el coeficiente de correlación de cada uno de ellos.

No se encuentra en la literatura un estudio de esta naturaleza.

O B J E T I V O S

I.- Demostrar que la prolongación del intervalo Q-oTc del electrocardiograma en el neonato es un método rapido y fidedigno para establecer el diagnóstico de Hipocalcemia - en este grupo de pacientes.

II.- Hacer una correlación entre el Calcio libre (Ultrafiltrable) y el intervalo Q-oTc, con el objeto de conocer el nivel sérico de Calcio libre partiendo de medir el intervalo Q-oTc.

III.- Comparar la eficiencia y efectividad del intervalo Q-oTc con varios métodos para el diagnóstico de Hipocalcemia, tomando como parametro diagnóstico la concentración sérica de Calcio libre.

H I P O T E S I S

A) DE TRABAJO:

La medición del intervalo Q-oTc en el electrocardiograma, se correlaciona estrechamente con los niveles séricos de Calcio Libre en el recién nacido; por lo que encontrar un intervalo Q-oTc prolongado (mayor de 0.24) es diagnóstico de Hipocalcemia en el recién nacido.

B) NULA :

La prolongación del intervalo Q-oTc en el recién nacido no es específica de Hipocalcemia, por lo que su determinación no apoya el diagnóstico ni es un parametro para el tratamiento.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El calcio es el ion divalente más abundante de la economía, se encuentra distribuido fijo en el hueso el 99% y, en los líquidos corporales el 1% (1). El calcio que se encuentra en el líquido intravascular se divide en 2 fracciones (2): a) El calcio fijo a proteínas o no difusible - (30 a 35 % del calcio total), el cual depende de: La concentración de proteínas plasmáticas, del calcio total, del pH sérico y de la temperatura; b) La segunda fracción es el calcio libre o ultrafiltrable, que se encuentra a su vez en dos estados moleculares (3): El primero formado por complejos y quelados, o no ionizado (5 a 15 % del calcio total); el segundo es el calcio ionizado, el cual constituye la fracción activa (4). (fig. 1)

El calcio interviene en múltiples procesos fisiológicos del organismo, de los cuales son de interés para el propósito de este estudio:

i) Estabiliza la membrana celular de las células excitables modificando el transporte iónico.

ii) Regula la liberación de neurotransmisores en la sinapsis.

iii) Juega un papel importante en el potencial de acción, principalmente en las células miocárdicas. (fig. 2)

iv) Es el responsable del acoplamiento entre la actividad eléctrica y la contracción de las células musculares. (1,5,6,7) (fig. 3).

COMPONENTES DEL CALCIO SÉRICO TOTAL

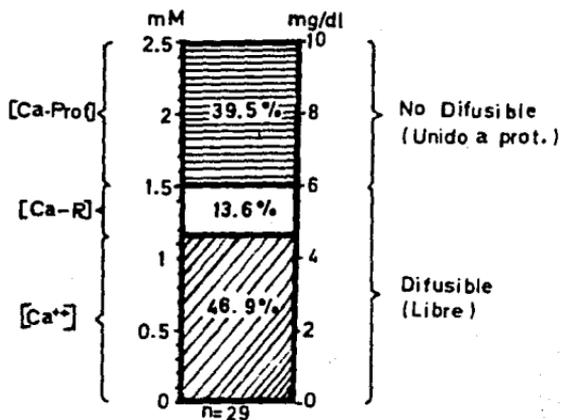


FIG. 1

CORRIENTES IONICAS

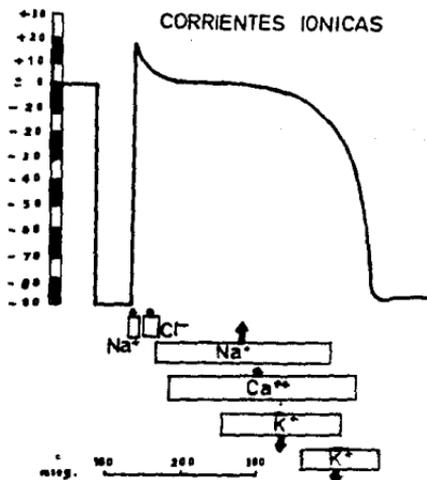


FIG. 2

EVENTOS IONICOS DEL Ca^{++} Y SUS PRINCIPALES
MECANISMOS DE REGULACION INTRACELULAR

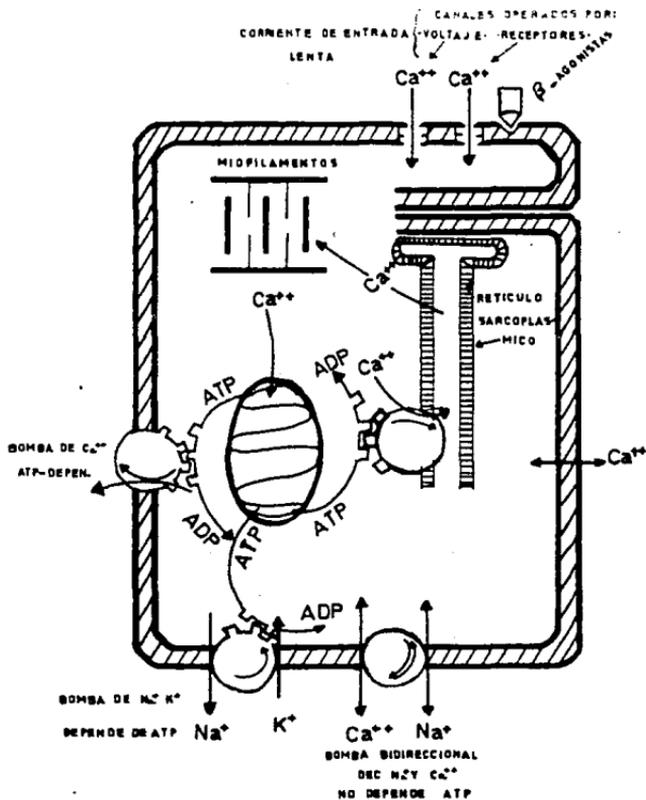


FIG. 3

Otras acciones de importancia dentro de los procesos fisiológicos normales son:

v) Influencia la transmisión de iones en las membranas de los organelos intracelulares.

vi) Ejerce efectos sobre la síntesis, secreción y efectos metabólicos de las hormonas, principalmente la PTH y la Calcitonina.

vii) Afecta la liberación y activación de algunas enzimas intra y extracelulares.

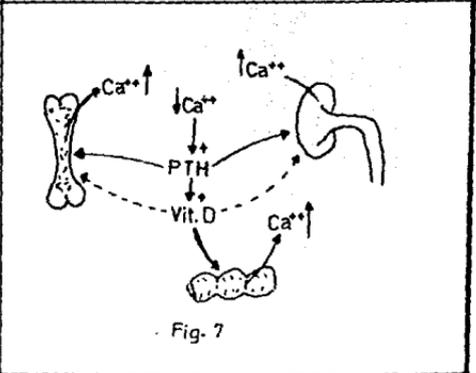
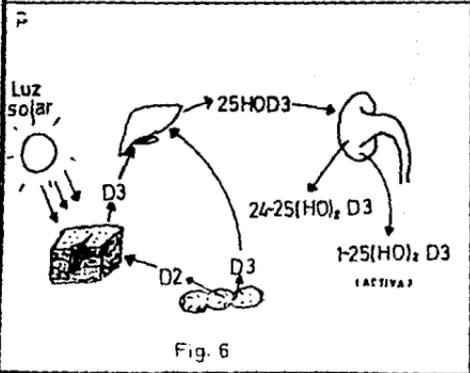
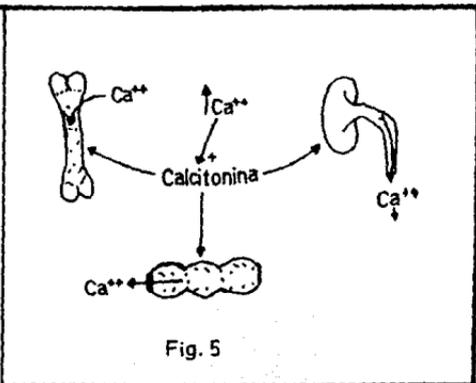
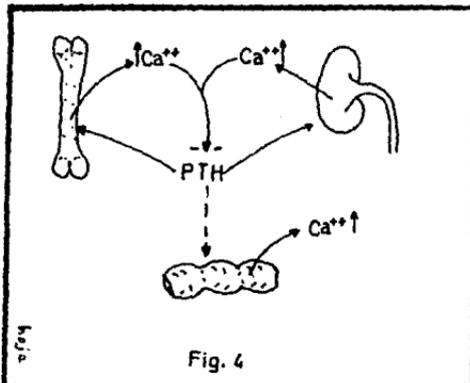
viii) Actúa como segundo mensajero intracelular junto con el AMP-c y el fosfato monohidrogenado; La relación, entre el AMP-c y el calcio es antagonista.

ix) Interviene en el proceso de coagulación por varios mecanismos: En la adhesividad plaquetaria, activación del factor X, en la transformación de protrombina en trombina y en la estabilización de la fibrina.

x) En el metabolismo óseo: Forma la matriz inorgánica interviene en los procesos de formación ósea, calcificación, remodelación y en la maduración de los osteocitos. (1,10,11,12)

El metabolismo del calcio está regulado por la Parathormona (1) (fig. 4), la calcitonina (8) (fig. 5) y la vitamina D (9) (fig. 6 y 7). Otros factores que alteran la concentración sérica de calcio y su metabolismo son: el fósforo, el magnesio, el pH, los andrógenos y estrógenos. (1,4;10 y 11).

La principal alteración del calcio en el recién nacido es la hipocalcemia; esto es una baja en la concentración



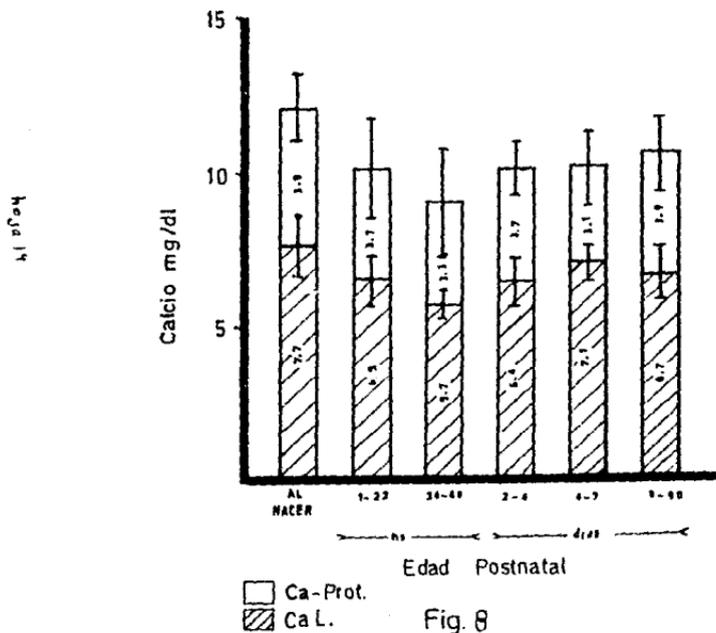
sérica de calcio; para hablar de ella, se han establecido límites arbitrarios en las diferentes fracciones séricas del calcio: Calcio total menor de 7 u 8 mg/dl (1,4), Calcio libre menor de 5 mg/dl (12) y, calcio ionizado menor de 3 mg/dl (13) (fig. 8). El diagnóstico de certeza de esta alteración se establece por la determinación sérica del calcio ionizado, el cual es la fracción activa (13). La correlación entre calcio total y calcio ionizado es --- prácticamente nula, ya que la fracción unida a proteínas --- varía por los factores previamente mencionados, por lo que incluso tratar de inferir los niveles de calcio iónico con el nomograma de McLean y Hastings, presenta un elevado margen de error; mientras que la correlación entre el calcio-libre y el ionizado es adecuada. Por lo anterior la determinación del calcio total no es un parametro adecuado para establecer el diagnóstico de hipocalcemia, mientras que la determinación sérica del calcio libre si lo es.

La hipocalcemia en el periodo neonatal se puede presentar en dos formas principales:

1.- Hipocalcemia Neonatal Temprana: Es aquella que se presenta en los primeros 3 días de vida extrauterina y generalmente se asocia con recién nacidos enfermos, con antecedentes o factores predisponentes como son: Prematurez -- (menos de 37 semanas de gestación) (14), asfisia neonatal, parto prolongado o distócico, hijos de madres diabéticas - insulino-dependientes y toxemia (4,15). El cuadro clínico - generalmente se encuentra sobrepuesto a otras manifestaciones, ocasionadas por el padecimiento de fondo; las manifestaciones clínicas propias de la hipocalcemia en esta edad-

VALORES DE REFERENCIA DE Ca TOTAL

Y SUS FRACCIONES (Ca LIBRE Y Ca PROT.)

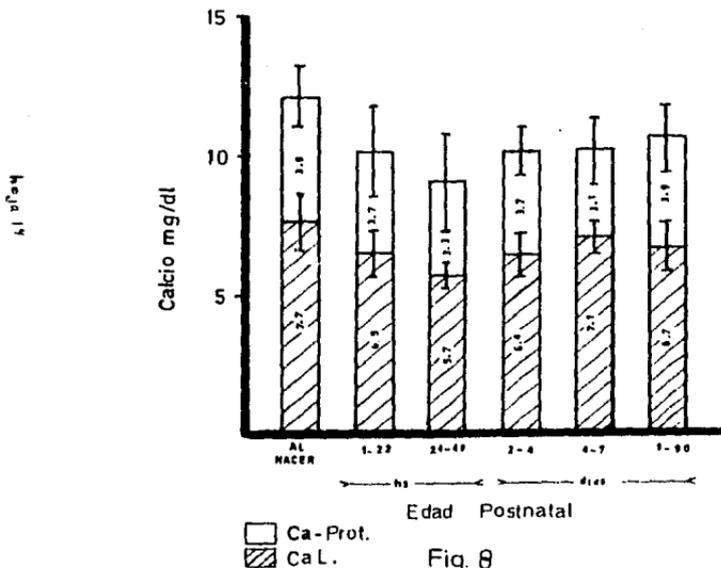


BERGMAN, ACTA PEDIATR. SCAND.
1971; 60: 870-80

Fig. 8

VALORES DE REFERENCIA DE Ca TOTAL

Y SUS FRACCIONES (Ca LIBRE Y Ca PROT.)



BERGMAN, ACTA PEDIATR. SCAND.
1971; 60: 620-26

actividades fisiológicas del calcio se encuentra el papel que desempeña éste en el potencial de acción de las células miocárdicas. Desde 1922 Carter y Andrews (21), describieron las anomalías del intervalo Q-T en relación, con la hipocalcemia. En 1929 White y Mudd (22) publican un análisis detallado sobre este punto. En 1961 Bronski y cols. (23, 24), realizaron un estudio sobre las alteraciones del calcio reflejadas en el Electrocardiograma en pacientes adultos con hipo e hiperparatiroidismo y analizaron las alteraciones en: Frecuencia cardiaca, ritmo, intervalos P-R, QRS, Q-oTc, Q-aTc, Q-Tc y Q-U, así como en la onda T. Estos autores concluyen en su análisis, que las principales alteraciones electrocardiográficas se encuentran en los intervalos Q-Tc, Q-oTc y Q-aTc; de estos 3 intervalos el más fidedigno es la medición del Q-oTc, que es el intervalo que va del inicio de la onda Q al origen de la onda T, corregido para la frecuencia cardiaca utilizando la fórmula de Bazzet.

$$Q-oTc = \frac{Q-oT}{\sqrt{R-R}}$$

donde: -Q-oT= Intervalo que va del origen de la Q al origen de la T x 0.04

-R-R= Es la distancia de una onda R a otra onda R de dos ciclos contiguos x 0.04

-Q-oTc = 0.24 (valor normal)

Estos autores proponen una curva para obtener o calcular la concentración sérica de calcio total a partir de la medición del Q-oTc. (fig. 9)

Posteriormente se han hecho otros estudios para deter

CORRELACION ENTRE Ca T Y Q-oTc

hcfje 17

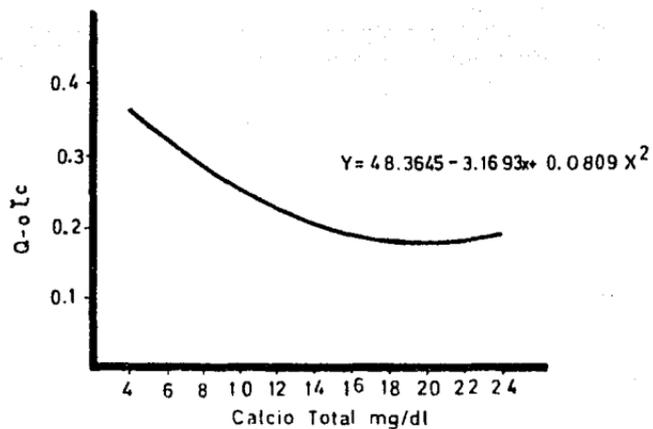


Fig. 9

Bronski; Am. J. Cardiology
junio 1961 ; 7: 840-43

minar el papel específico del calcio en el potencial de acción, así Beeler y Reuter en 1970 (25), investigaron sobre este tópico y concluyeron: a) La corriente de entrada lenta en el potencial de acción esta dada por iones de calcio b) La conductancia de la membrana para el calcio es altamente dependiente del voltaje, la cual disminuye con el tiempo y se encuentra en el rango de positividad del potencial de acción. c) Esta corriente de calcio, contribuye a la presencia de la fase de meseta en el potencial de acción (fig. 2 y 3).

El interés por la detección de hipocalcemia en el recién nacido, ha sido más importante a partir de 1974 en que Colletti y cols. (26), revisaron un grupo de recién nacidos de pretérmino y de término con sintomatología compatible con hipocalcemia e hicieron una correlación entre la determinación sérica del calcio ionizado y el Q-cTc; la conclusión obtenida es que el Q-cTc permite un diagnóstico rápido y oportuno de hipocalcemia en los recién nacidos de alto riesgo. Describen además el método para determinar el origen de la onda T en los trazos en que esta no se pueda definir y consiste en trazar una línea recta desde el origen del segmento S-T hasta la cima de la onda T, se determina el origen de la onda T como el punto medio de esta línea llevado a la línea isoeletrica del trazo electrocardiográfico (fig. 10).

En 1978 Giaccioia y Wagner (27) relacionaron el Q-cTc y el calcio sérico ionizado en recién nacidos de pretérmino y de término, para valorar si la medida de este intervalo

MEDICION DEL Q-T Y Q-oT Y SU CORRELACION CON LAS FASES
DEL POTENCIAL DE ACCION DE LAS CELULAS MIOCARDICAS

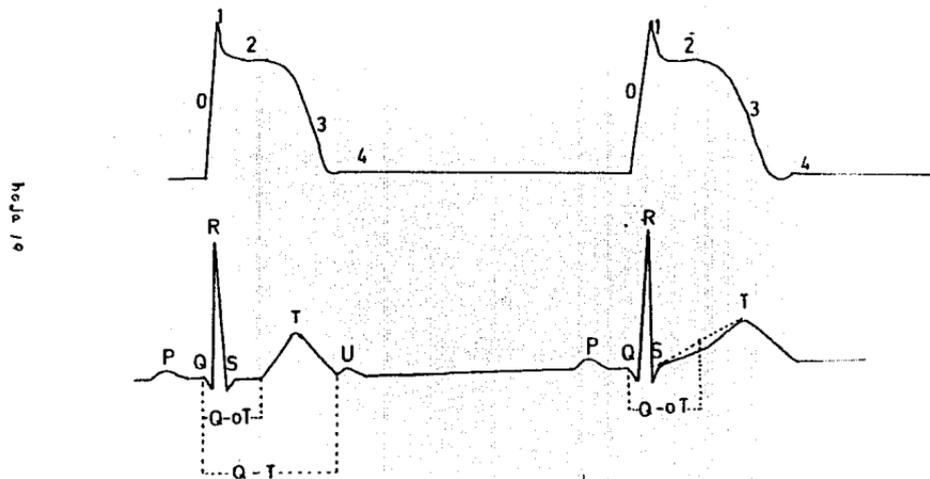


FIG. 10

en el electrocardiograma es adecuada como control en el tratamiento de la hipocalcemia al manejarse con infusión de calcio, demostrándose que el método es útil. Mencionan, sin embargo, que al calcular la concentración sérica de calcio ionizado a partir de la medición del intervalo QoTc tiene una dispersión muy amplia, por lo que no es fidedigna, por lo que solo se puede tomar como una valoración cualitativa. Un dato interesante que encuentran estos autores es que los recién nacidos de pretermino críticamente enfermos, con alteraciones severas del Sistema Nervioso Central principalmente por hemorragia y/o infección, no se encuentra correlación entre el intervalo mencionado y el calcio ionizado.

En 1980 Stejskal y cols. (28), estudiaron recién nacidos de pretermino, correlacionando el calcio total con el Q-Tc y el Q-oTc. Encontraron que el Q-Tc tiene una sensibilidad de 50 %, con una especificidad de 93.7%; mientras que el Q-oTc, la sensibilidad fue de 77 % con una especificidad de 94.4 %, para la detección de hipocalcemia.

Se menciona que la prolongación del Q-Tc puede estar dada además de la hipocalcemia por: Hipokalemia, choque, carditis, administración de quinidina, hemorragia subaracnoidea, (29), y algunas intoxicaciones como la de insecticidas organofosforados (32), ocasionalmente cardiomegalia (30, 31). De los anteriores los que se ha demostrado que alteran el Q-oTc son: Administración de quinidina, hemorragia del Sistema Nervioso Central, Intoxicaciones por organofosforados, carditis, administración de digital y la -

cardiomegalia, el resto de los mencionados dan alteración en la duración de la onda T por lo que no afectan el Q-OTc

No se encuentra en la literatura una correlación entre el calcio libre y el intervalo Q-OTc.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los servicios de primer contacto para los recién nacidos son los de Urgencias y cuneros, en particular en el -- servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General del Centro Médico "La Raza", donde el porcentaje de recién nacidos que se internan es alto; tanto en este servicio como en otras unidades no se cuenta con la determinación de calcio sérico en su fracción libre o en la ionizada, por lo -- que es necesario contar con un método con sensibilidad y -- especificidad adecuados para confirmar el diagnóstico de -- hipocalcemia y, llevar un control durante el tratamiento.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiaron 30 pacientes escogidos al azar, de todos los recién nacidos que ingresaron al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General del Centro Médico " La Raza" del I.M.S.S., durante un periodo de 3 meses. No se incluyeron aquellos pacientes en quienes se comprobó Menigitis y/o Hemorragia del SNC y, se excluyeron aquellos en quienes se sospechó ruptura de la membrana del filtro (ultra free calcium filter). Todos los pacientes tenían uno o más antecedentes predisponentes para hipocalcemia (tabla 1) la mayoría (80 %) presentaron uno o más datos clínicos compatibles con hipocalcemia (tabla 2), el resto fueron asintomáticos.

La edad gestacional fue de 30 a 40 semanas ($\bar{X} = 37.5$, $DE=2.9$), de los cuales 9 fueron de pretérmino y 21 de término. El peso varió de 1,075 a 3,690 g, ($\bar{X}=2,570$ $DE=660g$) de los que presentaron peso de - de 2,500 g fueron 12 pacientes y de + de 2,500 fueron 11 pacientes; La edad post natal fue de 9 hs a 26 días ($\bar{X}=8.9$ días, $DE=6.86$); El sexo masculino en 17 y femenino en 13 pacientes. (tabla 5). En todos ellos se tomó electrocardiograma en por lo menos las 6 derivaciones en el plano frontal, se determinó el Q-OT, y el Q-T, corrigiendolos para la frecuencia cardiaca con la formula de Bazzet, por el método descrito por Bronski y cols. (fig. 10), en por lo menos 3 complejos donde se apreciara con claridad el inicio de la onda T, en los que no -

CUADRO 1

ANTECEDENTES PREDISPONENTES EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

ANTECEDENTES	# DE PACIENTES
PESO BAJO	12
PRETERMINO	9
CESAREA	7
AYUNO PROLONGADO	6
ASFIXIA NEONATAL	4
ALIMENTACION ART.	4
R.P.M.	2
S.I.R.I.	2
ASINTOMATICOS	10

CUADRO 2

DATOS CLINICOS EN EL GRUPO GENERAL DE PACIENTES

DATO CLINICO	# DE PACIENTES
HIPERREFLEXIA	10
IRRITABILIDAD	9
CIANOSIS	9
HIPERTONIA	6
TEMBORES	5
CRISIS CONVULS. GEN	5
HIPOTONIA	5
CLONUS	4
APNEA	3
ESPASMO CARPOPEDAL	2
CRISIS CONVULSIVAS	1
ESTERDOR LARINGEO	1

CUADRO 3

# CASO	E.G. SEM	E.PN.	PESO	SEXO	H.
1	40	3 d	3,600 g	M	
2	36	5 d	2,350 g	F	H
3	30	1 d	1,075 g	F	
4	40	12d	3,750 g	M	
5	36	14d	2,850 g	M	
6	37	9 d	2,150 g	M	
7	40	18d	3,500 g	M	H
8	40	20d	3,500 g	M	H
9	40	23d	3,500 g	M	H
10	40	2 d	3,425 g	M	H
11	35	3 d	1,700 g	F	H
12	37	4 d	2,020 g	F	
13	-	15d	-	-	
14	-	7 d	-	-	
15	34	16d	2,250 g	M	
16	37	14d	2,150 g	M	H
17	40	12d	2,200 g	M	H
18	33	1 d	1,725 g	F	
19	40	2 d	3,100 g	M	
20	40	4 d	2,400 g	M	H
21	40	11d	2,950 g	F	
22	40	6 d	2,400 g	M	H
23	36	2 d	-	M	
24	37	2 d	2,700	M	H
25	40	11d	-	F	
26	33	8 d	-	-	
27	40	10d	-	M	H
28	40	9 d	-	M	H
29	36	6 d	2,100 g	F	
30	34	26d	2,240 g	F	
\bar{X}	37.5	8.9	2,570	16M	
D.E.	2.9	6.86	0.680	9F	
n	28	30	23		13

CARACTERISTICAS DEL GRUPO ESTUDIADO

E.G.SEM= EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS

E.PN = EDAD POSTNATAL

H= HIPOCALCEMIA

se logró determinar con claridad, se utilizó el método descrito por Colletti y cols. (fig. 10), realizándose aproximación hasta de 1/10 de mm en la medición, tomándose como Q-oTc y Q-Tc el promedio de los 3 complejos medidos de cada paciente. Al mismo tiempo se tomaron muestras para la determinación de calcio total, calcio libre, Mg, Cl, P, Na, K, pH, PCO2 y proteínas totales; para lo anterior se obtuvieron 5 ml de sangre total con técnica anaeróbica con una jeringa desechable de 10 ml, se pasó inmediatamente a un tubo "Vacutainer" de 5 ml sin anticoagulante, se dejó coagular la muestra durante 30 minutos y se centrifugó para separar el plasma con una jeringa de tuberculina manteniendo la anaerobiosis, se pasó el plasma a través de un filtro "Ultrafree Calcium Filter", recolectándose la muestra, en un microtubo desechable hasta su procesamiento; en el plasma restante en el tubo vacutainer, se realizaron el resto de las determinaciones antes mencionadas con las técnicas habituales, el pH, PCO2, Na, K, en el laboratorio de Urgencias de esta unidad y el resto de las determinaciones en el laboratorio de rutina con técnicas ya montadas.

Se realizó la correlación entre el calcio libre con: el Q-Tc y el Q-oTc, por una línea de regresión logarítmica con la siguiente fórmula:

$$\ln Y = aX + b$$

$$Y = \text{anti-}\ln (aX + b)$$

donde: X= Q-Tc ó Q-oTc

Y= Calcio libre

$$a = \frac{n \sum (X \ln Y) - \sum X \sum \ln Y}{n \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

$$b = \ln \bar{Y} - a \bar{X}$$

se obtuvo además el Error Estandar de la curva (Syx):

$$Syx = \frac{\ln Y^2 - a \ln Y - b (X \ln Y)}{n}$$

El coeficiente de correlación se obtuvo por el método de la "r" de Pearson, a su vez de este se obtuvo el coeficiente de probabilidad (p), por las tablas correspondientes. Se realizó además comparación de las medias de ambos intervalos del electrocardiograma, entre recién nacidos normales e hipocalcémicos, por medio de la "t" de Student, con la siguiente fórmula:

$$t = (\bar{X}_a - \bar{X}_b) \frac{n(n-1)}{SX^2}$$

se obtuvo posteriormente el coeficiente de probabilidad (p) por las tablas correspondientes.

Así mismo se realizó una correlación lineal simple entre el calcio libre con: Calcio total, Calcio ionizado obtenido por el nomograma de McLean y Hastings, y el calcio libre obtenido por la fórmula mencionada por Harrison (33)

$$(8 \times \text{alb}) + (2 \times \text{glob}) + 3 = \text{Proteinato de Ca} \\ (\text{Ca-Prot} - 100) \times \text{Ca Total} = \text{Calcio libre}$$

se obtuvo el coeficiente de correlación (r) y el de probabilidad, con los métodos antes mencionados y las tablas correspondientes.

En todas estas pruebas se evaluó:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{PV}{PV + NF}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{NV}{NV + PF}$$

$$\text{Valor pronóstico del resultado positivo} = \frac{PV}{PV + PF}$$

$$\text{Valor pronóstico del resultado negativo} = \frac{NV}{NV + NF}$$

$$\text{Eficiencia} = \frac{PV + NV}{PV + PF + NV + NF}$$

donde: PV = Positivos verdaderos

PF = Positivos falsos

NV = Negativos verdaderos

NF = Negativos falsos

Se compararon estos parametros de cada una de las --- pruebas para aclarar su utilidad y confiabilidad en el Dx. de la Hipocalcemia y, determinar con esto cual es la mas conveniente para los fines especificados en este estudio.

RESULTADOS

De los 30 pacientes estudiados, 13 presentaron hipocalcemia, las características en cuanto a edad gestacional peso, tipo de hipocalcemia, antecedentes predisponentes y datos clínicos se describen en las tablas 3, 4, 5.

El calcio libre varió entre 3.1 a 7.3 ($\bar{X} = 5.1$), el calcio total fue de 5 a 11.2 mg/dl ($\bar{X} = 8.26$), el calcio iónico se encontró entre 2.23 a 5.2 mg/dl ($\bar{X} = 3.99$) el calcio libre calculado varió entre 3.3 y 7.3 mg/dl ($\bar{X} = 5.49$). El Q-oTc se encontró entre 0.148 y 0.321 ($\bar{X} = 0.233$) y el Q-Tc fue de 0,330 a 0.514 ($\bar{X} = 0.427$). (Tabla 6).

Al comparar los valores del Q-oTc entre pacientes normocalcémicos e hipocalcémicos (calcio libre 5 mg/dl), por medio de la prueba de "t" se encontró: $t = 4.488$, con $p < 0.001$ (fig. 11). La correlación de éste con el calcio libre en 29 pacientes, se encontró con una línea de regresión logarítmica con $r = -0.821$, con $p < 0.001$. (fig. 12). - Las características de la prueba son: Sensibilidad= 85.71% Especificidad= 73.33 %, valor pronóstico del resultado positivo= 75 %, Valor pronóstico del resultado negativo= 84.71 %, Eficiencia= 79.31 (tablas 6 y 7)

El Q-Tc también se comparó entre pacientes normocalcémicos e hipocalcémicos, obteniéndose una $t = 0.440$, con $p > 0.1$ (fig. 11). La correlación de éste con el calcio libre,

CUADRO 4

CARACTERISTICAS Y ANTECEDENTES DE LOS PACIENTES
CON HIPOCALCEMIA

DATOS	# DE PACIENTES
FESO 2,500g	6
2,500g	5
EDAD 37	11
GESTAC. 37	2
EDAD 3 d	4
POSTNAT. 3 d	9
SEXO MASC.	10
FEM	2
SUF. FET. AGUDO	1
ASFIXIA NEONAT.	3
CESAREA	3
AYUNO	6
ALIM. ARTIF.	4
SIRI	2

CUADRO 5

SINTOMAS EN LOS PACIENTES

HIPOCALCEMICOS

SINTOMA	# DE PRESENTACION
HIPERREFLEXIA	7
HIPERTONIA	4
CIANOSIS	4
IRRITABILIDAD	4
CLONUS	4
CRISIS CONV.	4
APNEA	2
HIPOTONIA	2

CUADRO 6

# CASO	Ca T	Ca L	Ca I	Ca Ic	Q-eTe	Q-Tc
1	8.8	3.8	4.7	6.24	0.305	0.470
2	9.3	5.3	3.87	5.67	0.233	0.433
3	8.0	5.4	4.0	5.31	0.173	0.330
4	6.0	5.1	3.9	5.50	0.219	0.480
5	6.6	3.1	3.9	4.76	0.321	0.514
6	9.7	5.7	4.71	6.55	0.200	0.427
7	-	5.7	-	-	0.202	0.433
8	10.0	5.2	5.25	6.86	0.243	0.434
9	11.2	7.0	4.72	6.83	0.175	0.364
10	6.5	5.0	3.0	4.19	0.260	0.458
11	10.3	7.1	5.0	6.71	0.182	0.500
12	4.9	3.4	3.1	3.43	0.305	0.485
13	6.9	3.3	2.9	4.09	0.293	0.446
14	7.7	5.8	4.13	5.45	0.247	0.454
15	8.3	5.8	4.2	5.51	0.242	0.401
16	12.4	4.3	-	7.1	0.246	0.467
17	9.0	4.0	4.0	5.38	0.242	0.447
18	-	6.5	-	-	0.216	0.419
19	10.5	7.3	4.56	6.57	0.239	0.415
20	5.8	4.7	3	4.18	0.219	0.430
21	7.4	5.5	3.78	4.8	0.231	0.449
22	7.1	3.6	3.39	4.6	0.269	0.404
23	7.1	4.3	3.82	5.18	0.236	0.462
24	7.0	4.7	3.5	4.94	0.250	0.399
25	11.2	7.0	5.2	7.3	0.148	0.371
26	6.6	4.8	-	-	0.276	0.495
27	8.3	4.8	3.8	5.39	0.213	0.453
28	5.5	3.5	2.23	3.3	0.291	0.454
29	9.5	5.3	5.2	7.03	0.179	0.416
30	-	5.6	-	-	0.233	0.440
\bar{X}	8.26	5.11	3.99	5.49	0.233	0.436
DE	1.886	1.173	0.781	1.125	0.046	0.038
n	27	30	25	26	29	30

VALORES OBTENIDOS EN LAS DIFERENTES FRACCIONES DE
CALCIO Y VALORES ELECTROCARDIOGRAFICOS
(Figs. 12-16)

CUADRO 7

CARACTERISTICAS DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS

	Q-oTc	Q-Tc	Ca T	Ca Ic	Ca I
S	85.71 %	71.42 %	57.14 %	58.33 %	90.09 %
E	73.33 %	68.75 %	100 %	87.5 %	50.00 %
VPP+	75.00 %	66.66 %	100 %	87.5 %	62.00 %
VPP-	84.71 %	73.33 %	68.42 %	70.54 %	69.56 %
E	79.31 %	70.00 %	77.77 %	76.00 %	69.56 %
CORR.	-0.821	-0.387	0.630	0.630	0.617

S= SENSIBILIDAD

E= ESPECIFICIDAD

VPP+= VALOR PRONOSTICO DE LA PRUEBA POSITIVA

VPP-= VALOR PRONOSTICO DE LA PRUEBA NEGATIVA

E= EFICIENCIA DE LA PRUEBA

CORR= CORRELACION CON EL CALCIO LIBRE MEDIDO

CORRELACION ENTRE EL Q-oTc Y Ca L.

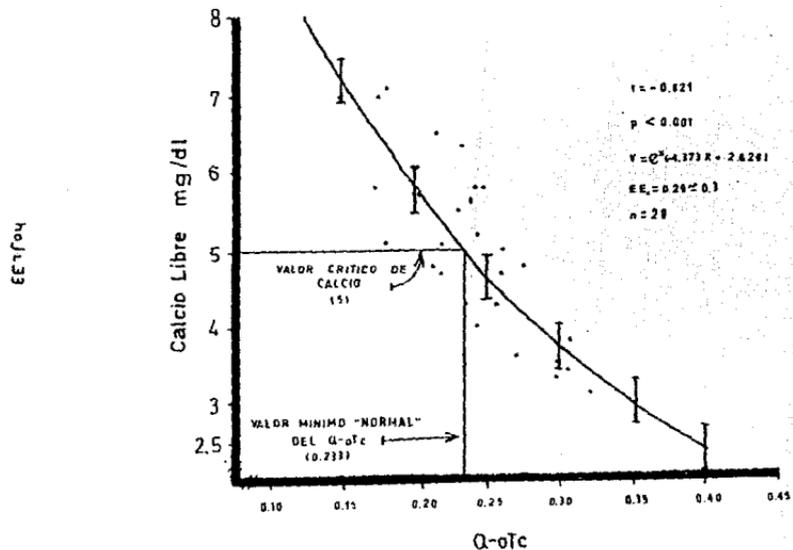


Fig. 12

CORRELACION ENTRE EL Q-oTc Y Ca L.

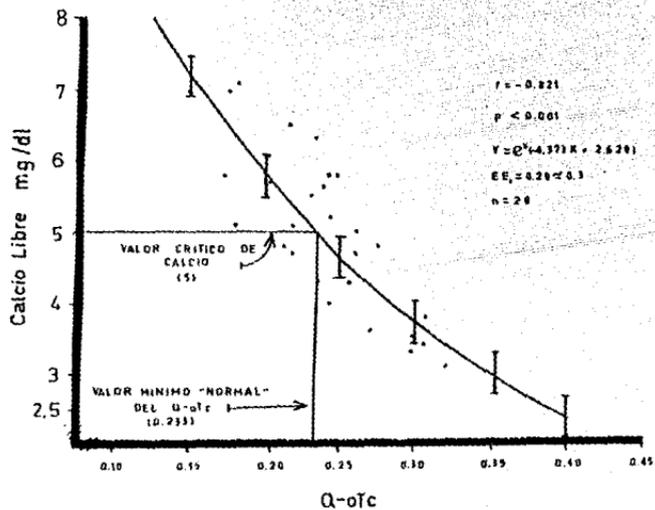


Fig. 12

EE7f04

mostró una línea de regresión logarítmica con $r=0.387$ con $p < 0,05$. Las características de la prueba son: Sensibilidad= 71.42 %, Especificidad= 68.75 %, Valor pronóstico del resultado positivo= 66.66 %, Valor pronóstico del resultado negativo= 73.33 %, Eficiencia = 70% (fig. 13, tabla 6 y 7).

La correlación entre el calcio libre y el calcio total en 27 pacientes obtenido por una regresión lineal, muestra $r = 0.630$, con $p < 0.01$ (fig. 14). Las características de la prueba son: Sensibilidad= 57.14 %, Especificidad= 100 %, valor pronóstico del resultado positivo= 100 %, valor pronóstico del resultado negativo= 68.42 %, Eficiencia = 77.77 % (tabla 6 y 7).

Se comparó la media del calcio libre con la media de calcio iónico calculado, se obtuvo una $t=3,57$ con $p < 0.01$, (fig. 11); La correlación obtenida entre estos dos parámetros por una regresión lineal fue: $r = 0.617$, con $p < 0.01$. Las características de la prueba son: Sensibilidad= 90.09 %, especificidad = 50%, valor pronóstico del resultado positivo= 62 %, valor pronóstico de la prueba negativa= 85 %, eficiencia = 69.56 % (fig. 15, tabla 6 y 7)

En la comparación de las medias entre el calcio libre medido, con el calcio libre calculado por la prueba de "t" se encontró: $t = -1.4$ con $p > 0.1$; la correlación entre ambos por una regresión lineal mostró: $r = 0.639$ con $p < 0.01$; las características de la prueba: Sensibilidad= 58.33 %, -

CORRELACION ENTRE CaL Y Q-Tc

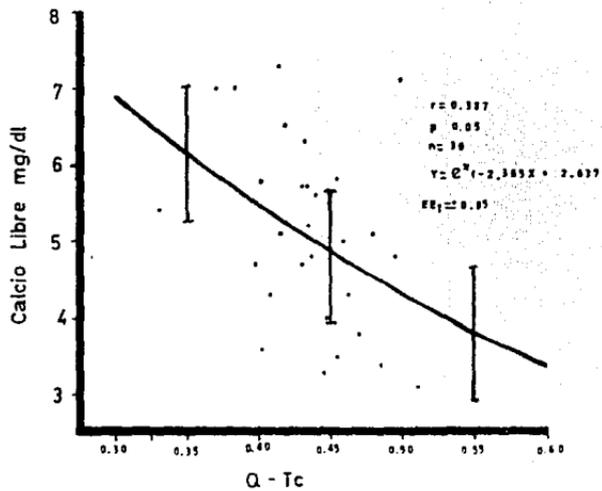


Fig.13

CORRELACION ENTRE CaL Y Q-Tc

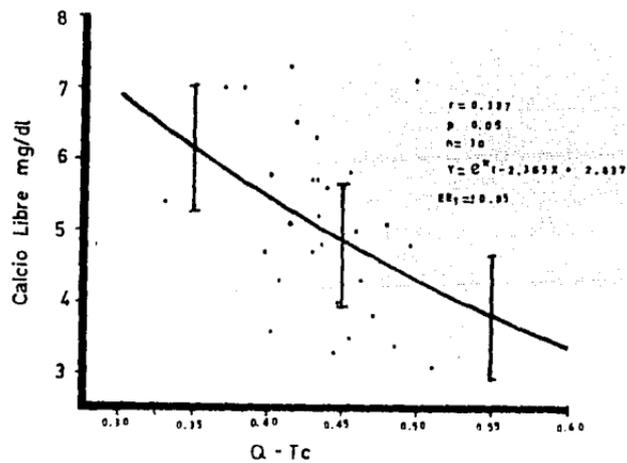


Fig.13

CORRELACION ENTRE CaL Y CaT

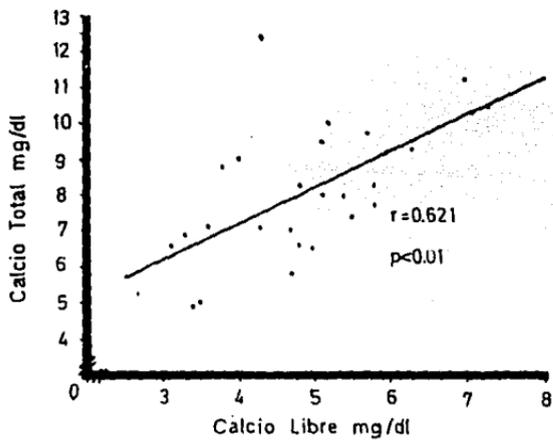


Fig.14

CORRELACION ENTRE CaL Y CaI.

(McLean y Hastings)

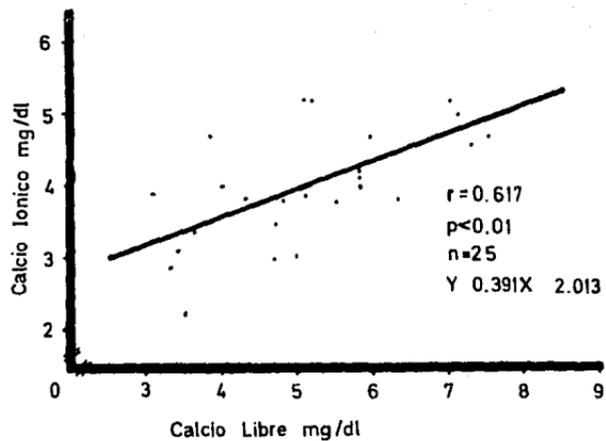


Fig. 15

especificidad= 92.30 %, valor pronóstico del resultado positivo= 87.5%, valor pronóstico del resultado negativo= -- 70.54 %, eficiencia de la prueba 76 %. (fig. 16, tabla 6 y 7).

CORRELACION ENTRE CaL Y CaL CALCULADO

POR $CaL = [(8 \times Alb) + (2 \times Glob) + 3] - 100 \times Ca T$ (Harrison)

6.5.1964

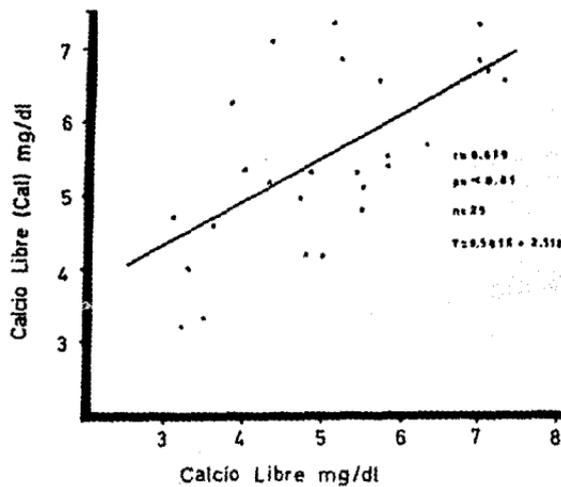


Fig. 16

D I S C U S I O N

La correlación entre el Q-oTc y los niveles de calcio sérico en recién nacidos, fue prácticamente iniciada por Colletti y cols. (26), estos autores correlacionaron los niveles de calcio ionizado y calcio total con el Q-oTc, separando recién nacidos de pretérmino y de término, observó que el Q-oTc se encontró normal siempre que el calcio ionizado se encontró dentro de los parámetros normales, mientras que en los casos en que se encontró el Q-oTc alargado el 70% de estos se encontraron hipocalcémicos; por lo anterior concluyeron que este intervalo del electrocardiograma es un parámetro fidedigno, rápido y confiable para establecer el diagnóstico de hipocalcemia en el recién nacido de alto riesgo.

Posteriormente Giacoia y cols. (27), realizaron este mismo estudio incluyendo un parámetro más, que fue un grupo de prematuros enfermos y, observaron: En los grupos de recién nacidos de pretérmino y de término, la correlación entre estos parámetros fue significativa ($r=0.438$, $p<0.05$), mientras que en los recién nacidos de pretérmino enfermos no hubo correlación significativa. Al analizar estos casos retrospectivamente, encontraron que la mayoría de estos pacientes presentaron compromiso del Sistema Nervioso Central. Más recientemente Stejskal y cols. (28), realizaron esta misma correlación, solo que utilizando el calcio

total como parametro de hipocalcemia en recién nacidos de pretérmino, donde encontraron una $r = -0.56$, con $p < 0.01$.

En éste estudio, el coeficiente de correlación es más elevado, dado esto principalmente por el tipo de regresión logarítmica utilizado, mientras que en los estudios mencionados la correlación fue lineal; otro factor que ha influido en el resultado es el haber seleccionado a pacientes sin compromiso severo del S.N., ya que en este tipo de pacientes por modificaciones tanto en los niveles de catecolaminas como en la influencia del Sistema Nervioso Autónomo, da por resultado modificaciones en la conductancia de la membrana de la célula miocárdica, para los iones implicados en el potencial de acción, lo cual modifica la morfología del electrocardiograma.

En nuestro medio existe un estudio en que se valoró el Q-oTc, el Q-Tc, y el Q-aTc en pacientes lactantes con choque y calcio total bajo ($\bar{X} = 7.23$ DE = 0.56 mg/dl), en quienes el Q-oTc se encontró dentro de la normalidad, mientras que el Q-Tc se encontró alargado, atribuyéndose esto, a que probablemente no existía hipocalcemia real, ya que la mayoría de estos pacientes presentaron un pH tendiente a la acidosis (31). Ya otros autores anteriormente estudiaron cual intervalo del electrocardiograma era más fidedigno para establecer el diagnóstico de hipocalcemia; así, Bronski y cols. (23, 24), concluyeron que los intervalos Q-oTc, Q-aTc y Q-Tc en pacientes sin otra patología agregada, son los que mejor se correlacionan con los niveles de

calcio total y de estos el más fiable y confiable es el Q-oTc. Stejskal y cols. (25), compararon también en el grupo de recién nacidos de pretérmino, el Q-Tc y el Q-oTc y concluyeron que el que presenta mayor sensibilidad y especificidad, además de un coeficiente de correlación mayor es el Q-oTc.

En éste estudio se ha corroborado la superioridad del Q-oTc al comparar ambos intervalos en el electrocardiograma, para establecer el diagnóstico de hipocalcemia. Además por la correlación que se obtuvo es posible inferir los niveles de calcio libre a partir de la obtención del Q-oTc - (fig. 12).

La causa de esta mejor correlación esta ocasionada -- principalmente porque al medir el intervalo Q-oTc se excluye la onda T, que es afectada por múltiples causas diferentes a la hipocalcemia, además de que el segmento que nos muestra el periodo de actividad del calcio es el S-T y en casos graves el complejo Q-R-S.

Por otro lado, existen otros métodos que intentan inferir los niveles de calcio iónico a partir del conocimiento de los diferentes estados moleculares del calcio extracelular y sérico; ya desde 1911 (2) se mencionó que el calcio en el plasma se encuentra en una fracción libre y otra unida a proteínas, posteriormente se observó que la fracción libre presenta a su vez dos estados moleculares, uno iónico y otro formando complejos y quelados (fig. 1), en -

1935 McLean y Hastings (3,13,20), concluyen que la fracción activa del calcio en los procesos fisiológicos del organismo es la ionizada y, así intentan calcular esta fracción a partir de la cuantificación del calcio total y las proteínas séricas, contruyendo para este fin un nomograma que — lleva su nombre; sin embargo en la actualidad, existen múltiples estudios que han demostrado la escasa confiabilidad de este método, entre ellos Sorell y cols. (13). realizaron mediciones del calcio ionico y las compararon con las — predichas por el nomograma de McLean y Hastings, sin encontrar correlación. Se han utilizado otros métodos que aunque basados en el mismo principio, solo que tienen en cuenta la diferencia de afinidad del calcio con la albumina y la globulina, intentan determinar el porcentaje de proteínato de calcio en el plasma, como ejemplo se menciona la — formula de Harrison (33). Sin embargo ya desde 1970 Moore (3), entre otros ha demostrado que también el pH y la temperatura juegan un papel importante en el porcentaje de — proteínato de calcio serico en un momento dado. En este — estudio se realiza una comparación entre los métodos antes mencionados y se observa, después de haber comparado la — correlación entre cada uno de ellos y el calcio libre, la — sensibilidad, especificidad, valor pronóstico de los resultados positivos y negativos, y la eficiencia de las pruebas según se muestra en la tabla 7 y en la figura 17, que el — parametro más fidedigno para estimar los valores de calcio libre es la medición del intervalo Q-OTc, además fue el — más eficiente para establecer el diagnóstico de hipocalcemia en el grupo de pacientes estudiado; otras ventajas que

tiene este método es que se puede realizar el diagnóstico rápidamente, además de que es un parámetro sencillo y de bajo costo, sin embargo es deseable contar con la cuantificación del calcio iónico para mejorar aun más la calidad y eficiencia en el manejo de la hipocalcemia del recién nacido. En este estudio mostró ser un parámetro incluso más fidelidigno que el calcio total y tan confiable como la determinación del calcio libre, para la detección de hipocalcemia en el recién nacido.

CARACTERISTICAS DE LAS PRUEBAS PARA
DIAGNOSTICO DE HIPOCALCEMIA

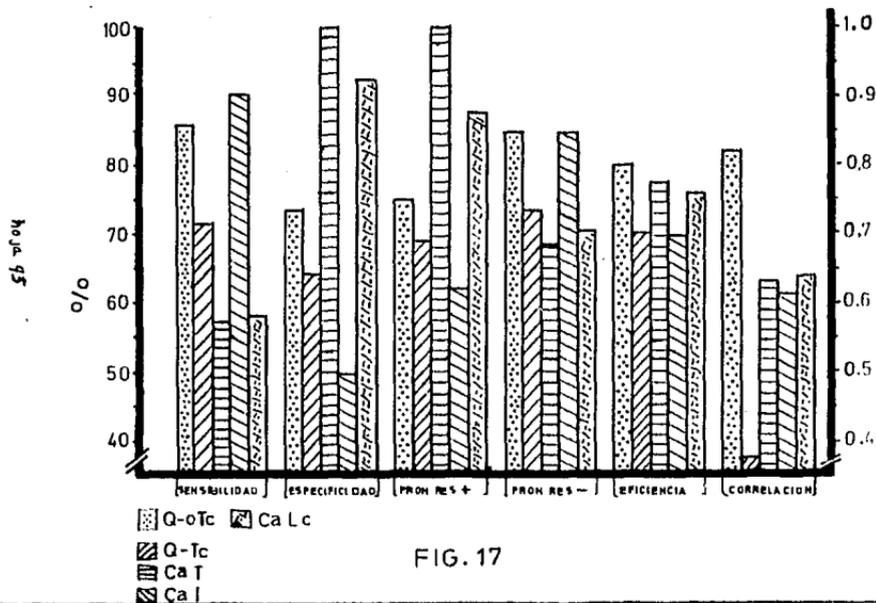


FIG. 17

CONCLUSIÓN

A) Existe una diferencia significativa en el Q-oTc entre los recién nacidos hipo y normocalcémicos (fig. 11)

B) Hay una correlación significativa entre el Q-oTc y el calcio libre en los recién nacidos (fig. 12)

C) Ya que la correlación entre el Q-oTc y el calcio libre es alta, es posible inferir los niveles de este último a partir del valor del Q-oTc, en los recién nacidos, -- con un rango de variabilidad de ± 0.3 mg/dl por un error estandard, con la siguiente fórmula:

$$\text{Calcio libre} = \text{antiln} (-4.373 X + 2.629) \pm 0.3$$

donde: X= Q-oTc

o por la transpolación del valor del Q-oTc en la figura 12.

D) La medición del intervalo Q-oTc en comparación con los otros parametros analizados, el más eficiente para establecer el diagnóstico de hipocalcemia en el recién nacido, cuando no contamos con la determinación rápida del calcio libre (fig. 17)

E) Las limitaciones de éste método se encuentran asociadas a alteraciones severas del SNC por hemorragia, meningitis y otras que no incluyen al SNC como: Intoxicación digitalica, quinidina, carditis, e intoxicación por organo fosforados; por lo que habrá que tener cuidado en emitir -

el diagnóstico de hipocalcemia en estos casos.

F) El parametro más sensible, confiable, rápido y de menor costo en nuestro medio, para establecer el diagnóstico de hipocalcemia en el recién nacido, es la medición del intervalo Q-T corregido para la frecuencia cardiaca, por lo que estas características lo hacen el método ideal para los servicios de urgencias pediátricas, neonatología y todos aquellos que manejen recién nacidos tanto de término como de pretérmino.

G) El valor medio de referencia en el Q-oTc, para el diagnóstico de hipocalcemia en éste estudio es de 0.233 .- por lo que encontrar un valor mayor habla de hipocalcemia con o sin sintomatología clásica, en hasta el 50% de los casos, lo cual justifica el iniciar manejo específico.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Root AW y Harrison HE. Recent advances in Calcium metabolism: I.-Mechanism of Calcium homeostasis. The Journal of Pediatrics, enero 1976; 88 (1):1-18
- 2.- Rona P y Takahashi. Uber des Calcium im serum und uber den Gehalt der blutkorperchen an Calcium. Biochem Z. - 1911; 31:336
- 3.- Moore EW. Whole blood determined by Ion-exchange electrodes. The Journal of Clinical Investigation, 1970; - 49:318-34
- 4.- Tsang RC, Steichen JJ, y Chan GM. Neonatal hypocalcemia; Mechanism of ocurrence an manegement. Critical - Care Medicine, enero-febrero 1977; 5(1):56-61
- 5.- Stevens CP. La Neurona. Scientific American, Noviembre 1979; 38:23-52
- 6.- Braunwald E. Mechanism of action of Calcium-Chanel-bloking agents. The New England Journal of Medicine, Diciembre 23 1982; 307(26):1618-1627
- 7.- Sodeman and Sodeman. Pathologic Phisiology: Mechanism of deisease, 6a. edición, Saunders, 1979;pp:1033-77

- 8.- Austin LA y Heat H. Calcitonin: Physiology and Pathophysiology. The New England Journal of Medicine, enero 29 1981; 304(5):269-276
- 9.- Tsang RC, Greer F y Steichen JJ. Metabolismo perinatal de la vitamina D: Transición de la vida fetal a la neonatal. Clinicas de Perinatología, 1981; Vol. 2:pp 287-305
- 10.- Tsang RC, Donovan EF y Steichen JJ. Fisiología y patología del calcio en el neonato. Clinicas Pediatricas - de Norteamérica, Nefrología Pediátrica, Noviembre 1976; 4:611-626
- 11.- Whitsett JA y Tsang RC. Calcium uptake and binding by membrane fractions of human placenta: ATP-dependent -- Calcium accumulation. Pediatr. Res. 1980; 14:769-775
- 12.- Bergman L e Isaksson B. Plasma Calcium fractions in -- normal subjects from birth to adult ages. Acta Pediatr. Scand, 1971; 60:630-6
- 13.- Sorell M y Rosen JF. Ionized calcium: Serum levels during symptomatic hypocalcemia. The Journal of Pediatrics, julio 1975; 87(1):67-70
- 14.- Fleischman AR, Rosen JF y Nathanson G. 25-Hydroxycholecalciferol for early Neonatal Hypocalcemia: Occurrence in premature newborns, Am. J. Dis. Child., octubre -- 1976; 132:973-977
- 15.- Root AW y Harrison HE. Recent advances in calcium metabolism:II.- Disorders of calcium homeostasis. The Journal of Pediatrics, febrero 1976; 88(2):177-199
- 16.- Dodson F. Encefalopatía, hipoglicemia, hipocalcemia hipomagnesemia, hipertilirrubinemia, metabólicas neonatales, Clin. Perinatol, 1977; 4(1):133-61
- 17.- Volpe JJ. Convulsiones neonatales. Clin Perinatol, 1977; 4(1):43-63

- 18.- Dincsoy MY, Tsang RC et al. The role of postnatal age and magnesium on parathyroid hormone responses during "exchange" blood transfusions in the newborn period. - The Journal of Pediatrics, febrero 1982; 100(2):277-83
- 19.- Brown DR y Steranka BH. Renal cation excretion in the hypocalcemic premature human neonate. *Pediatr Res*, 1981; 15:1100-1104
- 20.- Wald MK. Cap. 10: Problemas de adaptación metabólica: Glucosa, calcio y magnesio; en: Klaus & Panaroff, Asistencia del recién nacido de alto riesgo, editorial Panamericana 2a. edición 1981, pp: 240-246
- 21.- Carter EP, Andrus EC. Q-T interval in human electrocardiogram in absence of cardiac disease. *J.A.M.A.*, - 1922; 78:1922
- 22.- White PD, Mudd SG. Observations on the effect of various factors on the duration of the electrical systole of the heart as indicated by the length of Q-T interval of the electrocardiogram,. *J. Clin. Invest*, 1929 7:387-435
- 23.- Bronsky D, et al. Calcium and the electrocardiogram : I.- The electrocardiographic manifestations of Hypoparathyroidism. *The American Journal of Cardiology*, Junio 1961; 7:823-832
- 24.- Bronsky D, et al. Calcium and the electrocardiogram : III.- The relationship of the intervals of the electrocardiogram to the level of serum calcium. *The American Journal of Cardiology*, Junio 1961; 7:840-843
- 25.- Beeler GW Jr., y Reuter H. Membrane calcium current - in ventricular myocardial fibres. *J Physiol*, 1970; 191 -209

- 26.- Colletti RB, Pen MW y Smit EWP. Detection of hypocalcaemia in susceptible neonates: The Q-oTc interval. N. Engl J Med, 1974; 290: 931
- 27.- Giacola GP y Wagner HR. Q-oTc interval and calcium levels in newborn infants. Pediatrics, Junio 1976; 61(6):877-882
- 28.- Stejskal NR y Tuman A. Detection of early onset neonatal hypocalcaemia in low birth weight infants by Q-oTc y Q-Tc interval measurement. Acta Pediatr acad Sci. -- Hung, 1980; 21(4):203-210
- 29.- Estañol D. Arritmias cardiacas en la hemorragia subaracnoidea. Rev. Invest. Clin, IMSS, agosto 1981; 117--(8):337-341
- 30.- Nadas AS, Donald DC. Electrocardiografía. Intervalo Q-T; en Cardiología Pediátrica 3a. edición en inglés, - 1972; Editorial interamericana p:51
- 31.- Romero IE. Alteraciones electrocardiograficas en el estado de choque en el lactante. Tesis: Hospital general del Centro Médico "La Raza" del IMSS; 1983; pp: 52-65
- 32.- Ludomirsky et al. Q-T prolongation an polymorphous ("Torsade de Pointes") ventricular arrhythmias associated with Organophosphorus insecticide poisoning. Am J - Cardiol, 1982; 49:1654
- 33.- Harrisons. Principles of internal medicine, 9a. edición. New York McGraw-Hill Company 1980: p 1831