

MEDICINA AL DIA

SEPSIS E HIPOCALCEMIA EN NIÑOS. REPORTE DE 4 CASOS DEL HOSPITAL INFANTIL DR. ROBERT REID CABRAL. REVISION DE LA LITERATURA

- * Dr. Julián Sánchez Cruz
- * Dra. Miosotis Bachá Tapia
- ** Dr. Mariano Defilló Ricart
- *** Dra. Maritza López Mateo
- **** Dr. Rafael A. Encarnación
- ***** Lic. Amadita Pittaluga de González

La hipocalcemia ocurre comúnmente en pacientes críticamente enfermos, algunos de los cuales tienen sepsis bacteriana. En los últimos tiempos se ha prestado mucha importancia a esta manifestación de la sepsis, siendo dicha asociación el origen de numerosos estudios, realizados con el fin de obtener cada vez más conocimiento de la prevalencia, implicaciones clínicas e incidencia en la morbimortalidad de los sujetos afectados.

A pesar de ser muchos los trabajos realizados sobre el tema, apenas existen tres investigaciones en pacientes pediátricos, lo que nos motivó a emprender este estudio prospectivo utilizando niños admitidos en la emergencia del Hospital Dr. Robert Reid Cabral.

GENERALIDADES Y COMENTARIOS

La sepsis se define como las alteraciones fisiopatológicas y consecuencias clínicas de la presencia de microorganismos o sus productos en el torrente sanguíneo o en los tejidos.

La sepsis es un problema complejo con manifestaciones multisistémicas, con alta mortalidad, donde además del tratamiento específico antimicrobiano y el drenaje de lesiones en focos localizados (ej. osteomielitis y absceso cerebral), influye en el pronóstico el manejo de cada una de sus manifestaciones.

Aunque algunas manifestaciones son más comunes en bacteremia a gram (-), virtualmente cualquier organismo infectante puede producir las variadas manifestaciones de la

sepsis. Varias sustancias bacterianas son conocidas como potentes mediadores exógenos de sepsis. La fracción lípido A de los polisacáridos de la pared celular de los gram (-), endotoxina, y los peptidoglicanos de la pared celular de los gram (+), son capaces de provocar dichas manifestaciones.

La caquectina o factor de necrosis tumoral (FNT) es una hormona polipéptida, secretada por los macrófagos. Sabemos que la caquectina (FNT) en ratas evoca cambios esencialmente iguales a los efectos patológicos de la administración de endotoxinas, siendo mediador primario del efecto letal de éstas. Induce: diarrea, aparición de enfermedad aguda, shock, depresión miocárdica y acidosis metabólica. Actúa suprimiendo la biosíntesis de varias moléculas de RNA mensajero específico de adipocitos, pero el mecanismo preciso por el cual provoca shock y necrosis hemorrágica es desconocido. Varios estímulos son capaces de desencadenar la producción de FNT, siendo la endotoxina el más potente.²⁻³

Otros mediadores importantes de la sepsis con la interleukina 1, leucotrienes, interferón, factor activante de plaquetas y la sustancia depresora del miocardio.^{1,3}

La manifestación que más frecuentemente hace pensar en sepsis es la fiebre, la cual puede ser inducida por los microorganismos mediante una variedad de mecanismos, siendo el más común la liberación de sustancias pirógenas. Por lo menos tres productos fagocíticos tienen actividad pirógena endógena y son: caquectina, interleukina 1 e interferón alfa. Todos estos pirógenos causan fiebre, aumentando la síntesis de prostaglandinas E2 en o cerca del hipotálamo.

Muchos médicos debido a la dramática demanda fisiológica que imponen al sujeto las altas temperaturas, mayor de 40°C, se sienten inclinados a tratarlas. Dicho tratamiento usualmente hace sentir mejor al paciente, y al médico, pero queda la interrogante de si la fiebre es o no beneficiosa al huésped; de aquí que algunos investigadores ante la decisión de tratar las altas temperaturas se preguntan si con esto no suprimen una respuesta beneficiosa del huésped.¹

Normotermia o hipotermia pueden estar presentes en sepsis, aunque no es lo más frecuente ya que la mayoría de los pacientes sépticos cursan con altas temperaturas. La hipotermia inducida por sepsis más comúnmente se presenta en sujetos

(*) Médicos egresados de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.

(**) Decano Escuela de Ciencias de Medicina, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, R.D. Profesor Escuela de Medicina Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.

Jefe Departamento de Cardiología Hospital Dr. Robert Reid Cabral.

(****) Directora Laboratorio Amadita P. de González. Santo Domingo, R.D.

muy jóvenes, muy viejos o en individuos crónicamente debilitados, por alguna condición de base.

El cuadro hemodinámico de sepsis no es patognomónico; sin embargo, frecuentemente los hallazgos son lo suficientemente característicos para demandar diagnóstico e intervención terapéutica inmediata.

Shock séptico es la insuficiencia circulatoria periférica con inadecuada perfusión de los tejidos y muerte celular secundaria a un proceso infeccioso.¹ El shock secundario a sepsis ha aumentado su incidencia durante las pasadas cinco décadas, siendo ahora la causa más común de muerte en UCI (Unidad de Cuidado Intensivo) en los Estados Unidos.¹

Antiguamente se concebían dos síndromes distintos dentro del shock séptico: el "shock caliente" en el paciente hiperdinámico con vasodilatación, y el "shock frío" en el paciente con intensa vasoconstricción y bajo gasto cardíaco.

Hoy reconocemos que todo se trata de diversas fases, hacia un empeoramiento de la misma entidad.

Así, en su evolución temporal dividimos el shock en: 1) Pre-shock. 2) Shock temprano. 3) Shock tardío.

En el estadio inicial o pre-shock aparece tempranamente la hiperventilación, que conlleva a alcalosis respiratoria marcada (presión parcial de CO₂ arterial menor o igual a 30 mmHg). Esta taquipnea puede ser debida a efecto directo de endotoxinas o mediada por activación intravascular de kaliceína, prostaglandinas, bradiquinina o complemento. En el pre-shock, el marcado aumento del gasto cardíaco equilibra la resistencia vascular periférica. La presión arterial aunque más disminuida de lo normal, puede no estar en el rango de shock. Esta fase hiperdinámica temprana caracterizada por vasodilatación periférica resulta en una piel caliente, bien perfundida.

Durante la segunda fase o shock temprano la señal hemodinámica distintiva de él es la caída dramática de la resistencia vascular sistémica (RVS). El hallazgo de una RVS extremadamente baja es útil en el diagnóstico diferencial, dado que sólo un número limitado de alteraciones producen ese estado fisiopatológico, incluyendo la sepsis, reacción anafiláctica y vasodilatación farmacológica (ej. nitroprusiato de Na).

Morris y colaboradores encontraron que una RVS baja, asociada con un índice cardíaco alto, era útil para distinguir la sepsis de otras causas de hipotermia.

Luego sigue la última etapa o shock tardío; en éste, la mayoría de los pacientes en estado avanzado de sepsis muestran un gasto cardíaco normal o bajo. Debido a la alteración en la complianza y función ventricular, así como cambios en la capacitancia venosa durante la sepsis, la interpretación de la presión venosa central (PVC) y la presión capilar pulmonar en cuña (PCPC) se hacen imprecisas.

A pesar de que la PVC y la PCPC tienden a aumentar durante la sepsis, es difícil separar el efecto de la terapia de líquidos de la disfunción ventricular progresiva.

En los primeros estadios del shock séptico, los pacientes hipovolémicos usualmente muestran una respuesta substancial de la presión sanguínea a la administración de grandes cantidades de líquidos. Durante el shock tardío usualmente no hay respuesta a la sobrecarga de volumen. En el tratamiento del shock séptico es fundamental usar sobrecarga de volumen para contrarrestar

Tabla No.1 CAUSAS DE HIPOCALCEMIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

-
- Hipoparatiroidismo secundario luego de cirugía de cuello
 - Deficiencia de vitamina D
 - Dietética
 - Deficiencia de la 1-alfa hidroxilasa renal
 - Hiperfosfatemia
 - iatrogénica
 - Post-trauma (ej. Rabdomiolisis)
 - Post-quimioterapia (ej.: Síndrome de lisis del tumor)
 - Sepsis
 - Pancreatitis
 - Quelación
 - Sangre
 - Albúmina
 - Síndrome del hueso hambriento
 - Síndrome del shock tóxico
 - Embolia grasa
-

los efectos de la aumentada capacitancia venosa y permeabilidad capilar.

Ante una marcada acidosis está indicada la administración de bicarbonato, ya que el tratamiento de la acidosis puede hacer más fácil el control de la hipotensión y de las arritmias.

Para controlar la caída en la resistencia vascular periférica (RVP) se usan los vasopresores, las bases de su uso son empíricas; ellos revierten la hipotensión y aumentan el gasto cardíaco. Sobre bases clínicas y experimentales,^{4,7} se ha observado una disminuida respuesta a la norepinefrina en pacientes con shock

Se ha postulado que los receptores alfa y adrenérgicos están ligados a los canales de calcio; si estos canales no funcionan, quedará dañada la función de los receptores adrenérgicos.

Muchos autores recomiendan el uso de bajas dosis de dopamina, que mantiene la vasodilatación renal selectiva, asociada a norepinefrina, que aumenta la RVP.⁴

La sepsis presenta manifestaciones clínicas muy variadas, afectando múltiples sistemas.

Hay un amplio reconocimiento de que la mayoría de los pacientes con sepsis y shock séptico desarrollan desórdenes significativos de la función miocárdica. Esas anomalías cardíacas incluyen depresión de la fracción de eyección ventricular izquierda y derecha, dilatación ventricular y relaciones alteradas entre presión-volumen diastólico. En los sobrevivientes las anomalías se resuelven en 7 a 10 días. La apariencia clínica de tales desórdenes puede ser sutil.

En cuanto a esta depresión miocárdica en sepsis, los estudios han demostrado que el flujo miocárdico y la extracción neta de lactato se mantienen. Se piensa que los efectos depresores de la sepsis sobre el músculo cardíaco se deben a la presencia de la(s) sustancia(s) depresoras del miocardio (MDS).³

La MDS, descubierta en 1985,⁸ no ha sido aún purificada. Existen hallazgos que además sugieren la participación en ese proceso de la caquectina e interleukina.¹

Existe un nuevo e importante modelo de investigación, utilizando un perro con nido de *E. coli* y bacteremia subsecuente que simula muy de cerca el patrón cardiovascular del shock séptico en humanos. Se demostró la producción de disfunción cardiovascular caracterizada por una disminución en la presión arterial media, un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la RVP. Esos parámetros hiperdinámicos se asociaron con una depresión de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y un ventrículo dilatado (un aumento en los volúmenes telesistólicos y telediastólicos). Además de esta disfunción sistólica, la relación presión/volumen durante la diástole también era anormal, ej.: el ventrículo estaba dilatado con poco cambio en la presión de llenado, reflejando un aumento en la complianza ventricular.³

Tanto la cantidad como el tipo de microorganismos tienen asociación directa con la disfunción cardíaca inducida por la sepsis. Anteriormente la disfunción miocárdica se asociaba a gérmenes productores de endotoxinas (*E. coli*), pero estudios recientes utilizando *Stafilococcus aureus* demostraron que la depresión del músculo cardíaco puede ocurrir en presencia de endotoxinas.⁹

Natanson y colaboradores¹⁰ investigaron recientemente si la endotoxina y la caquectina,¹¹ cada una por sí sola, producirían las serias anomalías cardiovasculares, llegando a la conclusión de que ambas son capaces de inducir los mismos efectos nocivos a la función cardíaca, que provocan los organismos vivos.

El C5a probablemente es un mediador intermediario importante de las anomalías vasculares periféricas.¹²

La más importante de las manifestaciones pulmonares es el Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA). La causa precipitante más común de SDRA en adultos continúa siendo la sepsis.

Las infecciones a gérmenes gram (-) son más propensas a producir SDRA que las de gram (+). Se ha encontrado que el 81% de los SDRA inducidos por sepsis fueron debidos a infección por gérmenes gram (-). La incidencia de SDRA en sepsis a gram (+) se ha reportado en un 23%.¹

Para el diagnóstico de SDRA se admiten por lo menos cuatro criterios importantes: 1) PO₂ arterial, menor o igual a 50 mmHg, a pesar de una fracción de oxígeno inspirado de 50% o más; 2) Infiltrado difuso alveolar sin cardiomegalia u otro signo clínico de fallo cardíaco. 3) PCPC menor de 15 mmHg. 4) Complianza estática pulmonar, menor de 50 cm de H₂O.

El pronóstico de SDRA en caso de sepsis es peor que el debido a otras causas, reportándose una mortalidad de 80-90%.

Azotemia, oliguria y sedimento urinario positivo son manifestaciones de sepsis que pueden ocurrir en presencia o ausencia del shock. Una nefropatía leve a moderada manifestada por un sedimento urinario positivo y niveles de úrea y creatinina normales puede pasar desapercibida. La insuficiencia renal se

atribuye más a menudo a la necrosis tubular aguda.

La terapia de soporte debe comprender un adecuado manejo de líquidos y electrolitos y reducir o discontinuar los medicamentos eliminados por vía renal.¹

Usualmente la sepsis produce una leucocitosis neutrofilica con desviación a la izquierda. Las infecciones bacterianas aplastantes pueden producir profunda neutropenia especialmente en infantes, ancianos y debilitados, tal neutropenia usualmente traduce un pobre desenlace. Durante la sepsis se producen cambios morfológicos en los neutrófilos; los más conocidos son las granulaciones tóxicas, los cuerpos de Dohle y vacuolización. La vacuolización se ha propuesto como un marcador sensitivo y específico de la bacteremia.

En sepsis ocurre típicamente eosinopenia, y es causada por la marginación de esas células y una inhibición de la liberación desde la médula ósea.

Al evaluar un paciente febril, el hallazgo de un conteo de eosinófilos mayor de un 5% sugiere una etiología no bacteriana, fiebre por drogas, enfermedad de Addison, infección parasitaria y síndrome mieloproliferativo.

La producción de eritrocitos durante la sepsis está disminuida, pero esto sólo causa anemia cuando la infección es prolongada.

La causa más común de la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) es la sepsis. La CID se caracteriza por la formación intravascular de trombina y depósitos de fibrina, consumo de los factores de coagulación, plaquetas y fibrinólisis patológica.

La bacteremia a gérmenes gram (-) es más propensa a producir CID que la debida a gérmenes gram (+). Suffredini y colaboradores¹³ administraron endotoxinas de *E. coli*, vía endovenosa, a 19 voluntarios sanos, encontrando que se activaba el sistema fibrinolítico, aumentando grandemente la concentración del activador tisular del plasminógeno (t-PA), lo que fue seguido de un aumento rápido en la activación del plasminógeno, reflejado por la presencia de complejos plasmina-inhibidor alfa 2 de plasmina. También se hicieron detectables niveles séricos de la caquectina; esta última puede inducir la liberación del t-PA y de otras sustancias.

La activación temprana de la plasmina por las endotoxinas puede prevenir la trombosis. Las consecuencias fisiológicas exactas de la liberación de t-PA con activación de la plasmina se desconocen.¹³⁻¹⁴

A pesar de que los pacientes sépticos con CID tienen generalmente desenlace fatal, la muerte muy comúnmente no está relacionada con la CID. La trombocitopenia aislada es más común que el síndrome de CID completamente desarrollado.

Los hallazgos neurológicos son usualmente no focales y acompañados por una amplia variedad de cambios del estado mental, incluyendo desorientación moderada, confusión, letargia, agitación y embotamiento franco. El cuadro clínico es una encefalopatía. La mayoría de los pacientes sépticos no tienen infección del sistema nervioso central; por lo tanto la resolución de la encefalopatía depende del control adecuado de la infección de base.

La disfunción hepática puede ocurrir en infecciones bacterianas extrahepáticas; estas manifestaciones durante la sepsis se han encontrado asociadas a infecciones de numerosos sitios.

La presentación clínica es una ictericia colestásica; la bilirrubina sérica está elevada pero no excede los 10 mg/dL, y aproximadamente el 80% es conjugada. La fosfatasa alcalina se eleva una a tres veces sobre el valor normal. En estudios reportados se ha notado una aumentada mortalidad en aquéllos con sepsis e ictericia. La función del parénquima hepático permanece intacta; estas alteraciones parecen marcadores de la gravedad de la enfermedad, más que causas de aumento de la mortalidad.

La sepsis también predispone al sangrado gastrointestinal alto por stress (úlceras de Curling). Dentro de las primeras 24 horas del desarrollo de infección severa, virtualmente todos los casos desarrollan erosiones de la capa mucosa, pero el sangramiento masivo ocurre en un bajo porcentaje.

Las manifestaciones durante la sepsis se pueden dividir en tres categorías: 1) lesiones cutáneas con involucramiento bacteriano directo; 2) lesiones que ocurren como consecuencia de la sepsis, hipotensión, CID, pero sin invasión bacteriana de las lesiones cutáneas, y 3) lesiones vistas en la endocarditis infecciosa como resultado de oclusión de arteriolas por microembolos y/o vasculitis por complejo inmune.

Las lesiones del primer grupo las producen los gérmenes gram (-); se cree que la bacteremia a gram (+) no produce este síndrome. Se piensa que en todos estos procesos intervienen la hipotensión y la pobre irrigación tisular.

Durante la sepsis pueden ocurrir: hemorragias retinianas y exudados algodonosos (cuerpos citoideos). Estas manifestaciones pueden hacerse sólo aparentes luego de la dilatación completa y oftalmoscopia indirecta. Se puede requerir cuidado oftálmico especializado al presentarse complicaciones como endoftalmitis y panofalmitis.

Anormalidades metabólicas de carbohidratos ocurren. La hipoglicemia se presenta de manera poco común dentro de la sepsis. La glucosa sanguínea puede ser tan baja como 10-20 mg/dL. Raramente ocurre hiperglicemia durante la sepsis; sin embargo, en el diabético la hiperglicemia puede ser un signo temprano de infección.

Siendo la hipocalcemia la otra parte fundamental de este estudio, toca ahora analizar el calcio, su regulación y sus alteraciones.

El calcio es un ión esencial, requerido en muchos procesos biológicos, entre los cuales se incluyen: conducción neuronal, transmisión sináptica, secreción hormonal, división mitótica, automaticidad cardíaca y acoplamiento excitación-contracción en músculo. Es considerado el mejor mensajero intracelular.^{5,15-16}

Dada su importancia, se requieren mecanismos que controlen sus niveles dependiendo de sus variaciones, para así mantener la homeostasis. Para dicho fin, son necesarios los efectos combinados de la hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y calcitonina.

La PTH es una hormona polipéptida, cuyo efecto está mediado por el AMPc, a través de un mecanismo, que incluye un receptor y una proteína N. Su acción principal se realiza

sobre las células de la membrana laterobasal de los túbulos renales. Esta responde a niveles bajos de calcio aumentando la reabsorción y disminuyendo su excreción urinaria; además es el modulador principal, máximo, en la excreción urinaria de fósforo.

Otro efecto importante es a nivel óseo; favorece la resorción osteoclástica, con aumento del número de osteoclastos, y aumenta la síntesis en ellos de RNA y de complejos carbohidrato-proteínas; además activa la osteólisis osteocítica y modula la actividad osteoblástica.

Las glándulas paratiroideas pueden ser suprimidas por hipercalcemia, hipomagnesemia o hipermagnesemia.

Además de las hormonas calciotropas, existen otros factores hormonales y no hormonales (interleukina, prostoglandinas y vitaminas), que intervienen directa e indirectamente sobre el metabolismo del calcio.¹⁷

La calcitonina es producida principalmente en las células parafoliculares del tiroides, aunque también en otros tejidos (pulmón y cerebro). Existen diferentes formas polipéptidas de esta hormona (katalcina).

Su función es disminuir los niveles de calcio, ante una hipercalcemia, es decir, una función contrarreguladora a la de la PTH y vitamina D, sin que su ausencia lleve a hipercalcemia, lo que demuestra que su función no es tan determinante en la homeostasis del calcio. Además en menor grado estimulan su secreción, la hipomagnesemia, el alcohol y diferentes hormonas gastrointestinales.

Su efecto principal se realiza en el hueso, provocando una disminución de la resorción ósea, por una inhibición en la actividad osteoclástica, aunque hoy día existen datos objetivos que permiten demostrar también un estímulo en la actividad osteoblástica, el existir receptores para la calcitonina en el osteoblasto; al tiempo que se ha demostrado un aumento del contenido mineral óseo tras la administración crónica de esta hormona.

También la calcitonina tiene efecto sobre el riñón, disminuyendo la reabsorción de fósforo, calcio, sodio, potasio, ácido úrico y además sobre el intestino delgado, disminuyendo la absorción intestinal de calcio, así como aumentando la secreción de agua y otros electrolitos. En el hombre, la calcitonina parece disminuir más eficazmente el calcio plasmático en aquellas hipercalcemias que cursan con aumento de la resorción ósea.¹⁷

La vitamina D, su metabolismo final, 1-25 dihidrocolecalférol, sintetizado en el riñón a partir de un precursor hepático, posee una acción intensa, aumentando la absorción de calcio mediante la estimulación de la síntesis a nivel de la mucosa intestinal, de una proteína transportadora de calcio, y tiene acción importante sobre el depósito y la resorción de los huesos.¹⁸

La hidroxilación renal de vitamina D es estimulada por la PTH e hipofosfatemia y suprimida por hiperfosfatemia y calcitriol, mecanismos de retroalimentación.¹⁸

La homeostasis intracelular del calcio se logra mediante la regulación del flujo de calcio a través de tres mecanismos: la membrana plasmática, la cual es el determinante primario de la homeostasis prolongada; la membrana mitocondrial interna, la cual juega un papel clave durante la deficiencia o sobrecarga

temporal celular de calcio, y las membranas de compartimientos que contienen reservas de iones calcio, las cuales son llamadas retículo sarcoplásmico en células musculares y calcisomas en células no musculares.¹⁶

Esos sistemas son el $\text{Na}^+\text{Ca}^{++}$, el cual es mantenido por $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ siendo un sistema de alta capacidad y baja afinidad por calcio, el cual puede mover grandes cantidades de calcio fuera de la célula, por unidad de tiempo.

El otro sistema es la bomba $\text{Ca}^{++}/\text{H}^+\text{ATPasa}$ que es de alta afinidad y baja capacidad; es el encargado de los ajustes finos en la concentración de calcio.

La membrana mitocondrial interna es otro regulador importante intracelular. El calcio es bombeado desde el citosol hacia la matriz mitocondrial, donde el calcio es acumulado en forma de complejo fosfato-calcio no iónico. En caso de sobrecarga celular de calcio aumenta la captación mitocondrial protegiendo la célula contra intoxicación por calcio.

Dadas las propiedades de la membrana plasmática y mitocondrial interna, es difícil para las hormonas llevar una concentración alta sostenida de calcio por tiempo prolongado.¹⁵

Nuestra visión del calcio se ha extendido grandemente al atribuírsele recientemente importante función de segundo mensajero intracelular, permitiéndole participar en los más diversos mecanismos, jugando un papel central en la mediación de la contracción de todas las formas de músculos, la secreción de productos exócrinos, endocrinos, neurocrinos, los productos metabólicos de glucogenolisis y gluconeogénesis, el transporte y secreción de fluidos y electrolitos así como el crecimiento celular.

A nivel de músculo esquelético el origen del calcio es el retículo sarcoplásmico. La despolarización de la membrana plasmática mediante el sistema de tubo en T induce la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, dando como resultado un aumento en la concentración de calcio, la cual es detectada por un receptor proteico específico de calcio: la troponina C. Todo este proceso lleva a la asociación de actina y miosina y una respuesta contráctil.

Cuando la membrana plasmática se repolariza en el retículo sarcoplásmico se reaccumula calcio y el músculo se relaja.

La unión del calcio a la troponina es reversible; la relajación ocurre cuando el ión calcio se disocia de su sitio de unión en la troponina. La remoción del calcio de los sitios contráctiles requiere ATP.

Junto al calcio, el 3-5 AMP cíclico es esencial como segundo mensajero para controlar el proceso contráctil. Ambos están interrelacionados: el calcio regula la velocidad de síntesis y degradación del AMP cíclico, mientras el AMP cíclico controla la entrada del ión a la célula.¹⁹

En la neurosecreción, el aumento de calcio produce elevación en el transportador específico de acetilcolina, lo que conduce a la transmisión sináptica. El sitio de acción del calcio es a nivel de la membrana plasmática y la proteína receptora, una vez dentro de la célula, es la calmodulina.

El calcio tiene función en células llamadas no excitables, en hepatocitos. En este caso la liberación de calcio ocurre mediante un mensajero intracelular inositol 1-4-5 Trifosfato y se produce sin provocar despolarización de la membrana.¹⁵

En las membranas de las células miocárdicas existen subunidades de proteínas específicas que funcionan como canales selectivos de iones Na^+ , K^+ y Ca^{++} . En las células del nodo sinoauricular y del atrio ventricular, los potenciales de acción se manifiestan como un lento aumento en la meseta de amplitud, que es primariamente dependiente de la corriente de calcio (entrada lenta). El ión calcio es esencial para la automaticidad cardiaca.

La corriente de entrada consta de:

1. Una corriente de entrada rápida producida por la entrada de Na^+ , que corresponde al pico inicial del potencial de acción, y

2. Una lenta corriente de entrada que está caracterizada principalmente por la entrada de calcio durante la meseta del potencial de acción.

De manera que el ión calcio es esencial para la conducción y contracción miocárdica. El acoplamiento excitación-contracción en las células del músculo cardiaco depende de una cantidad acumulada de calcio, rápidamente intercambiable y en consecuencia la contracción de las fibras miocárdicas depende críticamente de las fuentes de calcio extracelulares.¹⁹

El origen del calcio en el músculo cardiaco tiene dos fuentes, y se necesita que operen ambas para su obtención. Hay ciclos de calcio a través de la membrana plasmática y otros desde el retículo sarcoplásmico.

La activación de los canales lentos de calcio y el flujo de este ión requiere de fosforilización oxidativa, lo cual puede explicar la depresión de dichos canales ante un aporte insuficiente de energía con disminución del flujo de calcio.¹⁹

El calcio circulante existe en tres formas.⁵ Fracción unida a proteínas (4%), fracción unida a quelatos (10%) y fracción iónica o libre (50%).

Por mucho tiempo, para la evaluación del calcio se ha usado la determinación de calcio total, pero sabemos que la fracción homeostáticamente regulada y fisiológicamente activa es la iónica.²⁰⁻²¹ De aquí que se haya ideado calcular el calcio iónico a partir de la relación del calcio total y proteínas totales o la albúmina, más recientemente se ha introducido la medición directa del calcio iónico por medio de un electrodo especial, siendo éste el método más confiable, con el inconveniente de que no está disponible en todos los medios: hecho este por el cual se ve aún que en estudios de años recientes se utiliza la medición de calcio total y la deducción del calcio iónico por fórmula.

En estudios realizados se demuestra controversia entre los métodos de medición directa e indirecta. Así, en un estudio revisado encontramos que la concentración de calcio iónico calculado muestra una sensibilidad de 89% en contraste con una especificidad de 46%, en la predicción de hipocalcemia iónica, tomando como referencia la medición por electrodo.¹⁵

Existen diversos modelos matemáticos para la determinación indirecta de calcio iónico, poniendo cada uno de los autores los mejores resultados para su fórmula.²²

Hay mucho que aprender acerca de la asociación de hipocalcemia con sepsis; en los últimos años se ha estado prestando mucha importancia a esta manifestación de la sepsis, siendo ésta la base de un sinnúmero de estudios realizados con

el fin de comprender cada vez más los diversos aspectos de dicha entidad.

Tabla No. 2
MANIFESTACIONES CLINICAS
DE LA HIPOCALCEMIA

SISTEMA	MANIFESTACION
Neurológico	Tetania
	Signos de Chvostek y de Trousseau
	Espasmos y calambres musculares
	Parestesias
	Convulsiones
	Debilidad
Respiratorio	Apnea
	Broncoespasmo
	Espasmo laríngeo
Cardiovascular	Arritmias
	Insuficiencia cardiaca
	Hipotensión
	Insensibilidad a la digital
	EKG:
	Prolongación del intervalo QT
	Depresión del intervalo ST
Inversión de la onda T	
Psiquiátrico	Ansiedad
	Demencia
	Depresión
	Irritabilidad
	Psicosis

Desai y colaboradores²³ reportaron en un 70% la incidencia de hipocalcemia en pacientes ingresados en UCI. En este estudio el 55% de los casos no tuvo causa identificable. En el 45% restante las causas más frecuentes fueron hipo-magnesemia 28%, insuficiencia renal 8%. Hubo una fuerte asociación entre sepsis e hipocalcemia, encontrándose que en el 50% de los que hicieron hipocalcemia, la enfermedad de base era sepsis.²³

Sánchez y colaboradores²⁴ estudiaron 15 niños agudamente enfermos (sépticos y no sépticos) admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, encontrando los niveles de

calcio total e iónico inicialmente bajos y gradualmente aumentados con la mejoría clínica. El fósforo y magnesio estuvieron dentro de los límites normales.²⁴

Reportaron PTH basal elevada, aumentando aun más a las 48 horas. Esto sugiere que el aumento de la PTH fue compensatorio, secundario a la caída de los niveles de calcio.²⁴

La calcitonina estuvo elevada y disminuyó con la mejoría clínica. La correlación significativa de calcitonina elevada con calcio iónico bajo hace pensar que la hipercalcitonemia puede resultar en hipocalcemia. Tal parece que según disminuye la concentración de calcitonina, se normaliza la concentración de calcio.²⁴

Cárdenas-Rivera y colaboradores,²⁵ en un estudio realizado en 145 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, reportaron que 71 de los sujetos (49%) tenían valores de calcio total bajo. De éstos, 26 (36.6%) tenían hipocalcemia iónica. En consecuencia, la prevalencia de hipocalcemia iónica fue por lo menos de 18% (26/145).²⁵

De los 145 pacientes, 13 eran sépticos, dentro de los cuales 7 tuvieron calcio total bajo, y de éstos 6 tuvieron hipocalcemia iónica. Todos los sujetos con sepsis a *Hemófilus influenzae* tuvieron niveles normales de calcio. Este hallazgo fue inesperado y no se conoce la causa.²⁵

Cinco de los 6 pacientes con hipocalcemia iónica y sepsis confirmada tuvieron niveles séricos de PTH inapropiadamente normales, mientras que uno de los sujetos con hipocalcemia tenía una concentración de PTH apropiadamente normal, contrastando estos resultados con los reportados por Sánchez y colaboradores.²⁴ La mortalidad fue mayor en los pacientes hipocalcémicos.

Aderka y colaboradores²⁶ compararon grupos, unos bacterémicos y otros no bacterémicos, reportando la incidencia de hipocalcemia en el primer grupo de 37% y un 5% en el segundo grupo.

Evaluando la presencia de hipocalcemia, dentro de un grupo de pacientes sépticos, Zaloga y colaboradores⁶ encontraron que de sesenta sépticos, 12 (20%) desarrollaron hipocalcemia.

Un estudio realizado reporta igual incidencia de gérmenes gram (+) y gram (-) como productores de hipocalcemia,²⁶ entrando en franca controversia con el estudio de Alberts y colaboradores²⁷ que reportaron 18 niños con leucemia aguda que desarrollaron hipocalcemia, de los cuales todos tenían infecciones severas, y 17 de los 18 eran a gérmenes gram (-). Zaloga y colaboradores⁶ encontraron que sólo aquellos con sepsis a gram (-) se tornaron hipocalcémicos. Los dos organismos más comúnmente aislados del hemocultivo fueron *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*.

El papel fundamental del calcio es en la contracción y hasta en la irritabilidad miocárdica. Así, tenemos evidencia experimental de que la inyección de un bolo de calcio está asociada con un aumento en la contractilidad miocárdica.¹⁹

En un estudio experimental,¹⁴ con tejido septal aislado de conejos, perfundidos con soluciones sépticas de *E. coli*, se encontró una marcada disminución de los niveles de calcio en la solución, que traía como consecuencia disminución en el poder contráctil de la fibra miocárdica; este efecto era reversible al reemplazar la solución séptica por una solución plasma control. Esos y otros datos extraídos de estudios experimentales

han sido el punto de partida de numerosas investigaciones clínicas.

Lang y colaboradores²⁹ realizaron un estudio con pacientes en hemodiálisis crónica a los cuales alteraron la concentración de calcio (alta, media, baja), de la sustancia dializante, evaluando la contractilidad miocárdica mediante ecocardiografía. En los casos que ellos usaron un medio más alto de calcio, encontraron en comparación con los de concentración media y baja una presión telediastólica del ventrículo izquierdo mayor, así como una mayor presión sistólica, diastólica y media aórtica, aumentando en consecuencia la función del ventrículo izquierdo directamente con los niveles de calcio.

La hipocalcemia puede producir prolongación del intervalo QT, depresión del ST e inducir arritmias.⁵

Otros autores reportaron disociación electromecánica en seis casos, poco después de la administración intracoronaria de un medio de contraste, siendo ésta una causa conocida de hipocalcemia⁵ aunque la hipocalcemia tiene un efecto vasodilatador sobre las arterias coronarias.¹⁹

La hipocalcemia durante la sepsis puede exacerbar la hipotensión, empeora la contractilidad cardíaca y causa arritmias.³⁰

Durante la hipocalcemia se altera el efecto de varias drogas, cuya acción depende del flujo de calcio; un ejemplo importante es la digital. El mecanismo de acción de éstos es interfiriendo con la enzima esencial para el bombeo de sodio, con una resultante disminución en la cantidad de calcio bombeada fuera de la célula o bien una alteración en el intercambio sodio-calcio. Ambos mecanismos resultan en un aumento del calcio intracelular y en consecuencia aumento en la interacción del calcio con los elementos contráctiles.¹⁹

De manera que no es de sorprender que la hipercalcemia potencialice los efectos de los digitálicos.

En el 1977 se publicó el primer reporte de insensibilidad a la digoxina a causa de hipocalcemia, cediendo la insuficiencia cardíaca y la marcada taquicardia sólo al restituir los niveles de calcio.³¹

En diferentes estudios se ha reconocido la caída de los niveles tensionales durante la sepsis. A nivel experimental tenemos que Levison y colaboradores²⁸ utilizaron conejos a los cuales inyectaron soluciones sépticas de *E. coli*, encontrando disminución de su presión arterial de un 26% y el desarrollo de hipocalcemia.

En 1972 Chaimovitz y colaboradores³² reportaron el primer caso identificado de hipotensión inducida por hipocalcemia, que revirtió con la administración endovenosa de calcio.

Zaloga y colaboradores⁶ encontraron que 7 de 12 pacientes sépticos que habían desarrollado hipocalcemia también se hicieron hipotensos, condición esta que no respondió a la administración endovenosa de dopamina y norepinefrina. Todos estos casos tuvieron resolución de la hipotensión luego de la infusión de calcio, con consecuente normalización de sus niveles sanguíneos. Además de estar la hipocalcemia incriminada en la producción de hipotensión, es una consideración importante al momento de decidir sobre su tratamiento.

Como hemos mencionado, existen varias drogas que actúan

a través de mecanismos mediados por calcio, tales como dopamina y noradrenalina; durante la sepsis lo que ocurre es desensibilización adrenérgica, es decir, hay una respuesta disminuida a vasopresores.⁴

La hipocalcemia está asociada con una disminución en la RVP, siendo ésta determinante importante de la hipotensión hipocalcémica. Siempre debemos tener en cuenta la hipocalcemia en pacientes hipotensos que responden probablemente a terapia de fluidos y agentes presores.⁵ Esa disminución en los niveles tensionales revierte al administrar calcio.

Zaloga y colaboradores⁶ en su estudio de pacientes sépticos con hipocalcemia no encontraron signos clínicos de hipocalcemia fuera de hipotensión y función cardíaca disminuida. En cambio Alberts y colaboradores²⁷ notaron que 17 de sus 18 casos hipocalcémicos con sepsis tuvieron datos clínicos compatibles con hipocalcemia, tales como Chvostek, desorientación y coma, entre otros.

En otro estudio se encontró que los pacientes hipocalcémicos tenían una temperatura máxima significativamente más alta que los normocalcémicos.²⁶

En pacientes hipocalcémicos, el nivel de calcio corregido se encontró correlacionado inversamente con el día de inicio de la enfermedad y se obtenía el más bajo nivel el 6to. al 8vo. día de ésta.

Durante la sepsis ocurren otras alteraciones electrolíticas, además de hipocalcemia. Así, en un estudio experimental³³ utilizando monos especiales, a los cuales se les provocó una sepsis y se hicieron hipocalcémicos, se encontró aumento del magnesio sérico durante el estado de shock. Una posible explicación es que como el magnesio es crítico para la producción de energía intracelular, esto representa en esos animales sépticos la incapacidad de la célula de producir energía.

Entre los estudios clínicos^{6,23-26} que han demostrado hipocalcemia en sepsis, no hemos encontrado reportes de hipomagnesemia o hipermagnesemia.

Otro íón importante a considerar es el fósforo. En un estudio se encontró que la septicemia a gram (-) era la segunda causa más común de hipofosfatemia.³⁴ En otro estudio, al comparar los casos hipofosfatémicos con los normofosfatémicos, se registraron temperaturas más altas en los primeros.¹²

Los niveles de fósforo sérico aumentan significativamente durante el shock, probablemente esto refleja la incapacidad de la célula para utilizar sustrato.

La hipocalcemia durante la sepsis está asociada con alta mortalidad y pobre pronóstico. Varios de los estudios revisados^{6,23,26} coinciden en que la tasa de mortalidad es mayor en aquellos sépticos que desarrollan hipocalcemia que en los normocalcémicos, por ejemplo en un estudio, la mortalidad en pacientes sépticos con hipocalcemia fue de 50%, y un 20% en los normocalcémicos.⁶ En ese mismo estudio se reportó que 5 de los 5 casos que representaron hipotensión murieron por fallo multi-orgánico, comparado con 1 de 5 casos hipocalcémicos pero que no desarrollaron hipotensión.⁶

La patogénesis y mecanismos de la hipocalcemia inducida por sepsis es desconocida; el primero y hasta hace poco único estudio publicado sobre el tema llega a la conclusión de que el origen es multifactorial y que se encuentran implicados

mecanismos tales como insuficiencia adquirida de las glándulas paratiroides, insuficiencia de la enzima 1 alfa hidroxilasa renal, deficiencia de vitamina D y resistencia adquirida al calcitriol;⁶ más recientemente Sánchez y colaboradores²⁴ reportaron hipercalcitoninemia asociada a hipocalcemia tratando de establecer una relación etiológica entre estas entidades; pero se necesitan muchos otros estudios para determinar los mecanismos que inducen la hipocalcemia en el paciente séptico.⁶

MATERIAL Y METODOS

Durante un período de 5 meses fueron seleccionados 5 niños (3 hembras y 2 varones) mayores de un año diagnosticados como shock séptico en la emergencia del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

Los criterios de inclusión para dicha selección fueron los siguientes: Hipotensión, oliguria, taquicardia, taquipnea, fiebre e impresión clínica de gravedad.

No era necesaria la presencia simultánea de cada uno de éstos, y fue de mucho peso la impresión clínica de gravedad para la selección.

Los criterios de exclusión del estudio fueron:

Pacientes con patologías conocidas como causa de hipocalcemia: pancreatitis aguda, síndrome de mala absorción e insuficiencia renal crónica, administración de antibióticos previo la toma del hemocultivo y transfusión sanguínea reciente.

En todos los casos se procedió a coleccionar información mediante un protocolo diseñado para el estudio, el cual incluye generalidades del paciente y datos pertinentes a la investigación.

Llenados los requisitos se procedía a la toma de muestra preferentemente de la vena yugular externa, de donde se extraían 90cc de sangre, los cuales se disponían para los siguientes exámenes de laboratorio: hemocultivo, calcio total, magnesio, fósforo, creatinina y proteínas totales. A un paciente sólo se le realizó hemocultivo, ya que las demás muestras se hemolizaron y murió antes de tomarlas de nuevo.

A todos los pacientes se les siguió de cerca la presión arterial, temperatura, y en los que fue posible se realizó electrocardiograma. Sólo se administró calcio a uno de los pacientes.

La sangre se cultivó en medio de Triptona Soja para gérmenes aeróbicos./

El calcio total fue medido por el método del titulador de Oxford R., y se hizo la lectura por fotometría. La corrección del calcio total a partir de las proteínas plasmáticas se realizó mediante la fórmula de Parfit:

$$Ca = Ca / (0.55 + 0.062.P)$$

El magnesio fue medido por el método espectrofotométrico de la calmagita, mediante el cual se forma un complejo calmagita-Mg++ y se enmascara el calcio por quelación con estroncio una sustancia surfactante evita la interferencia de las proteínas.

El fósforo se midió por espectrofotometría.

Para la determinación de proteínas totales se usó un método colorimétrico, mediante el cual los enlaces peptídicos de las

proteínas reaccionan con el ión cúprico, en medio alcalino, para dar un complejo color violeta con máximo de absorción a 540nm, cuya intensidad es proporcional a la concentración de proteínas totales en la muestra.

La determinación cuantitativa de creatinina fue hecha utilizando un método colorimétrico mediante el cual ésta reacciona con el picrato alcalino en medio tamponado, previa despolarización con ácido pícrico, obteniéndose un cromógeno que se mide a 510nm.

RESULTADOS

En los 4 pacientes en estado de shock séptico, los niveles de calcio total estuvieron bajos con un valor promedio de 7.13 ± 0.84 mg/dL. (Ver tabla No.1). A pesar de esto en ninguno de los casos encontramos signos clínicos de hipocalcemia, fuera de la hipotensión. Al calcular el calcio "corregido" un paciente entró en el rango de hipercalcemia y otro quedó dentro de los niveles normales.

Con relación al magnesio, un paciente resultó hipermagnesémico, otro hipomagnesémico y 2 eumagnesémicos (límitrofes).

En cuanto al fósforo, 2 desarrollaron hipofosfatemia, 1 hiperfosfatemia y el otro quedó dentro de los valores normales, sin repercusión clínica.

Sólo 1 de los 4 pacientes tuvo elevación en los niveles de creatinina.

Todos tuvieron valores de proteínas totales y de albúmina bajos, al igual que el hematocrito.

De 5 hemocultivos realizados, 2 resultaron negativos y 3 positivos, entre los cuales crecieron los siguientes gérmenes: en 2 de ellos *Estafilococo aureus*, y en el otro *Neumococo* además de *E. coli* (ver tabla No. 2).

Todos los pacientes eran desnutridos en mayor o menor grado. Sólo 2 presentaron fiebre 38°C y 3 hipotermia.

4 pacientes murieron; la estadía hospitalaria de estos niños fue de 0 a 72 horas; sólo 1 sobrevivió.

La hipotensión fue un dato constante y debido a que los niños morían rápidamente, sólo a uno pudo administrársele calcio EV de manera terapéutica; esto resultó en reversión dramática de la hipotensión.

Entre los focos infecciosos detectados estaban: meningitis, neumonía y lesiones cutáneas, siendo éstas un dato interesante ya que aparecieron en 4 pacientes. Dos de ellos presentaron lesiones vesiculosas prominentes (1 se diagnosticó como impétigo vesicular ampolloso), uno tuvo lesiones petequiales generalizadas y otro desarrolló úlceras corneales.

Sólo pudimos realizar electrocardiogramas a 2 pacientes y en ambos fueron normales.

La hipocalcemia ha sido descrita en pacientes críticamente enfermos,²⁴⁻²⁵ especialmente en sépticos. En nuestro estudio reportamos 4 niños con el diagnóstico de sepsis, los cuales tuvieron bajos niveles de calcio sérico. Sólo tenemos conocimiento de 3 investigaciones previas realizadas en pacientes pediátricos,^{24,25,27} siendo Alberts y colaboradores²⁷ los

que reportan el mayor número de casos, 18 en total. Cárdenas-Rivero²⁵ logró reunir 6 niños con sepsis e hipocalcemia.

Es necesario realizar la "corrección" de los niveles séricos debido a la variabilidad de la asociación a las proteínas plasmáticas. En un estudio retrospectivo de 210 individuos admitidos en UCI, ocurrió hipocalcemia en un 64%.²⁰ Las anomalías en las proteínas séricas y el pH arterial hacen de los niveles de calcio iónico calculado un reflejo inapropiado del verdadero valor del calcio.³² En nuestro trabajo vemos que al hacer la "corrección" para proteínas totales en el paciente No.1, los niveles del calcio pasan al rango hipercalcémico, es de notar que ese sujeto tiene los niveles de proteínas totales más altos del grupo.

Los mecanismos que desencadenan esa hipocalcemia son desconocidos; un estudio dirigido a tratar de resolver esta interrogante llegó a las conclusiones de que se origina un flujo de calcio hacia fuera del espacio vascular, de causa multifactorial, resultando en una insuficiencia adquirida de las glándulas paratiroides, insuficiencia de la enzima 1 alfa hidroxilasa renal, deficiencia dietética de vitamina D y resistencia tisular adquirida al calcitriol.

Otros como Sánchez y colaboradores sugieren que esto ocurre mediante un mecanismo no específico de hipercalcitonemia que conlleva a hipocalcemia.

En nuestro estudio no aparecieron signos clínicos de hipocalcemia, fuera de hipotensión, como sucedió en el reporte de Zaloga y colaboradores⁶ y a diferencia de la experiencia de Alberts y colaboradores,²⁷ los cuales encontraron signos clínicos de hipocalcemia en 17 de 18 niños con sepsis y bajos niveles de calcio sérico.

Nuestros 5 pacientes sépticos, todos desarrollaron hipotensión; de éstos a 4 se les demostraron bajos niveles de calcio sérico total (el quinto murió antes de tomar la muestra). Zaloga y colaboradores⁶ reportan que de 12 pacientes hipocalcémicos, 7 desarrollaron hipotensión, lo que demuestra que éste es un hallazgo frecuente en la hipocalcemia.

Esa hipotensión ha demostrado ser refractaria a la administración de vasopresores y sólo responde a la administración de calcio.⁶ Nosotros administramos gluconato de calcio vía endovenosa, al paciente número 4, el cual llevaba varios días en hipotensión franca sin responder a sobrecargas de volumen; se produjo una notable elevación de la presión arterial en respuesta al calcio (ver gráfico No.1).

Los mecanismos que llevan a hipotensión durante la sepsis son complejos, pero están implicados la depresión miocárdica^{3,9,28,33} y la caída de la resistencia vascular periférica causada, al menos en parte, por la formación de sustancias vasoactivas activadas por el factor XIIa.

La resolución de la hipotensión después de la infusión de calcio con consecuente corrección de la hipocalcemia tanto en el estudio de Zaloga⁶ como en el nuestro, nos sugiere la existencia de un mecanismo(s) mediado(s) por calcio, probablemente a nivel de los canales de calcio.

La hipocalcemia y la hipotensión, por sí solas, aumentan la morbi-mortalidad en pacientes sépticos, más aun cuando ambas se asocian. Ejemplo de lo dicho es que en nuestro estudio murieron 4 de los 5 pacientes; todos estaban hipotensos y 4 eran hipocalcémicos. También Zaloga y colaboradores⁶ encontraron que 5 de sus 7 sujetos hipocalcémicos e hipotensos murieron,

comparados con 1 de los 5 hipocalcémicos no hipotensos con sepsis.

Los gérmenes encontrados en nuestro estudio son los esperados para ese grupo de edad.

Zaloga⁶ y Alberts²⁷ asociaron hipocalcemia sólo con gérmenes gram negativos, mientras que Aderka y colaboradores,²⁶ al igual que Cardenas-Rivero y colaboradores²⁵ reportaron que tanto gérmenes gram positivos como gram negativos producen hipocalcemia, resultados estos últimos que coinciden con los nuestros. Especulamos que algún componente bacteriano de los gram negativos (tal vez peptidoglicanos), o quizás un elemento común a ambos es el responsable de la inducción de hipocalcemia, por mecanismos desconocidos (tal vez ligado a los canales de calcio).

En nuestra investigación la presencia de un paciente hipomagnésico y otro hipermagnésico pudo haber contribuido a la aparición de hipocalcemia en esos pacientes. Aparte de esa posibilidad no hubo manifestaciones clínicas de las alteraciones del magnesio.

La septicemia a gram negativos ha sido reportada como la segunda causa más común de hipofosfatemia severa;³⁴ nosotros tuvimos 2 sujetos con hipofosfatemia, uno de los cuales tenía un *Estafilococo aureus* y en el otro no se aisló el agente causal. Un paciente presentó hiperfosfatemia y esto pudo haber inducido a hipocalcemia al inducir la enzima 1 alfa hidroxilasa renal.⁶

Las proteínas totales, la albúmina y el hematocrito estuvieron bajos como era de esperar dado el estado nutricional y el status socioeconómico.

3 de nuestros pacientes hipocalcémicos presentaron niveles normales de creatinina; uno tuvo niveles elevados, lo cual parece indicar insuficiencia renal, la que podría explicar la hipocalcemia.

3 pacientes presentaron hipotermia, dato que es común en sujetos con sepsis, especialmente en niños.¹

Se recomienda como tratamiento de entrada, en pacientes mayores de un año con sepsis, la administración de una penicilina semisintética penicilinas resistente más un aminoglucósido, por vía endovenosa y a dosis elevadas, en tanto no se conozcan los resultados del hemocultivo. De esta manera con antibióticos bactericidas quedarían cubiertos contra *Estafilococo aureus* y gérmenes gram negativos.

Atendiendo a los gérmenes encontrados en nuestro estudio, resulta inadecuado utilizar ampicilina y cloranfenicol como terapia inicial, la ampicilina por ser inactivada por los gérmenes productores de penicilinas, y el cloranfenicol porque aun siendo de amplio espectro es bacteriostático.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Harris, R.L.; Musher D.M. et al.: Manifestations of sepsis. *Arch Intern, Med.* 147: 1985, 1987.
- Liranzo A., Torres M. et al.: Caquectina. *Acta Médica Dominicana.* 10:76, 1988.
- Cunnion R.E.; Parrillo J.E.: Myocardial dysfunction in sepsis recent insights. *Chest,* 95: 941, 1989.
- Chernow B.; Roth L.B.: Pharmacologic manipulation of the

- peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ. Shock* 18: 141, 1986.
5. Zaloga G.P., Chernow B.: Hypocalcemia in critical illness. *JAMA*, 256: 1924-1986.
 6. Zaloga G.P., Chernow B. et al.: The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. *Ann Intern Med.* 107: 36, 1987.
 7. Suffredini A.F., Fromm R. et al: The cardiovascular response of normal humans to the administration of Endotoxin. *N. Engl J Med* 321:280, 1989.
 8. Parrillo J.E., Burch C.: A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J. Clin. Invest.* 76: 1539, 1985.
 9. Natanson C., Danner R.L. et al: Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality: *E. coli* and *S. aureus* challenges in a canine model of human septic shock. *J. Clin. Invest.* 83: 243, 1989.
 10. Natabson C., Danner R.L. et al: Cardiovascular performance with *E. coli* challenges in a canine model of human sepsis. *Am. J. Physiol* 254: 558, 1988.
 11. Natanson C., Eichernholz P.W. et al: Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J. Exp. Med.* 169 (in press), 1989.
 12. Ognibene F.P., Parker M.M. et al: Neutrophil aggregating activity and septic shock in humans: Neutrophil aggregation by a C5a like material occurs more frequently than complement component depletion and correlates with depression of systemic vascular resistance. *J. Crit. Care.* 3: 108, 1988.
 13. Suffredini A.F., Harpel P.C. et al: Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin of normal subjects. *N. Engl. J. Med.* 320: 1165, 1989.
 14. Colman R.W.: The role of plasma proteases in septic shock *N. Engl. J. Med.* 320: 1207, 1989.
 15. Rasmussen H.: The calcium Messenger system (First Part). *N. Engl. J. Med.* 314: 1094, 1986.
 16. Rasmussen H.: The cycling of calcium as an intracellular messenger. *Sci. Am.* 261: 66, 1989.
 17. Rapado A.: Biología del hueso. Comunicación personal.
 18. Guyton, A.C.: *Textbook of Medical Physiology.* Philadelphia, PA. W.B. Saunders. Company. 1981.
 19. Lambertus J.D.: Ionized calcium. The heart and hemodynamic function. *Anest. Analg.* 64: 432, 1985.
 20. Zaloga G.P., Chernow, B.: Calcium metabolism. *Clin. Crit. Care. Med.* 5: 169, 1985.
 21. Cholest I.N., Steinberg S.F. et al: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels and human subjects. *N. Engl. J. Med* 310: 1221, 1984.
 22. Landenson J.H., Lewis J.W. et al: Failure of total calcium corrected for protein, albumin and pH to correctly assess free calcium status. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 46:986, 1978.
 23. Desai, T.K.; Carlson R.W. et al: Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *AM. J. Med.* 84: 209, 1988.
 24. Sánchez G.J., Venkataraman P.S. et al: Hypercalcitoninemia and hypocalcemia in acutely ill children: Studies in serum calcium, blood ionized calcium, and calcium regulating hormones. *J. Pediatr.* 114: 952, 1989.
 25. Cardenas-Rivero N., Chernow B. et al: Hypocalcemia in critically ill children. *J. Pediatr.* 114: 946, 1989.
 26. Aderka D., Schwartz D. et al: Bacteremic hypocalcemia. *Arch. Intern. Med.* 147: 232, 1987.
 27. Albert D.S. Serpick A.A. et al: Hypocalcemia complicating acute leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 1: 289, 1975.
 28. Levison M.A., Tsao T.C. et al: Myocardial depression. *Arch Surg.* 119: 803, 1984.
 29. Lang M.R., Fellner S.K. et al: Left ventricular contractility varies directly with blood ionized calcium. *Ann. Intern. Med.* 108: 524, 1988.
 30. Ginsburg R. Esserman L.J. et al: Myocardial performance and extracellular ionized calcium in a severely failing heart *Ann Intern. Med.* 98: 603, 1983.
 31. Chopra D., Janson P. et al. Insensitivity to digoxin associated with hypocalcemia. *N. Engl. J. Med.* 296: 917, 1977.
 32. Chaimovitz C. et al: Hypocalcemic hypotension. *J.A.M.A.* 222: 86, 1972.
 33. Trunkey D., Carpenter M.A. et al: Ionized calcium and magnesium: The effect of septic shock in the baboon. *J. Trauma* 18 (3): 166, 1978.
 34. Halevy J. Bulvik S.: Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch. Intern. Med.* 148: 153, 1988.