



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

PREVALENCIA DE HIPOCALCEMIA Y SU RELACIÓN
CLÍNICA EN PACIENTES CON COVID-19 HOSPITALIZADOS
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN
HOSPITAL NACIONAL

PREVALENCE OF HYPOCALCEMIA AND ITS CLINICAL
RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH COVID-19
HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF A
NATIONAL HOSPITAL

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

AUTORA

FÁTIMA DEL ROSARIO REÁTEGUI YGLESIAS

ASESOR

JAIME ZEGARRA PIEROLA

LIMA – PERÚ

2021

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de Hipocalcemia y su relación clínica en pacientes con COVID-19 hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un Hospital Nacional. **Material y método:** Es un estudio observacional, descriptivo transversal y retrospectivo. Se realizará en pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la UCI Modular del Hospital Cayetano Heredia por COVID-19 desde julio hasta diciembre 2020. Se revisarán las historias clínicas que cumplan los criterios de inclusión y la obtención de los datos se realizará a través de una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador.

Palabras clave: *Hipocalcemia, Relación clínica, COVID-19, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)*

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) fue descrita por primera vez en la ciudad de Wuhan, China en Diciembre del 2019 como una afectación respiratoria fácilmente transmisible por contacto directo o mediante gotículas respiratorias y de rápida evolución, llegando a ser declarada por la Organización Mundial de la Salud como Pandemia por su alta propagación mundial tras unos meses de identificado el primer caso. (1,2)

Esta enfermedad tiene diversas manifestaciones clínicas, desde un paciente asintomático hasta una forma grave o crítica, lo cual implica que el paciente llegue a requerir hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) necesitando intubación endotraqueal y soporte ventilatorio. (1,2,3)

Se ha asociado diversos factores de riesgo que predisponen a que un paciente pueda complicarse, dentro de ellos se han descrito comorbilidades como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Obesidad, Edad avanzada, etc. (2,3,4). Pero además se considera que existen ciertos parámetros bioquímicos que también podrían contribuir al empeoramiento clínico de estos pacientes, uno de ellos es la alteración en el metabolismo del Calcio. (1,3,4)

El Calcio es un ión muy importante que está involucrado en diferentes procesos celulares y además ha sido reconocido como esencial para la supervivencia y virulencia de diversos patógenos. Se conoce que el metabolismo del calcio regula la respuesta inflamatoria en pacientes críticamente enfermos, por ello, se puede encontrar Hipocalcemia en este grupo de pacientes. (5) Su prevalencia varía entre el 15% y el 88% en pacientes adultos críticos, asociándose con mayor gravedad y aumento de mortalidad (6)

Informes anteriores han descrito un papel crucial del calcio en la fusión viral para diferentes agentes como el SARS-CoV, MERS-CoV y Ebolavirus interactuando directamente con los péptidos de fusión y en la formación de su estructura, entrada, expresión génica, maduración y liberación del virión, promoviendo así su replicación. (7,8) Se han realizado diversos experimentos con el virus SARS-CoV donde demostraron que hay un gen que codifica una proteína que tiene actividad de canal el

cual es permeable al calcio iónico, y al haber alteración del calcio intracelular promueve la activación de diversas vías inflamatorias que incrementan los niveles de IL-1b, IL-6 y TNF, los cuales están relacionados con el daño de células pulmonares (8). Entonces, dada la similitud entre los genomas del SARS-CoV y el SARS-CoV2 (virus del COVID-19) se cree que los mecanismos utilizados por el primero se repitan (7,8)

Varios estudios han descrito a la Hipocalcemia como una de las principales características bioquímicas en pacientes con COVID-19 que predicen la gravedad de la enfermedad y su mala evolución clínica con mayor probabilidad de hospitalización, ingreso a UCI, ventilación mecánica, incremento de marcadores trombóticos y aumento de la mortalidad. (4,9,10)

No se conoce con exactitud la causa de hipocalcemia en pacientes con COVID-19 con una condición crítica, pero se han postulado a través de diversos estudios mecanismos probables entre los cuales se describen Desnutrición crónica con alta prevalencia de hipovitaminosis D e hipoalbuminemia, Alteraciones en la absorción intestinal, Citocinas proinflamatorias que inhiben la secreción de PTH, Elevados niveles de ácidos grasos insaturados u otro efecto directo causado por el COVID-19. (4,8,9)

En uno de los primeros estudios realizado al inicio de la Pandemia en Wuhan, observaron una alta incidencia de hipocalcemia en pacientes críticamente enfermos e identificaron que aquellos con niveles más bajos de calcio sérico eran los que tenían peores parámetros clínicos, mayor incidencia de lesión orgánica (MODS), choque séptico, necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de terapia de reemplazo renal y mayor mortalidad a los 28 días. La incidencia de hipocalcemia que reportaron fue del 74,7%. (1)

Otras investigaciones reportaron que el 62.6% de los pacientes con COVID-19 presentaban hipocalcemia al momento del ingreso, siendo estos los más gravemente enfermos, con mal pronóstico y peores resultados (6) Así mismo un estudio Iraní destacó la alta incidencia de hipocalcemia en los pacientes con infección grave por COVID-19, exhibiendo un peor resultado clínico y mayor mortalidad. Identificaron que las tasas de muerte e ingreso a la UCI fueron significativamente más altas entre los pacientes del grupo hipocalcémico versus los del grupo eucalcémico (11) Luigi di Filippo et al, realizó un estudio retrospectivo en Italia, de pacientes con enfermedades respiratorias positivos y negativos para COVID-19 y encontraron que la hipocalcemia puede ser una característica bioquímica distintiva de COVID-19 que potencialmente impacta en la gravedad clínica de la enfermedad. (10)

Se presentaron también estudios donde investigaron la relación entre hipocalcemia al ingreso hospitalario y mala evolución clínica. Berta Torres et al, identificaron que el 63% de la población que tenía hipocalcemia en las primeras 72 horas desde el ingreso cursó con un resultado adverso, requiriendo soporte elevado de oxígeno e ingreso a la UCI (5) En un estudio en el Hospital Royal, Omán encontraron una alta incidencia de hipocalcemia en pacientes con COVID-19 y concluyeron que es un marcador significativo y confiable de gravedad y progresión de la enfermedad independientemente de las comorbilidades subyacentes, además recomiendan que el calcio debería ser medido en la evaluación hospitalaria inicial ayudando a los médicos a

reconocer a los pacientes con COVID-19 grave y sugieren una corrección rápida para evitar más lesiones a nivel celular (4,12)

Tres importantes investigaciones destacan la suplementación temprana de calcio para mantener sus niveles normales antes de la insuficiencia orgánica, ya que esto podría prevenir la lesión mitocondrial que resulta en lesión celular generalizada, sepsis y una infección grave por COVID 19. La corrección tardía puede ser de poca ayuda. (4,13,14)

También se ha identificado una alta frecuencia de hipocalcemia e hipovitaminosis D en pacientes con COVID-19 grave y posible vínculo con mal pronóstico a corto plazo dado que la vitamina D participa en la inmunocompetencia con respecto a la inmunidad innata y adaptativa, manifestando que la corrección de la hipoalbuminemia, hipocalcemia y la suplementación con vitamina D, atenúen la gravedad y mejoren el pronóstico vital (15,16)

Finalmente, se revisaron 2 metaanálisis que evaluaron estudios sobre hipocalcemia y COVID-19, obteniendo conclusiones similares, el primero muestra asociación significativa entre hipocalcemia y mortalidad en pacientes con COVID-19, con una sensibilidad del 74% y especificidad del 58%. (3). En el segundo metaanálisis mostraron que los niveles de calcio en pacientes con COVID-19 son significativamente más bajos y con ello la gravedad de la enfermedad, la hospitalización y la mortalidad fueron mayores. (9) Ambos finalizan manifestando que el calcio sérico puede utilizarse como factor pronóstico para determinar la gravedad de la enfermedad por COVID-19. (3,9)

Por lo antes expuesto, es importante determinar la prevalencia de Hipocalcemia en los pacientes hospitalizados en nuestra UCI por COVID-19 y así mismo identificar la relación clínica que existe entre ellos. Esto nos permitirá reconocer parámetros bioquímicos y características clínicas de forma precoz que nos ayuden a enfrentar cada vez mejor a esta terrible enfermedad y así poder salvar más vidas.

3. OBJETIVOS

a) **Objetivo general:**

Determinar la prevalencia de Hipocalcemia y su relación clínica en pacientes con COVID-19 hospitalizados en la UCI Modular del Hospital Cayetano Heredia desde julio hasta diciembre 2020.

b) **Objetivos específicos:**

- Determinar la prevalencia de Hipocalcemia en pacientes con COVID-19 hospitalizados en la UCI Modular del Hospital Cayetano Heredia desde julio hasta diciembre 2020.
- Describir la relación clínica que existe entre pacientes con Hipocalcemia y COVID-19 hospitalizados en la UCI Modular del Hospital Cayetano Heredia desde julio hasta diciembre 2020.

4. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

El presente es un estudio observacional ya que no hay intervención del investigador, descriptivo transversal porque identifica y describe características de una población en un periodo de tiempo establecido y retrospectivo pues se revisarán datos recopilados para buscar alguna relación entre ellos.

b) Población:

Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en UCI Modular del Hospital Cayetano Heredia por COVID-19.

c) Muestra:

Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en UCI Modular del Hospital Cayetano Heredia por COVID-19 desde julio hasta diciembre 2020.

- Criterios de Inclusión:
 - Pacientes mayores de 18 años
 - Pacientes con Prueba molecular para COVID-19 positiva o Prueba para Antígeno SARS COV2 reactivo
 - Pacientes hospitalizados en UCI modular del Hospital Cayetano Heredia por COVID-19 entre los meses de julio a diciembre 2020
 - Pacientes que cuenten con dosaje de Calcio iónico al ingreso por Emergencia
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con suplemento de calcio y vitamina D en los últimos 6 meses
 - Pacientes con enfermedades relacionadas al metabolismo de Calcio, Paratiroides, Disfunción hepática, Enfermedad ósea, Enfermedad Renal Crónica y en Hemodiálisis
 - Pacientes gestantes

d) Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE	FORMA DE REGISTRO
Edad	Años cumplidos	Años	Numérica discreta	Ficha de recolección de datos
Sexo	Género	Femenino Masculino	Categórica nominal	Ficha de recolección de datos
Infección por COVID-19	Método diagnóstico para infección por COVID-19	. Prueba Molecular Positiva . Prueba para Antígeno SARS COV2 Reactivo	Categórica nominal	Ficha de recolección de datos

Tiempo de enfermedad	Días transcurridos desde el inicio de síntomas	Días	Numérica discreta	Ficha de recolección de datos
Comorbilidad	Presencia de alguna patología previa de fondo	. Diabetes Mellitus . Hipertensión Arterial . Obesidad . Asma Bronquial . Enfermedad Tiroidea . Neoplasia	Categórica nominal	Ficha de recolección de datos
Medicación previa recibida	Medicamentos utilizados durante el tiempo de enfermedad	Fármacos	Categórica nominal	Ficha de recolección de datos
Oxígeno domiciliario	Uso de oxígeno domiciliario	. SI . NO	Categórica nominal	Ficha de recolección de datos
Dispositivo de oxígeno	Dispositivo oxigenatorio utilizado previo a la hospitalización	. Cánula binasal . Máscara venturi . Máscara de reservorio . Cánula de alto flujo	Categórica nominal	Ficha de recolección de datos
Litro(s) de oxígeno	Cantidad de litro(s) de oxígeno utilizado(s) previo a la hospitalización	"n" litros	Numérica discreta	Ficha de recolección de datos
Estado de Gravedad por COVID-19	. Neumonía Grave: Clínica de Neumonía (fiebre, tos, disnea) más 1 de estos: Frecuencia respiratoria >30, Dificultad respiratoria grave, Saturación <90% con aire ambiental . Enfermedad Crítica: ARDS: A la semana de una neumonía o empeoramiento de síntomas. ARDS leve PAFI <300, ARDS moderado PAFI <200, ARDS grave PAFI <100 . Enfermedad Crítica: Síndrome séptico: Disfunción orgánica	. Neumonía Grave . Enfermedad Crítica: ARDS, Síndrome Séptico, Choque séptico, Trombosis aguda	Categórica nominal	Ficha de recolección de datos

	<p>aguda potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección presunta o demostrada.</p> <p>. Enfermedad Crítica: Choque séptico: Lactato sérico > 2, hipotensión persistente a pesar de reposición de volumen y que necesita vasopresores para mantener una PAM \geq 65 mm Hg</p> <p>. Enfermedad Crítica: Trombosis aguda: Tromboembolia venosa aguda (embolia pulmonar), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular agudo(2)</p>			
Calcio iónico	Dosaje de calcio iónico (VN: 1.15-1.29 mmol/L)	“n” mmol/L	Numérica continua	Ficha de recolección de datos

e) Procedimientos y Técnicas:

Previa autorización emitida por el personal correspondiente, se revisará las Historias Clínicas de los pacientes hospitalizados en la UCI Modular del Hospital Cayetano Heredia entre los meses de julio a diciembre 2020 que cumplan con los criterios de inclusión del presente proyecto, se descartará a aquellos que tengan algún criterio de exclusión. Posteriormente, a través de una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador, se obtendrá la información necesaria.

f) Aspectos éticos del estudio:

Es importante y necesario cuidar la privacidad de los datos y confidencialidad de los participantes, por lo que antes de que el proyecto sea ejecutado, debe ser aprobado por el comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Hospital Cayetano Heredia.

g) Plan de análisis:

La información obtenida será ordenada en Microsoft Excel v21, luego analizada en el programa IBM SPSS Statistics v25. Se realizará una estadística descriptiva, presentando a las variables cualitativas en medidas de frecuencia simples y proporciones. Para las variables cuantitativas continuas y que tengan una distribución normal se utilizará la media y desviación estándar; para las cuantitativas discontinuas o que no tuvieron distribución normal, se expresará como

mediana y rango intercuartil. Además se utilizará una medida de correlación en dos de nuestras variables para un adecuado análisis e interpretación según los objetivos planteados en el presente proyecto.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jia-Kui Sun, Wen-Hao Zhang, Lei Zou, Ying Liu, Jing-Jing Li et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *AGING* 2020, Vol. 12, No. 12.
2. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID 19: Orientaciones evolutivas, 25 de Enero de 2021.
3. Januar Wibawa Martha, Arief Wibowo, Raymond Pranata. Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 15 (2021) 337-342.
4. Luigi di Filippo, Mauro Doga¹, Stefano Frara¹, Andrea Giustina. Hypocalcemia in COVID-19: Prevalence, clinical significance and therapeutic implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13 April 2021.
5. Berta Torres, Pau Alcubilla, Ana González-Cordón, Alexy Inciarte, Mariana Chumbita, COVID19 Hospital Clínic Infectious Diseases Research Group. Impact of low serum calcium at hospital admission on SARS-CoV-2 infection outcome. *International Journal of Infectious Diseases* 104 (2021) 164–168.
6. Jingmei Liu, Ping Han, Jingwen Wu, Jin Gong, Dean Tian. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *Journal of Infection and Public Health* 13 (2020) 1224–1228.
7. Luigi Di Filippo, Anna Maria Formenti, Patrizia Rovere-Querini, Michele Carlucci, Caterina Conte et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine* June 2020
8. Fabrizio Cappellini, Rinaldo Brivio, Marco Casati, Annalisa Cavallero, Ernesto Contro and Paolo Brambilla. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(9): e171–e173
9. Effat Alemzadeh, Esmat Almezadeh, Masood Ziaee, Ali Abedi, Hamid Salehiniya. The effect of low serum calcium level on the severity and mortality of Covid patients: A systematic review and meta-analysis. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2021;1–10.
10. Luigi di Filippo, Anna Maria Formenti, Mauro Doga, Stefano Frara, Patrizia Rovere-Querini et al. Hypocalcemia is a distinctive biochemical feature of hospitalized COVID-19 patients. *Endocrine* November 2020.
11. Ahmad Raesi, Ebrahim Saedi Dezaki, Hamideh Moosapour, Farzane Saeidifard, Zahra Habibi et al. Hypocalcemia in Covid-19: A Prognostic Marker for Severe Disease. *Iranian Journal of Pathology*, Vol.16 No.2 Spring 2021: 144-153.
12. Wessam Osmana, Fatma Al Fahdia, Issa Al Salmic, Huda Al Khalilid, Antara Gokhaled, Faryal Khamis. Serum Calcium and Vitamin D levels: Correlation with severity of COVID-19 in hospitalized patients in Royal Hospital, Oman. *International Journal of Infectious Diseases* 107 (2021) 153–163.

13. Vijay P. Singh, Biswajit Khatua, Bara El-Kurdi. Hypocalcemia and hypoalbuminemia during COVID-19 infection: Opportunities for therapeutic intervention. *Journal of Infection and Public Health* 13 (2020) 1887.
14. Vijay P. Singh, Biswajit Khatua, Bara El-Kurdi, Christopher Rood. Mechanistic basis and therapeutic relevance of hypocalcemia during severe COVID-19 infection. *Endocrine*, October 2020.
15. Salam Bennouara , Abdelghani Bachir Cherifb, Amel Kessirac, Djamel-Eddine Bennouarc, and Samia Abdi. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *Journal of the American College of Nutrition*, 2021.
16. Luigi di Filippo , Anna Maria Formenti, Andrea Giustina. Hypocalcemia: the quest for the cause of a major biochemical feature of COVID-19. *Endocrine*, October 2020.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a) Presupuesto:

Materiales	Cantidad	Costo Unitario	Costo Total
Hojas bond	1 millar	30.00	30.00
Lapiceros	20 unidades	1.00	20.00
Grapas	2 cajas	3.00	6.00
Impresiones	100	0.20	20.00
Fotocopias	100	0.10	10.00
Transporte y viáticos	10 días	30.00	300.00
TOTAL			386.00 soles

Financiamiento: Financiado por el Investigador

b) Cronograma:

Actividad	Marzo	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Desarrollo del Proyecto	X	X			
Recolección de datos			X		
Análisis de datos				X	
Presentación de Informe final					X
Publicación					X

7. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CÓDIGO:

HISTORIA CLÍNICA:

CARACTERÍSTICAS BASALES

1. Edad: años
2. Sexo: Femenino () Masculino ()
3. Comorbilidades:
Diabetes Mellitus () Hipertensión Arterial () Enfermedad tiroidea ()
Cuál?:
Obesidad () Asma Bronquial () Neoplasia () Cuál?:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. Infección por COVID-19:
Prueba Molecular positiva ()
Prueba para Antígeno SARS COV2 Reactivo ()
2. Tiempo de enfermedad: días
3. Medicación previa recibida:
4. Uso de Oxígeno domiciliario: Si () No ()
 - 4.1. Dispositivo:
Cánula binasal () Máscara venturi () Máscara de reservorio ()
Cánula de alto flujo ()
 - 4.2. Litros: litros
5. Estado de Gravedad por COVID-19:
Neumonía Grave ()
FR>30x' SapO2<90% con aire ambiente Clínica (fiebre, tos, disnea)
Enfermedad Crítica () ... Puede marcar 1 o más opciones
. ARDS: Leve PAFI <300 () Moderado PAFI <200 () Grave PAFI <100 ()
. Síndrome séptico ()
. Choque séptico ()
. Trombosis aguda: TEP () SICA () ACV ()
6. Dosaje de Calcio iónico: mmol/L (VN: 1.15-1.29 mmol/L)