

Calcio sérico ultrafiltrable en la desnutrición proteico-calórica avanzada¹

SILVESTRE FRENK Y JUDITH BENAZAR

Departamento de Nutrición y Endocrinología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional,
Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN

Fue medida la concentración plasmática de calcio ultrafiltrable en 15 niños con desnutrición proteico-calórica avanzada. La ultrafiltración se efectuó con aparatos de Toribara y las determinaciones de calcio fueron realizadas por versenimetría. Se encontró hipocalcemia global inicial, en tanto que la concentración de calcio ultrafiltrable es normal en prácticamente todos los pacientes, mostrando ascensos casi siempre insignificantes a medida que ocurre la recuperación nutricional. En cambio, la concentración de calcio unido a proteínas asciende progresivamente, alcanzando gradualmente concentraciones normales. El incremento del calcio proteico relativo al aumento de las seroalbúminas durante la recuperación corresponde a la proporción que prevalece en niños normales.

INTRODUCCION

Habitualmente, la calcemia del niño con desnutrición proteico-calórica avanzada se halla en o algo por debajo de los límites inferiores de la normalidad (1, 2). Cuando ocurre la recuperación nutricional, la concentración del calcio sanguíneo asciende gradualmente hasta alcanzar y en ocasiones sobrepasar los márgenes normales. Por lo general, la fosfatemia y la magnesemia muestran una evolución paralela a la de la cal-

1. Subvencionado en parte por el Fondo AM-01520-06, de los Institutos Nacionales de Salubridad, Bethesda, Md.

Recibido: 4-4-1967

cemia. La asociación de desnutrición proteico-calórica y raquitismo carencial, conocida en las grandes ciudades de México, Brasil y Sudáfrica, se caracteriza por hipofosfatemia más acentuada que la propia de la desnutrición grave sin raquitismo, y únicamente en los relativamente raros casos que cursan con tetania hay hipocalcemia marcada (3, 4).

La escasa frecuencia de la tetania en niños hospitalizados con desnutrición de tercer grado, así como la imposibilidad de obtener en ellos inhibición funcional de las paratiroides mediante cargas intravenosas de calcio (4), por una parte; y por otra, el conocimiento de que exclusivamente la fracción *ionizada* del calcio interviene en los mecanismos responsables de esos fenómenos (5), sugieren que la hipocalcemia del sujeto desnutrido hipoproteinémico ocurre a expensas del calcio unido a seroalbúmina.

La comprobación de esta hipótesis requiere demostrar que la concentración sanguínea del calcio iónico no participa de la hipocalcemia global del niño desnutrido.

MATERIAL Y METODOS

Se analizan en esta investigación los datos obtenidos en 15 niños con desnutrición de tercer grado, hospitalizados en la sala de Endocrinología del Hospital Infantil de México y en la sala de Nutrición del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. Nueve de ellos se encontraban en el segundo año de la vida; siete presentaban edema clínicamente evidente; cinco eran casos de marasmo extremo, y los demás mostraban cuadros intermedios. Algunas de estas características se resumen en la Tabla 1.

En el curso de los primeros siete días a partir del ingreso al Hospital, y posteriormente a intervalos de 10 a 15 días, se obtuvo de ellos sangre venosa en condiciones anaeróbicas, separando el suero sanguíneo de inmediato. Alícuotas de 3 ml. fueron sometidas a ultrafiltración mediante el dispositivo de Toribara y cols. (6), empleando una centrifuga International Modelo PR-2, a temperatura constante de 25°C, y equilibrando la atmósfera de la cámara de ultrafiltración con una mezcla de 95% de oxígeno y 5% de bióxido de carbono. Se utilizó esa concentración fija de gas por imposibilidad para determinar composición del aire alveolar y para hacer los correspondien-

TABLA 1
CARACTERISTICAS DEL MATERIAL CLINICO

Núm.	Sexo	Edad Meses	Tipo clínico de desnutrición	NOTAS
1	F	3	Marasmo	Diarrea continua Varicela del 20º al 28º día
2	M	4	Marasmo	
3	F	13	Marasmo	
4	M	13	Marasmo	
5	F	38	Marasmo	Falleció
6	M	17	Sin edema	
7	F	20	Sin edema	
8	F	23	Sin edema	Recuperación lenta
9	F	12	Edema	
10	M	13	Edema	Sin recuperación
11	F	16	Edema	
12	F	19	Edema	
13	F	24	Edema	
14	M	48	Edema	
15	M	62	Edema	

tes ajustes (7). Habitualmente, fue necesario mantener cuatro horas de centrifugación a 1.500 rpm. para obtener suficiente ultrafiltrado. Se determinó pH en el suero, en el ultrafiltrado y en el remanente; muestras que presentaron variaciones superiores a 0.1 unidad de pH no se tomaron en cuenta en la relación de resultados.

Tanto en el ultrafiltrado como en el suero sanguíneo, se determinó la concentración de calcio mediante el método compleximétrico de Bachra, adaptado a alícuotas de 0.1 ml. (8). Con este procedimiento, los niveles de calcio total en suero sanguíneo de niños normales van de 8.7 a 10.2 mg%, y los de calcio ultrafiltrado, de 6.1 a 7.3 mg%; o sea, que con este método la fracción ultrafiltrable constituye de 65 a 72% del calcio total. En el suero sanguíneo se midieron también las concentraciones de seroproteínas totales por micro-Kjeldahl,

TABLA 2
CALCIO TOTAL Y CALCIO ULTRAFILTRABLE (mg%)

Caso Nº	DÍAS DE EVOLUCION								
	1 a 14			15 a 28			29 a 42		
	Ca _t	Ca _u	%	Ca _t	Ca _u	%	Ca _t	Ca _u	%
1	—	—	—	—	—	—	9.6	7.0	73
2	—	—	—	9.4	7.9	84	9.6	7.1	73
3	8.6	7.5	87	10.3	7.8	76	10.8	7.3	67
4	8.1	7.1	88	8.9	7.1	80	9.8	7.4	75
5	7.3	6.3	86	—	—	—	—	—	—
6	7.5	7.0	94	—	—	—	8.9	7.5	84
7	8.1	7.6	93	9.3	7.0	75	—	—	—
8	7.2	6.6	92*	8.4	6.9	82	9.1	8.2	90
9	7.5	6.1	82	9.4	7.3	78	—	—	—
10	8.7	7.7	88*	—	—	—	9.2	8.2	89
11	7.9	7.2	91	—	—	—	8.7	7.4	85
	8.5	7.0	82*						
12	6.2	5.8	93	—	—	—	9.6	6.6	69
	8.5	7.0	82*						
13	8.2	7.2	87	10.3	6.0	57	—	6.6	—
14	7.4	6.5	88	9.3	7.8	83	—	—	—
	8.6	7.0	81*						
15	8.2	7.5	90*	—	—	—	8.8	7.5	85
Mediana	8.0	7.0	86	9.3	7.2	79	9.6	7.4	79

Ca_t = Calcio total;

Ca_u = Calcio ultrafiltrable;

$$\% = \frac{\text{Ca}_u \times 100}{\text{Ca}_t}$$

* = Estudiado a los 8 días del ingreso.

efectuando la separación de las fracciones mediante electroforesis sobre papel.

RESULTADOS

Por los datos presentados en la Tabla 2, se aprecia que durante las dos primeras semanas de hospitalización, la calcemia total (Ca_t) tiende a ser baja, aumentando hasta alcanzar concentraciones cercanas a la normal, a partir de la segunda quincena. En cambio, la concentración de calcio ultrafiltrable (Ca_u) es normal desde un principio, y así se mantiene con mínimas variaciones, a lo largo de mediciones sucesivas. Necesariamente, esto implica una franca tendencia hacia el descenso de la proporción de calcio ultrafiltrable/calcio total, que en las determinaciones iniciales sobrepasa considerablemente a los valores normales. Las ecuaciones de regresión para esta relación son para la primera semana del estudio: $Ca_u = 0.61 + 0.81 Ca_t$; y para la última etapa: $Ca_u = 8.67 - 0.13 Ca_t$.

La Tabla 3 muestra que los niveles de seroproteínas totales y de seroalbúmina encontrados en la primera cuantificación tienden a ser bajos, aunque también son muy variables; no se encuentra una relación precisa con el tipo clínico de desnutrición de los sujetos.

La concentración de calcio unido a proteínas (Ca_p), calculada a partir de los valores de la Tabla 2, aumenta 1.3 mg% de la primera a la última semana de observación; la de seroalbúmina asciende a 1.9% en el mismo lapso.

DISCUSION

Los datos relativos al ultrafiltrado han quedado expuestos de dos maneras, de acuerdo con su significado fisiológico: en términos de concentración en miligramos por ciento de calcio difusible y como porcentaje del mismo con relación al calcio total. La fracción ultrafiltrable determina casi totalmente la actividad biológica del calcio (7), y su *concentración* en el plasma sanguíneo depende de la eficiencia de procesos homeostáticos, en los que predomina la función paratiroidea. En cambio, la *proporción* de calcio total que es difusible se halla determinada secundariamente por la concentración de un electrolito débil, el proteinato de calcio, cuya ionización se rige

TABLA 3

PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONES (mg%)

Caso Nº	D I A S D E E V O L U C I O N								
	1 a 14			15 a 28			29 a 42		
	P _t	Alb	Glob	P _t	Alb	Glob	P _t	Alb	Glob
1	—	—	—	—	—	—	5.1	3.0	2.0
2	—	—	—	6.8	—	—	6.8	—	—
3	6.6	3.7	2.9	7.6	4.1	3.5	—	—	—
4	4.5	2.6	1.9	7.2	2.7	4.5	7.0	3.6	3.4
5	4.3	1.8	2.4	—	—	—	—	—	—
6	4.1	1.8	2.3	—	—	—	7.7	3.9	3.9
7	6.4	3.3	3.1	7.2	4.1	3.1	—	—	—
8	5.1	3.4	1.7*	7.8	3.7	4.1	8.8	5.0	3.8
9	5.2	3.0	2.2	7.8	4.8	3.0	—	—	—
10	5.4	2.2	3.2*	—	—	—	7.4	4.9	2.5
11	5.2	2.6	2.6	—	—	—	—	—	—
	6.3	3.5	2.8*	—	—	—	—	—	—
12	4.8	1.8	2.9	—	—	—	8.1	3.8	4.8
13	6.4	2.5	3.8	—	—	—	—	—	—
14	5.4	2.1	3.3	7.6	3.7	3.9	—	—	—
	5.9	2.9	3.0	—	—	—	—	—	—
15	—	—	—	—	—	—	6.1	4.5	1.5

P_t = Proteínas totales;

Alb = Albúmina;

Glob = Globulina.

* = Estudiados a los 8 días del ingreso.

por ecuaciones bien conocidas, en las que intervienen variables tales como el pH y la concentración de fosfato inorgánico, bicarbonato, citrato, lactato, magnesio y otros (10, 11, 12, 13). En el plasma sanguíneo humano, cerca del 80% del calcio proteico está asociado a la albúmina.

Los resultados del presente estudio indican que en la mayoría de los pacientes estudiados la concentración de calcio ultrafiltrable es normal y que se sostiene casi sin variación a medida que ellos se recuperan. Tal observación indica que aun en la desnutrición avanzada se mantiene esta "constante fisiológica más importante de la naturaleza" (9); y además sugiere que es normal la eficiencia funcional de las glándulas paratiroides. Antes de aceptar lo anterior sería menester comprobar si la fracción ultrafiltrable corresponde en su mayor parte a calcio ionizado, como es lo usual.

Si el niño gravemente desnutrido es capaz de mantener la concentración de calcio ultrafiltrable dentro de los límites normales, la hipocalcemia global, cuando ocurre, no puede explicarse sino por reducción del calcio proteico a niveles anormalmente bajos. La ausencia de correlación con la proteinemia es probablemente indicadora de la acción de las numerosas variables antes mencionadas, las mismas que intervienen en la distorsión metabólica que en el hospital caracteriza al niño desnutrido. Queda por considerar la posibilidad de que las seroproteínas mismas del desnutrido grave presenten anomalías capaces de modificar su interacción con el ion calcio. Sobre bases teóricas se esperaría que las proteínas variaran en su afinidad hacia el calcio, de acuerdo con su composición y estructura aminoacídica (10), y se ha señalado que la albúmina plasmática puede o no ser homogénea en su capacidad para combinarse con calcio (14, 15, 16).

La veracidad de las conclusiones que puedan derivarse de un estudio como el presente, necesariamente sufre por la variabilidad de la velocidad de recuperación que se observa de un sujeto a otro, en circunstancias tales como la edad cronológica, el tipo clínico de desnutrición, su "compensación" o "descompensación" metabólica, la existencia de infección grave y la naturaleza de la misma, la posibilidad de movilizar al paciente y de proporcionarle un correcto manejo psicológico, y otras. Es obvio que tiempo de estancia en el hospital no equivale a tiempo de recuperación nutricional. Sin embargo, ha-

ciendo caso omiso de casos individuales, se observa clara tendencia al ascenso de la concentración del calcio unido a proteínas, paralelo a la recuperación de los niveles de seroproteínas. A los 28 días de evolución, el aumento promedio de calcio proteico fue de 1.3 mg%, y el de seroalbúmina, de 1.9 mg%. Prevalece, pues, la relación de 0.68 mg. de calcio por gramo de albúmina neoformada.

Se hace notar que a pH 7.4, la proporción con la que el calcio se combina con la albúmina del plasma es justamente de 0.7 mg. por 1 gramo de albúmina (17), lo que parece suficiente evidencia en favor de que en estos sujetos ha ocurrido una recuperación cuantitativa y cualitativamente normal. El estudio de una nueva serie de pacientes, utilizando Ca_{47} añadido al plasma sanguíneo, y ultrafiltración a presión (18), someterá a prueba los datos aquí presentados.

SUMMARY

Ultrafilterable serum calcium in advanced protein calorie malnutrition

The plasma concentration of ultrafilterable calcium was measured in 15 children suffering from advanced protein-calorie malnutrition. Ultrafiltration was effected by means of the Toribara device, and calcium determinations by versenimetry. Total initial hypocalcemia was found, the concentration of ultrafilterable calcium being normal in practically all patients and showing elevations which were almost always insignificant, as nutritional recovery progressed. On the other hand, the concentration of calcium bound to proteins rises progressively, and gradually reaches normal concentration levels. The increase in protein calcium in relation to the increase in serum albumins during recovery corresponds to the proportion prevailing in normal children.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gómez, F.; Ramos-Galván, R.; Cravioto, J.; Frenk, S.; y Bolok, R.—Estudios sobre el niño desnutrido. XVIII. Niveles séricos de calcio, fósforo inorgánico y fosfatasa alcalina en preescolares con desnutrición crónica severa, y en el curso de su recuperación nutricional. *Bol. Med. Hosp. Infant. Méx.* 13: 865, 1956.
- (2) Tagle, M. A.; Hormazábal, J.; Soto, I.; Ballester, D.; y Donoso, G.—Características del síndrome pluricarencial infantil (SPCI) en Chile. III. Fosfatasa alcalina, calcio y fósforo séricos. *Nut. Bromat. & Toxicol.* 1: 145, 1962.
- (3) Taitz, L. S.; y De Lacy, C. D.—Parathyroid function in Vitamin D deficiency rickets. II. The relationship of parathyroid function to bone changes and incidents of tetany in Vitamin D deficiency rickets in South African Bantu Infants. *Pediatrics* 30: 884, 1962.

- (4) Frenk, S.—“Valoración del estado de nutrición del niño en el curso de su evolución intrahospitalaria.” En: Libro conmemorativo del Primer Centenario. Tomo II. Ed. Academia Nacional de Medicina, México, 1964, p. 441.
- (5) McLean, F. C.; y Budy, A. M.—Radiation, isotopes and bone. *Academic Press*, N. York, 1964, p. 120.
- (6) Toribara, T. Y.; Terepka, A. R.; y Dewey, P. A.—The ultrafiltrable calcium of human serum. I. Ultrafiltrable methods and normal values. *J. Clin. Invest.* 36: 738, 1957.
- (7) Fanconi, A.; y Rose, G. A.—The ionized, complexed and protein bound fractions of calcium in plasma. *Quart. J. Med.* 27: 463, 1958.
- (8) López Sánchez, M.—Estudio de la función paratiroidea en niños desnutridos. Tesis, U.N.A.M., México, 1962.
- (9) McLean, F. C.; y Hastings, A. B.—Clinical estimation and significance of calcium ion concentrations in blood. *Am. J. Med. Sci.* 189: 601, 1935.
- (10) Neuman, W. F.; y Neuman, M. W.—“The chemical dynamics of bone mineral.” *University of Chicago Press*, Chicago, 1958, p. 19.
- (11) Peterson, N. A.; Feigen, G. A.; y Crismon, J. M.—Effect of pH on interaction of calcium ion with serum proteins. *Am. J. Physiol.* 201: 386, 1961.
- (12) Carr, W.—Competitive binding of calcium and magnesium with serum albumin. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 89: 546, 1955.
- (13) Walser, M.—Ion association. VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma. *J. Clin. Invest.* 40: 723, 1961.
- (14) Martin, N. H.; y Perkins, D. J.—Plasma-calcium in primary hyperparathyroidism. *Lancet.* 1: 52, 1959.
- (15) Lloyd, H. M.; Rose, G. A.; y Smeenk, D.—The ability of plasma proteins to bind calcium in normal subjects, in patients with primary hyperparathyroidism both pre-and postoperatively, and in other hypercalcaemic conditions. *Clin. Sci.* 22: 353, 1962.
- (16) Kara, M.; Samachson, J.; y Spencer, H.—Ultrafiltration of calcium and strontium from sera of patients with protein abnormalities studied with the radioisotope technique. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 23: 981, 1963.
- (17) Fourman, P.—“Calcium metabolism and the bone.” Blackwell, Oxford,, 1960, p. 35.
- (18) Ames, A.; y Sakanoue, M.—A new method for preparing a plasma ultrafiltrate: Distribution of 5 electrolytes. *J. Lab. & Clin. Med.* 64: 168, 1964.