

ORIGINAL

Reposición restrictiva de calcio en pacientes con *shock* séptico: estudio de intervención antes-después

Ryoung-Eun Ko^{1,*}, Daun Jeong^{2,3,*}, Sumin Baek^{4,*}, Chi Ryang Chung¹, Gee Young Suh^{1,5}, Joonghyun Ahn⁶, Jinseo Kim⁶, Sung Yeon Hwang³, Gun Tak Lee³, Jong Eun Park³, Tae Gun Shin³, You Hwan Jo⁴, Korean Shock Society (KoSS) Investigators

Objetivo. Investigar el efecto de un protocolo de reposición restrictiva de calcio frente a una estrategia liberal en pacientes con *shock* séptico.

Métodos. Estudio multicéntrico, antes-después y retrospectivo que evaluó el efecto de la implementación de un protocolo de reposición restrictiva de calcio en pacientes con *shock* séptico. Los pacientes que ingresaron en unidades de cuidados intensivos (UCI) entre mayo de 2019 y abril de 2021 se asignaron al grupo con administración liberal, y los que se presentaron entre mayo de 2021 y abril de 2022 –tras la implementación del protocolo– al grupo con administración restrictiva. La variable de resultado principal fue la mortalidad a 28 días. Se realizó un emparejamiento por puntuación de propensión.

Resultados. Se incluyeron 644 pacientes, 453 en el grupo liberal y 191 en el grupo restrictivo. De los que 553 se emparejaron (386 en el grupo liberal, y 167 en el grupo restrictivo). No hubo diferencias entre los dos grupos en la mortalidad a los 28 días (35,3% vs 32,3%; HR: 0,97; IC 95%: 0,72-1,29), en la finalización del *shock* (81,5% vs a 83,8%; HR: 0,89; IC 95%: 0,73-1,09) ni en la puntuación de la escala SOFA (2,1 vs 2,6; $p = 0,20$).

Conclusiones. La implementación de un protocolo de administración restrictiva de calcio, en pacientes con *shock* séptico, no se asoció a una disminución de la mortalidad a los 28 días en comparación con una administración liberal. No obstante, la reposición de calcio podría reducirse sin efectos adversos.

Palabras clave: *Shock* séptico. Calcio. Mortalidad. Servicio de Urgencias. Unidad de Cuidados Intensivos.

Restrictive calcium replacement in septic shock: a multicenter before-after intervention study

Purpose. To study the impact of a restrictive calcium replacement protocol in comparison with a liberal one in patients with septic shock.

Methods. Multicenter retrospective before-after study that estimated the impact of implementing a restrictive calcium replacement protocol in patients with septic shock. Patients admitted to an intensive care unit between May 2019 and April 2021 were assigned to liberal calcium replacement, and those admitted between May 2021 and April 2022 were assigned to a restrictive protocol. The primary outcome measure was 28-day mortality. Patients were matched with propensity scores.

Results. A total of 644 patients were included; liberal replacement was used in 453 patients and the restrictive replacement in 191. We paired 553 patients according to propensity scores, 386 in the liberal group and 167 in the restrictive group. Mortality did not differ significantly between the groups at 28 days (35.3% vs 32.3%, respectively; hazard ratio, 0.97; 95% CI, 0.72-1.29) or after resolution of septic shock (81.5% vs 83.8%; hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.73-1.09). Nor did scores on the Sepsis-related Organ Failure Assessment scale differ (2.1 vs 2.6; $P = 0.20$).

Conclusions. The implementation of a restrictive calcium replacement protocol in patients with septic shock was not associated with a decrease in 28-day mortality in comparison with use of a liberal protocol. However, we were able to reduce calcium replacement without adverse effects.

Keywords: Septic shock. Calcium. Mortality. Emergency department. Intensive care unit.

DOI: XXXXX

Introducción

La sepsis es una disfunción orgánica grave causada por una respuesta desregulada del huésped frente a una infección, y que en los casos de *shock* séptico se asocia a una mortalidad de hasta un 50%¹⁻⁵. El manejo de la sep-

sis es complejo, y en los casos de *shock* séptico puede presentarse hipocalcemia asociada^{6,7}. La hipocalcemia en la sepsis se debe a múltiples procesos fisiopatológicos^{8,9}. La alteración en la secreción y función de hormona paratiroidea, las catecolaminas circulantes y la presencia de precursores de calcitonina son factores que pueden con-

*Estos autores han contribuido a partes iguales en la realización del artículo.

Filiación de los autores:

¹Department of Critical Care Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, República de Corea.

²Department of Critical Care Medicine, Kangbuk Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, República de Corea.

³Department of Emergency Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, República de Corea.

⁴Department of Emergency Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, República de Corea.

⁵Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, República de Corea.

⁶Biomedical Statistics Center, Data Science Research Institute, Research Institute for Future Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, República de Corea.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Tae Gun Shin
Department of Emergency Medicine
Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
81 Irwon-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06351, Republic of Korea.

Correo electrónico:

taegunshin@skku.edu

Información del artículo:

Recibido: 14-9-2023
Aceptado: 9-12-2023
Online: 2-4-2024

Editor responsable:

Aitor Alquézar Arbé

DOI:
XXXX

Avance online de artículo en prensa

tribuir a la aparición de hipocalcemia^{9,10}. En consecuencia, en la sepsis puede producirse una acumulación de calcio en los espacios extracelular e intracelular, y un exceso de calcio intracelular provoca la muerte celular^{11,12}.

El calcio es un electrolito esencial para muchas funciones fisiológicas como la contracción muscular, la señalización celular y la coagulación sanguínea. Además, el calcio se ha relacionado con la respuesta hemodinámica en el *shock* séptico, ya que está implicado en la señalización intracelular necesaria para la contracción del músculo liso, cardíaco y vascular^{1,7,13,14}. El calcio sérico ionizado (Ca_i) representa aproximadamente el 50% del calcio circulante total, es el responsable de la mayoría de las funciones fisiológicas calcio mediadas y se determina de forma habitual en pacientes críticos¹⁵. Al menos la mitad de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) presentan hipocalcemia¹⁵. Sin embargo, la administración de calcio para corregir la hipocalcemia es controvertida. Un metanálisis previo evaluó el efecto de la administración de calcio en pacientes críticos con hipocalcemia y no se asoció con la mortalidad. No obstante, es habitual su prescripción¹⁶. Se han realizado varios trabajos para estudiar el efecto de la administración de calcio en la sepsis^{12,17,18}, y algunos de ellos sugieren que la administración de calcio podría ser perjudicial^{9,12}.

En este escenario, se realizó un protocolo para restringir la administración de calcio en pacientes con *shock* séptico en el servicio de urgencias (SU) y en la UCI. El presente estudio tiene como objetivo analizar el efecto del citado protocolo en el pronóstico definido como mortalidad a los 28 días, mortalidad intrahospitalaria, finalización del *shock* y cambios en la gravedad del *shock*.

Método

Diseño del estudio

Se trata de un estudio antes-después, retrospectivo, que evaluó el efecto de la implementación de un protocolo restrictivo de administración de calcio en pacientes con *shock* séptico. Participaron dos hospitales terciarios de la República de Corea. El periodo de inclusión fue desde mayo de 2019 hasta abril de 2022. Se incluyeron pacientes que ingresaron en UCI procedentes del SU y que cumplían los siguientes criterios: 1) ≥ 18 años; 2) infección sospechada o confirmada, y 3) hipotensión persistente [presión arterial media < 70 mmHg o una presión arterial sistólica < 90 mmHg, después de un aporte adecuado de volumen (20-30 mL/kg de solución cristaloide)] o hiperlactatemia (lactato en sangre ≥ 4 mmol/L). Se categorizó a los pacientes en función de la forma en que se decidió la administración de calcio: grupo liberal (mayo de 2019-abril de 2021) y grupo restrictivo (mayo de 2021-abril de 2022). El estudio fue aprobado en el Comité Ético de los hospitales participantes (Hospital Seoul National University Bundang: n.º 2023-03-100, Samsung Medical Center: n.º B-2305-826-107). Dado el tipo de estudio, no precisó consentimiento informado.

Protocolo restrictivo de reposición de calcio

Antes de la implementación del protocolo, la administración de calcio en los pacientes con *shock* séptico se realizaba a criterio del equipo médico responsable del paciente. El protocolo se instauró en mayo de 2021. Desde entonces, la reposición de calcio se reservó a pacientes con: 1) hipocalcemia sintomática (prolongación del QT, tetania, convulsiones, espasmo carpopedal); 2) arritmia potencialmente mortal (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular); 3) hiperpotasemia; 4) transfusión masiva; 5) hipotensión refractaria con hipocalcemia a pesar de la administración de dos vasopresores (noradrenalina, vasopresina); y 6) valores de Ca_i $< 0,8$ mmol/L o calcio corregido $< 7,5$ mg/dl. El calcio se corrigió con la fórmula: calcio corregido = $0,8 \times (4,0 - \text{albúmina}) + \text{calcio sérico}$ ^{19,21}. Sin embargo, la indicación final de administrar calcio fue a criterio del equipo médico.

La reposición de calcio se realizó con una solución de 20 ml de gluconato cálcico al 10% con 50 ml de dextrosa al 5% o solución salina normal y se administró mediante infusión intravenosa durante 1-2 horas o en bolo intravenoso en 10-20 min. Hubo recordatorios mensuales a los médicos del SU y de la UCI para promover el uso del protocolo. Los pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS) pudieron recibir calcio según protocolo específico del hospital o por recomendación del nefrólogo.

Recogida de datos

La información se obtuvo a partir de un registro prospectivo de *shock* séptico de los hospitales participantes cuya metodología ya se ha descrito previamente²², cuando fue necesario se revisó la historia clínica electrónica. Se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, origen de la infección, constantes vitales, parámetros analíticos (entre ellos lactato y valor más bajo de Ca_i), uso de vasopresores, puntuación de la escala SOFA los días uno y cuatro, cantidad de calcio administrado, uso de ventilación mecánica y TRS, mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a los 28 días y fecha de finalización del *shock*. La finalización del *shock* se definió como presentar una presión arterial media ≥ 60 mmHg durante más de 24 horas tras retirar los fármacos vasopresores.

A los datos no disponibles para el cálculo de la escala SOFA se les imputó el valor más cercano disponible entre las mediciones anteriores solo si faltaba información del día 4 o si el paciente había fallecido.

Variables de resultado

La variable de resultado principal fue la mortalidad a 28 días. Las variables de resultado secundarias fueron la mortalidad intrahospitalaria, la finalización del *shock* y el cambio en la puntuación en la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) entre los días 1 y 4 (delta SOFA).

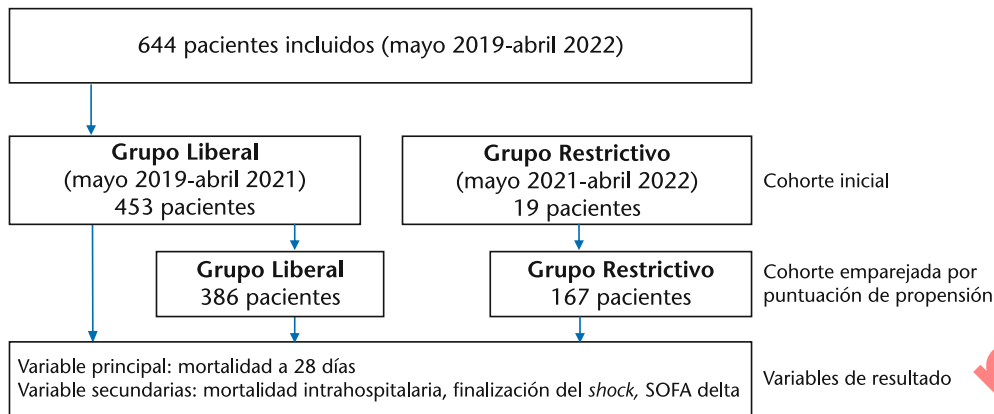


Figura 1. Diagrama de inclusión.

SOFA delta: cambio en la puntuación en la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) entre los días 1 y 4.

Análisis de subgrupos

Para una mejor interpretación del efecto del protocolo, se realizó un análisis de subgrupos según el valor más bajo de Ca_i ($Ca_i < 1,05$ mmol/L vs $Ca_i \geq 1,05$ mmol/L), el hospital de origen y el uso de TRS. Se eligió dicho punto de decisión de Ca_i por ser el valor de referencia en los hospitales participantes.

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como media y desviación estándar (DE) y las variables cualitativas como frecuencias y proporciones. La comparación de las variables continuas se realizó con la prueba *t* de Student para dos muestras y las variables cuantitativas mediante la prueba de ji cuadrado. Se realizó un emparejamiento por puntuación de propensión para ajustar las diferencias entre los dos grupos del estudio. Se utilizaron como variables de emparejamiento: edad, sexo, comorbilidades, puntuación SOFA inicial, lactato inicial, el valor más bajo de Ca_i , foco de infección, uso de ventilación mecánica y de TRS. Se realizó un emparejamiento individual N a 1 con ratios de emparejamiento variables (ratio de emparejamiento máximo 4:1) y un calibre por puntuación de propensión de 0,2. La posibilidad de que hubiera desequilibrio de las covariables antes y después del emparejamiento se evaluó sobre la base de las diferencias medias estandarizadas. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier y modelos de Cox simples y múltiples con el cálculo de los *hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza (IC) de 95%. Finalmente, se realizaron análisis de interacción para subgrupos predefinidos. La significación estadística se definió como un valor de *p* bilateral $< 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa R versión 4.2.1 por bioestadísticos independientes.

Resultados

Se incluyeron 644 pacientes, de lo que 453 estaban en el grupo liberal y 191 en el restrictivo (Figura 1). En

el análisis mediante emparejamiento por puntuación de propensión participaron 553 pacientes, 386 del grupo liberal y 167 del grupo restrictivo. En la Tabla 1 se muestran las características basales de la cohorte inicial (no emparejada) y de la cohorte emparejada. Los pacientes del grupo restrictivo tenían más enfermedad renal crónica, asistencia respiratoria mecánica, TRS y un valor de Ca_i más alto ($p < 0,05$). Estas diferencias se ajustaron en la cohorte emparejada con una diferencia media estandarizada $< 0,1$. La estancia en el SU en el total de pacientes fue de 10,5 horas, y la del grupo liberal fue menor que la del grupo restrictivo (9,5 horas frente a 12,9 horas).

El valor más bajo de Ca_i fue el mismo en los dos grupos (1,06 mmol/L). El valor más bajo de Ca_i en los pacientes que fallecieron a 28 días fue inferior al de los supervivientes (1,1 mmol/L vs 1,0 mmol/L, $p = 0,04$). La proporción de pacientes con hipocalcemia leve (Ca_i más bajo $< 1,05$ mmol/L) fue del 43,7% en ambos grupos y la proporción de pacientes con hipocalcemia grave (Ca_i más bajo $< 0,8$ mmol/L) fue del 2,3% en el grupo liberal y del 1,2% en el grupo restrictivo.

En la cohorte no emparejada, el grupo restrictivo recibió menores cantidades de calcio sustitutivo del día 1 al día 3 que el grupo liberal ($p < 0,05$). La cantidad total de calcio sustitutivo del día 1 al día 4 fue de 3,17 g en el grupo liberal y de 2,07 g en el grupo restrictivo ($p < 0,01$). Los valores más bajos de Ca_i medidos durante los días 1-4 se muestran en la Tabla 1; no hubo diferencias significativas entre los grupos. En la cohorte emparejada, el grupo restrictivo recibió cantidades inferiores de calcio en comparación con el grupo liberal (2,08 g frente a 3,39 g, $p < 0,01$) (Tabla 1).

En la cohorte no emparejada, la mortalidad a los 28 días fue del 33,8% ($N = 153/453$) en el grupo liberal y del 33,5% ($N = 64/191$) en el grupo restrictivo ($p = 1,00$) (Tabla 2). En la cohorte emparejada la mortalidad a los 28 días fue del 35,3% ($N = 136/386$) en el grupo liberal y del 32,3% ($N = 54/167$) en el grupo restrictivo ($p = 0,56$) (Tabla 2). No hubo diferencias entre los grupos en ninguna de las variables de resultado secundarias: mortalidad intrahospitalaria (34,8% frente a 32,3%), finalización del shock (81,5% frente a

Avance online de artículo en prensa

Tabla 1. Diferencias basales entre los grupos antes y después del emparejamiento por puntuación de propensión

	Cohorte inicial (no emparejada)			Cohorte emparejada por puntuación de propensión		
	Liberal N = 453 n (%)	Restrictiva N = 191 n (%)	p-valor	Liberal N = 386 n (%)	Restrictiva N = 167 n (%)	p-valor
Edad (años) [media (DE)]	69 (13)	68 (13)	0,85	68 (13)	68 (12)	0,56
Sexo (Hombre)	268 (59,2)	119 (62,3)	0,51	233 (60,5)	102 (61,1)	0,90
Comorbilidad						
Diabetes	146 (32,2)	74 (38,7)	0,13	126 (32,7)	59 (35,3)	0,57
Cardiopatía	83 (18,3)	35 (18,3)	1,00	81 (20,9)	30 (18,0)	0,48
Enfermedad cerebrovascular	63 (13,9)	32 (16,8)	0,42	58 (15,0)	24 (14,4)	0,86
Neumopatía crónica	39 (8,6)	15 (7,9)	0,87	33 (8,6)	11 (6,6)	0,43
Neoplasia hematológica	64 (14,1)	20 (10,5)	0,26	50 (13,0)	18 (10,8)	0,42
Cáncer metastásico	175 (38,6)	72 (37,7)	0,89	155 (40,1)	66 (39,5)	0,90
Hepatopatía crónica	64 (14,1)	29 (15,2)	0,82	57 (14,8)	26 (15,6)	0,83
Enfermedad renal crónica	52 (11,5)	40 (20,9)	< 0,01	50 (12,9)	23 (13,8)	0,76
Origen de la infección						
Pulmonar	166 (36,6)	76 (39,8)	0,51	153 (39,6)	62 (37,1)	0,59
Escala SOFA (puntuación máxima) [media (DE)]	11,3 (3,3)	11,6 (3,7)	0,28	11,5 (3,3)	11,2 (3,5)	0,30
Ventilación mecánica	240 (53,0)	121 (63,4)	0,02	241 (62,5)	102 (61,1)	0,67
TRS	103 (22,7)	73 (38,2)	< 0,01	118 (30,5)	51 (30,5)	1,00
Parámetros analíticos [media (DE)]						
Lactato inicial mmol/L	5,13 (3,49)	4,86 (3,57)	0,38	4,97 (3,27)	5,06 (3,67)	0,80
Ca ⁱ mmol/L (valor más bajo)	1,04 (0,11)	1,07 (0,12)	< 0,01	1,06 (0,11)	1,06 (0,10)	0,77
Caⁱ (mmol/L) diario (valor más bajo) [media (DE)]						
Día 1	1,06 (0,10)	1,07 (0,12)	0,21	1,08 (0,11)	1,07 (0,11)	0,06
Día 2	1,09 (0,10)	1,08 (0,12)	0,69	1,09 (0,11)	1,08 (0,11)	0,09
Día 3	1,11 (0,09)	1,11 (0,10)	0,79	1,11 (0,10)	1,11 (0,09)	0,46
Día 4	1,12 (0,09)	1,13 (0,10)	0,47	1,13 (0,09)	1,13 (0,10)	0,73
Reposición diaria de calcio (gramos)* [media (DE)]						
Día 1	1,75 (2,23)	1,21 (1,81)	< 0,01	1,87 (2,38)	1,19 (1,85)	< 0,01
Día 2	0,82 (1,74)	0,51 (1,12)	0,02	0,89 (2,03)	0,53 (1,14)	0,02
Día 3	0,36 (1,07)	0,20 (0,60)	0,05	0,40 (1,28)	0,20 (0,61)	0,05
Día 4	0,23 (0,77)	0,15 (0,60)	0,16	0,23 (0,75)	0,16 (0,62)	0,30
Reposición total de calcio	3,17 (4,04)	2,07 (2,79)	< 0,01	3,39 (4,39)	2,08 (2,83)	< 0,01

*Reposición diaria de calcio con gluconato cálcico en gramos.

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; TRS: tratamiento renal sustitutivo; Caⁱ: calcio sérico ionizado; DE: Desviación estándar.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

83,8%), delta SOFA (2,1 frente a 2,6. El análisis simple del modelo de riesgos proporcionales de Cox no mostró diferencias en la mortalidad a 28 días (HR del grupo restrictivo 0,97; IC 95%: 0,72-1,29), mortalidad intra-hospitalaria (HR: 0,91; IC 95%: 0,64-1,29), finalización

del *shock* (HR: 0,89; IC 95%: 0,73-1,09) (Tabla 3). El análisis múltiple del modelo de Cox ajustado por variables con desviación media estandarizada alta mostró que el grupo restrictivo no tenía asociación con la mortalidad a los 28 días (HR: 0,85; IC 95%: 0,59-1,24)

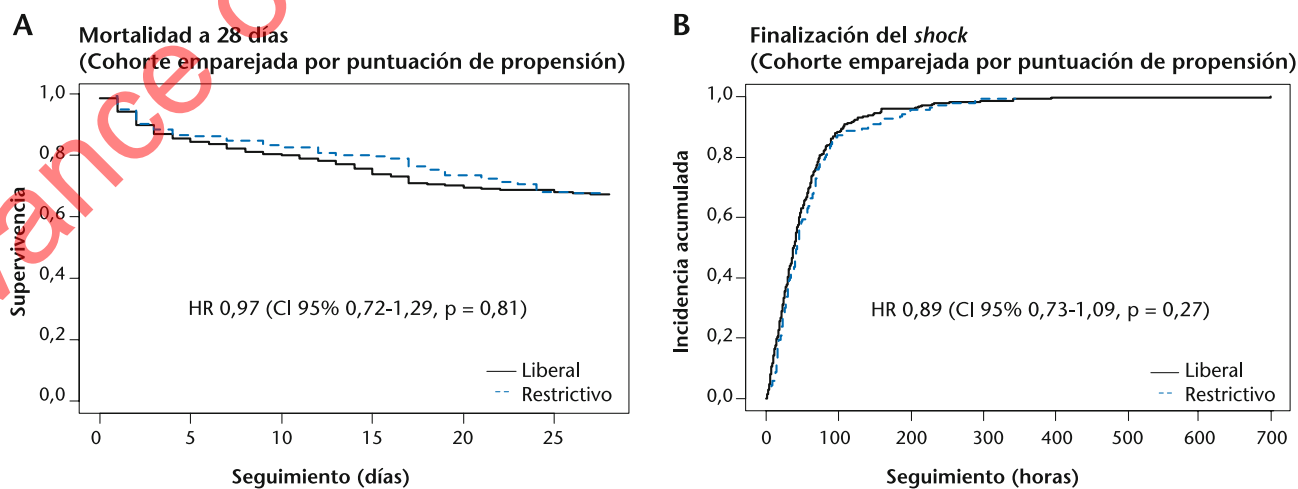


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad a 28 días (A) y finalización del *shock* (B).

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

Avance online de artículo en prensa

Tabla 2. Variables de resultado

	Cohorte inicial (no emparejada)			Cohorte emparejada por puntuación de propensión		
	Liberal N = 453 n (%)	Restrictiva N = 191 n (%)	Valor de p	Liberal N = 386 n (%)	Restrictiva N = 167 n (%)	Valor de p
Mortalidad a 28 días	153 (33,8)	64 (33,5)	1,00	136 (35,3)	54 (32,3)	0,56
Mortalidad intrahospitalaria	145 (32,0)	66 (34,6)	0,59	134 (34,8)	54 (32,3)	0,62
Finalización del shock	378 (83,4)	159 (83,2)	1,00	315 (81,5)	140 (83,8)	0,54
Delta SOFA* (puntos) [media (DE)]	2,4 (4,5)	2,5 (4,3)	0,85	2,1 (4,7)	2,6 (4,3)	0,20

*Delta SOFA: cambio en la puntuación en la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) entre los días 1 y 4.
DE: Desviación estándar.

(Tabla 5). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se muestran en la Figura 2.

En el análisis de subgrupos de la variable de resultado principal (mortalidad a los 28 días), no hubo interacción entre el valor de referencia de Ca_i más bajo (1,05 mmol/L) y el uso del protocolo restrictivo (HR: 0,97; IC 95%: 0,63-1,50) (Tabla 4). El uso de TRS no mostró interacción (HR: 0,94; IC 95%: 0,59-1,49) y el tipo de hospital tampoco (Hospital Seoul National University Bundang: HR: 0,99; IC 95%: 0,53-1,85; Samsung Medical Center: HR 0,83; IC 95%: 0,54-1,26).

Discusión

En el presente estudio, multicéntrico y con un diseño antes-después, se evalúa el efecto de un protocolo restrictivo de administración de calcio en el pronóstico de pacientes con shock séptico. Los resultados principales son los siguientes: 1) no hubo diferencias en las variables de resultado, mortalidad a 28 días, mortalidad intrahospitalaria, finalización del shock y delta SOFA, en los dos grupos (administración liberal vs restrictiva), 2) en el análisis de subgrupos, se observaron resultados similares en los pacientes con shock séptico con Ca_i más bajo < 1,05 mmol/L y en los pacientes con shock séptico con Ca_i más bajo \geq 1,05 mmol/L.

El beneficio clínico de la administración de calcio en pacientes con sepsis es controvertido. Un trabajo previo realizado en un SU comparó los cambios en la puntuación vasoactivo-inotrópica en pacientes con shock séptico que recibieron calcio (n = 112) y que no lo recibieron (n = 42). El grupo tratado con calcio tuvo una puntuación mayor en el periodo inicial tras la administración de calcio²³. En otro trabajo realizado en un modelo porcino, la administración de calcio no mejoró la hemodinámica ni la supervivencia en un shock inducido por endotoxinas¹¹. Collage *et al.*¹² evaluaron la mortalidad tras la administración de calcio en el fallo orgánico inducido en ratones y en pacientes con sepsis en la UCI. El estudio mostró que la administración de calcio

exacerbaba la lesión pulmonar, la disfunción cardíaca y la insuficiencia renal en ratones, y se asoció a un aumento de la mortalidad, tras ajustar los factores de confusión, en pacientes con sepsis. Estos estudios sugieren que la reposición de calcio en la sepsis podría ser perjudicial.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios que analicen el efecto de una intervención consistente en una administración restrictiva de calcio en el tratamiento de la sepsis. El presente trabajo no encontró un impacto clínico al utilizar un protocolo restrictivo para la administración de calcio en pacientes con shock séptico, pero esto no significa que pueda administrarse calcio sin efectos deletéreos. Los resultados concuerdan con trabajos previos que sugerían que la reposición de calcio no disminuía la mortalidad y no estaba justificada²⁴. En consecuencia la reposición de calcio podría reducirse de forma segura en pacientes con shock séptico.

Los resultados muestran que el valor más bajo de Ca_i en los no supervivientes era inferior al de los supervivientes. Estudios previos han investigado la relación entre el valor de Ca_i y la mortalidad en pacientes críticos. Zhang *et al.*¹⁸ evaluaron la asociación del Ca_i con la mortalidad hospitalaria utilizando la base de datos MIMIC-II (*Multiparameter Intelligent Monitoring In Intensive Care II*). Se observó hipocalcemia al ingreso en la UCI en un 62% de los pacientes, y una determinación de Ca_i inferior a < 1,15 mmol/L durante el ingreso en UCI se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria. En otro estudio retrospectivo que incluyó 7.024 pacientes ingresados en UCI se observó que sólo los valores extremos de Ca_i se asociaban de forma independiente con la mortalidad en la UCI²⁴. En ese trabajo, la mortalidad en la UCI aumentaba en un 150% para valores de Ca_i < 0,8 mmol/L y en un 190% para valores de Ca_i > 1,45 mmol/L. Un trabajo reciente estudió la relación entre el valor de calcio total (Ca_t) y la mortalidad hospitalaria utilizando la base de datos MIMIC-III²⁵. Se analizaron 44.886 pacientes ingresados en UCI y se observó que la gráfica valores de Ca_i /mor-

Tabla 3. Modelos de Cox simples

	Cohorte inicial (no emparejada)			Cohorte emparejada por puntuación de propensión		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
Mortalidad a 28 días	0,97	0,72-1,29	0,81	0,97	0,72-1,29	0,81
Mortalidad intrahospitalaria	0,96	0,72-1,28	0,77	0,91	0,64-1,29	0,58
Finalización del shock	0,84	0,70-1,01	0,07	0,89	0,73-1,09	0,27

HR = hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla 4. Modelos de Cox múltiples

	HR	IC 95%	Valor de p
Cohorte			
Mortalidad a 28 días	0,85	0,59-1,24	0,40
Mortalidad intrahospitalaria	0,91	0,62-1,32	0,62
Finalización del shock	0,89	0,73-1,08	0,23
Cardiopatía previa			
Mortalidad a 28 días	1,05	0,69-1,61	0,81
Mortalidad intrahospitalaria	0,87	0,53-1,42	0,58
Finalización del shock	0,77	0,59-0,99	0,04
Neuropatía crónica			
Mortalidad a 28 días	1,77	1,05-2,98	0,03
Mortalidad intrahospitalaria	1,67	0,93-2,99	0,09
Finalización del shock	1,14	0,81-1,60	0,47
Neoplasia hematológica			
Mortalidad a 28 días	0,89	0,59-1,34	0,58
Mortalidad intrahospitalaria	0,96	0,64-1,45	0,85
Finalización del shock	0,81	0,53-1,24	0,34
Escala SOFA (puntuación máxima)			
Mortalidad a 28 días	1,18	1,11-1,24	< 0,01
Mortalidad intrahospitalaria	1,18	1,11-1,25	< 0,01
Finalización del shock	0,89	0,86-0,92	< 0,01

SOFA: Escala *Sequential Organ Failure Assessment*; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

talidad hospitalaria tenía forma de U. Sin embargo, en el análisis ajustado, el valor de Ca_i no se asoció con la mortalidad hospitalaria. En otro estudio, el valor de Ca_i al ingreso en la UCI se correlacionó con las puntuaciones de la escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) ($r = -0,17$, $p < 0,01$)²⁴, Zivin *et al.* también evaluaron la relación de la hipocalcemia con la gravedad de la enfermedad mediante la puntuación APACHE II en pacientes críticos y hallaron una correlación entre el nivel de Ca_i y la puntuación APACHE II ($r = -0,39$; $p < 0,01$)²⁶. Todos estos trabajos observacionales sugieren que la hipocalcemia es un marcador indirecto de gravedad. Sin embargo, esta observación no significa que exista una relación causal entre la hipocalcemia y un peor pronóstico en pacientes con sepsis.

El concepto “menos es más” propuesto por Kox y Pickkers para minimizar intervenciones sin evidencia en entornos con recursos limitados, como SU y UCI, es aplicable al manejo de la hipocalcemia²⁷. Estudios previos han descrito la presencia de hipocalcemia en hasta el 70% de los pacientes ingresados en UCI^{12,24,28}. En la rutina asistencial es habitual intentar mantener los parámetros fisiológicos dentro de los valores estándar, y a menudo se intentan corregir valores de Ca_i bajo. Sin embargo, se ha observado que el Ca_i se normaliza durante el curso evolutivo en la mayoría de los pacientes críticos e independientemente de si se administra calcio^{10,26,29}. Los resultados observados cuestionan la rentabilidad clínica y económica de la medición rutinaria de los valores de calcio y su reposición en pacientes asintomáticos en el entorno de SU y UCI.

La sepsis y el shock séptico son emergencias médicas, y la identificación precoz y el tratamiento adecuado en las horas iniciales de la sepsis mejoran el pronóstico (6,30). El tratamiento de la sepsis suele iniciarse en los SU^{31,32}. Los hallazgos del presente estudio y de los trabajos previos comentados sugieren que no debería

Tabla 5. Análisis de subgrupos para la mortalidad a los 28 días

	Mortalidad a 28 días			Valor de p para la interacción
	HR	IC 95%	p-valor	
Valor más bajo $Ca_i < 1,05$	0,97	0,63-1,50	0,90	0,53
Valor más bajo $Ca_i \geq 1,05$	0,77	0,44-1,35	0,36	
TRS	0,94	0,59-1,49	0,78	0,57
No TRS	0,76	0,43-1,36	0,36	
Hospital Seoul National University Bundang	0,99	0,53-1,85	0,99	0,63
Samsung Medical Center	0,83	0,54-1,26	0,38	

TRS: tratamiento substitutivo renal; Ca_i : calcio sérico ionizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

administrarse calcio en los pacientes con sepsis de forma generalizada, sino solo en aquellos casos que tengan una indicación clara. Además, en caso de realizarse, no debería realizarse por el hallazgo de un valor predefinido y debería considerarse como una intervención transitoria en casos seleccionados³³.

La interpretación de los resultados está condicionada por el diseño del estudio, retrospectivo y antes-después, así como por modificaciones temporales en el tipo de paciente y en los estándares de atención a los pacientes con shock séptico. En las últimas guías de práctica clínica –publicadas en abril de 2021– se han modificado algunas recomendaciones³⁰. En consecuencia, no es posible descartar sesgos entre los grupos o la existencia de confusión, aunque se utilizó el emparejamiento por puntuación de propensión para controlar estos factores. Sería apropiado realizar un ensayo clínico aleatorizado que evaluara el efecto, en parámetros clínicos y de coste-efectividad, de la reducción en la administración de calcio en pacientes con shock séptico. Adicionalmente, el estudio tiene las siguientes limitaciones. En primer lugar, aunque se realizaron recordatorios mensuales, la adherencia al protocolo pudo variar entre facultativos. Además, aunque el protocolo incluía indicaciones para la administración de calcio, el equipo médico responsable del paciente era quien realizaba la prescripción. En segundo lugar, aunque se emparejó el uso de la TRS, no se analizó este subgrupo de forma específica. En tercer lugar, el aporte de volumen, nutrición y el tratamiento pautado pueden haber influido en los resultados. En cuarto lugar, no es posible saber si la reducción en la administración de calcio tiene otras implicaciones clínicas. Por último, los criterios de inclusión de hipotensión e hiperlactatemia se definieron en el registro multicéntrico y antes de la publicación de Sepsis-3, y cabe decir que los criterios de registro del shock séptico utilizados son más amplios que los de Sepsis-3²².

En conclusión, un protocolo de administración restrictiva de calcio en pacientes con shock séptico no se asoció a cambios en la mortalidad a 28 días en comparación con una administración liberal. Los resultados sugieren que podría reducirse la reposición de calcio en pacientes con shock séptico y administrar calcio únicamente a pacientes con una indicación médica establecida.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Avance online de artículo en prensa

Financiación: Este estudio ha recibido fondos del National Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF), que pertenece al Ministry of Science and ICT (NRF-2020R1F1A1052908).

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado en el Comité Ético de los hospitales participantes (Hospital National University Bundang de Seúl: n.º 2023-03-100, Samsung Medical Center: n.º B-2305-826-107).

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Agradecimientos: Damos las gracias a los siguientes investigadores de la Sociedad Coreana de Shock: Gil Joon Suh (Hospital de la Universidad Nacional de Seúl), Sung-Hyuk Choi (Hospital Guro de la Universidad de Corea) y Sung Phil Chung (Hospital Severance de Gangnam).

Bibliografía

- Namgung M, Ahn C, Park Y, Kwak IY, Lee J, Won M. Mortality of adult patients due to sepsis and septic shock in South Korea: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Emerg Med.* 2023;10:157-71.
- Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest.* 2017;151:278-85.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
- Jeon K, Na SJ, Oh DK, Park S, Choi EY, Kim SC, et al. Characteristics, management and clinical outcomes of patients with sepsis: A multicenter cohort study in Korea. *Acute Crit Care.* 2019;34:179-91.
- Yoo HH, Ro YS, Ko E, Lee JH, Han SH, Kim T, et al. Epidemiologic trends of patients who visited nationwide emergency departments: a report from the National Emergency Department Information System (NEDIS) of Korea, 2018–2022. *Clin Exp Emerg Med.* 2023;10:S1-S12.
- Suh GJ, Shin TG, Kwon WY, Kim K, Jo YH, Choi SH, et al. Hemodynamic management of septic shock: beyond the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Clin Exp Emerg Med.* 2023;10:255-64.
- Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest.* 2018;154:416-26.
- Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *J Intensive Care Med.* 2013;28:166-77.
- Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh C-HH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care.* 2013;17:4-7.
- Müller B, Becker KL, Kränzlin M, Schächinger H, Huber PR, Nylén ES, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:823-31.
- Carlstedt F, Eriksson M, Kiiski R, Larsson A, Lind L. Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: Effects of calcium administration. *Crit Care Med.* 2000;28:2909-14.
- Collage RD, Howell GM, Zhang X, Stripay JL, Lee JS, Angus DC, et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase signaling. *Crit Care Med.* 2013;41:e352-60.
- Steinhorn DM, Sweeney MF, Layman LK. Pharmacodynamic response to ionized calcium during acute sepsis. *Crit Care Med.* 1990;18:851-7.
- Alegre M, Vincent JL. Dopamine dependence in hypocalcemic patients. *Intensive Care Med.* 1990;16:463-5.
- Aberegg SK. Ionized Calcium in the ICU: Should It Be Measured and Corrected? *Chest.* 2016;149:846-55.
- Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2008;4:CD006163.
- He W, Huang L, Luo H, Chen J, Li W, Zhang Y, et al. The Positive and Negative Effects of Calcium Supplementation on Mortality in Septic ICU Patients Depend on Disease Severity: A Retrospective Study from the MIMIC-III. *Crit Care Res Pract.* 2022;2022:1-12.
- Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. *Springerplus.* 2015;4:594.
- Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine.* 2020;69:485-95.
- Lim LM, Kuo HT, Kuo MC, Chiu YW, Lee JJ, Hwang SJ, et al. Low serum calcium is associated with poor renal outcomes in chronic kidney disease stages 3-4 patients. *BMC Nephrol.* 2014;15:1-9.
- Schafer AL, Shoback DM. Hypocalcemia: Definition, Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9th, Bilezikian JP (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Hoboken, NJ 2018. p.646.
- Park H, Shin TG, Kim WY, Jo YH, Hwang YJ, Choi SH, et al. A quick Sequential Organ Failure Assessment-negative result at triage is associated with low compliance with sepsis bundles: a retrospective analysis of a multicenter prospective registry. *Clin Exp Emerg Med.* 2022;9:84-92.
- Ishibashi N, Miyasho K, Kitamura T, Ookuma T, Kashitani N, Beika N, et al. Hemodynamic effects of intravenous calcium administration on septic shock patients: a retrospective study. *Acta Med Okayama.* 2015;69:197-204.
- Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med.* 2011;39:314-21.
- Wang B, Gong Y, Ying B, Cheng B. Association of Initial Serum Total Calcium Concentration with Mortality in Critical Illness. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7648506.
- Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2001;37:689-98.
- Kox M, Pickkers P. "Less is more" in critically ill patients: not too intensive. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1369-72.
- Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1264-9.
- Ward RT, Colton DM, Meade PC, Henry JC, Contreras LM, Wilson OM, et al. Serum levels of calcium and albumin in survivors versus nonsurvivors after critical injury. *J Crit Care.* 2004;19:54-64.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-247.
- Quinten VM, Van Meurs M, Wolffensperger AE, Ter Maaten JC, Ligtenberg JJM. Sepsis patients in the emergency department: Stratification using the Clinical Impression Score, Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction score or quick Sequential Organ Failure Assessment score? *Eur J Emerg Med.* 2018;25:328-34.
- Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2006;48:583-90.
- Chang HS, Hwang SY, Park JE, Kim T, Park JH, Yoon H, et al. Short-term hemodynamic response to calcium supplementation in patients with refractory septic shock: a retrospective observational study. *J Korean Soc Emerg Med.* 2019;30:529-36.