



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Secretaría de Salud  
Instituto Nacional de Cancerología

**TÍTULO:**

“Asociación de los niveles de calcio y otros divalentes catiónicos con la sintomatología durante la donación de plaquetas en la población Mexicana”

Trabajo de Investigación que presenta:  
Nidia Paulina Zapata Canto

Para obtener el diplomado de especialidad en:  
Hematología

Asesor de tesis:  
Dr. Sergio Arturo Sánchez Guerrero

México, D.F.  
Agosto 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Dr. Alejandro Mohar Betancourt**  
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**Dr. Eduardo E. Cervera Ceballos**  
Director de Docencia, Instituto Nacional de Cancerología

**Dra. Verónica Villaviscencio Valencia**  
Subdirectora de Educación Médica, Instituto Nacional de Cancerología

**Dr. Juan Rafael Labardini Méndez**  
Jefe del Departamento de Hematología

**Dr. Sergio A. Sánchez Guerrero**  
Jefe del Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cancerología

Agradecimientos:

A mis padres, que con tiempo, comprensión y amor, han logrado formar una profesionista de provecho.

A mis hermanos, que con su ayuda, me he levantado en momentos difíciles.

A mis maestros que me han enseñado ciencia, experiencia, disciplina, tenacidad, y formado en mí la esencia de la enseñanza.

A mi titular de curso de especialización, que con visión me enseñó, la vocación de la hematología.

A mi esposo por su paciencia y apoyo.

A mis amigas y amigos que con ellos recuerdo que soy humano.

## Índice

I.	Resumen.....	5
II.	Summary.....	6
III.	Introducción.....	7
IV.	Marco teórico.....	8
V.	Planteamiento del problema.....	14
VI.	Justificación.....	15
VII.	Objetivos	
	A. General.....	15
	B. Específico.....	15
VIII.	Material y métodos	
	A. Diseño del estudio.....	16
	B. Universo de estudio.....	16
	C. Criterios de inclusión.....	16
	D. Criterios de exclusión.....	16
	E. Criterios de eliminación.....	16
	F. Tamaño de la muestra.....	16
	G. Descripción general del estudio.....	17
	H. Variables del estudio.....	17
	I. Análisis estadístico.....	17
	J. Aspectos éticos.....	18
	K. Financiamiento y factibilidad.....	18
	L. Formación de recursos.....	19
IX.	Resultados.....	20
X.	Discusión.....	27
XI.	Conclusiones.....	28
XII.	Bibliografía.....	28
XIII.	Anexo 1.....	30
XIV.	Anexo 2.....	31
XV.	Anexo 3.....	34

## RESUMEN

### **Introducción:**

La seguridad del donador ha sido la mayor preocupación en la era de la donación. En un inicio, la mayor preocupación eran los efectos transitorios del citrato como las parestesias, siendo la plaquetoféresis un procedimiento seguro, con menores efectos adversos como la hipovolemia.

Aféresis es un método eficiente para colectar uno o más componentes de la sangre como plaquetas (plaquetoféresis), plasma (plasmaféresis) y células madre periféricas. Las ventajas de este procedimiento incluyen una recolección estandarizada con productos de mayor calidad y una mayor frecuencia en la donación y más específica, dependiendo de las necesidades del donador y del receptor. Este procedimiento, se acompaña de efectos metabólicos agudos relacionados a la rápida infusión del citrato como solución anticoagulante así como un descenso del calcio ionizado (iCa) y el magnesio (iMg) los cuales son necesarios para múltiples procesos fisiológicos del cuerpo. Si bien se han realizado estudios previos, éstos se han realizado con cohortes pequeñas por lo que la importancia de nuestro estudio es medir los cationes divalentes antes y después de la donación de plaquetas en la población mexicana en un número mayor de pacientes para identificar los cambios bioquímicos que produce la plaquetoféresis y, así, poder realizar estudios prospectivos tendientes a evitar la sintomatología entre la población de donantes que se sometan a este tipo de procedimiento. **Objetivos:** 1.- Conocer la proporción del descenso de los cationes divalentes que produce la aféresis plaquetaria en los donantes voluntarios. 2.- Valorar si los niveles basales de estos cationes son determinantes para la aparición de síntomas en aquellos donadores que la presenten. **Material y**

**Métodos:** El presente es un estudio prospectivo en el cual estudiamos a 100 donadores de plaquetas por aféresis en el Instituto Nacional de Cancerología. A todos ellos se les midió: calcio, magnesio, zinc y cobre así como paratohormona en su suero, tanto antes como después de la donación y, en aquellos donadores que cursaron con reacciones adversas a la donación grado 2 o mayor, se tomó una muestra en el momento que se presentara dicha reacción. El análisis estadístico consistió en un análisis descriptivo, valores de medida de tendencia central, así como media, desviación estándar y error, también se determinaron: chi cuadrada, comparación de muestras relacionadas y análisis univariado de ANOVA.

**Resultados:** Se obtuvieron 105 donadores, 68 donadores del sexo masculino, equivalente a un 64.8% y 37 donadores del sexo femenino, equivalente a un 35.2%. Los valores de PTH, Ca, Mg, Cobre pre y posterior a la donación, tuvieron significancia estadística, con una  $p:0.000$ , siendo el zinc no significativo con  $p:0.061$ . Con respecto a la ingesta de Ca y las RAD, se observó una relación incrementada en aquellos que si tuvieron ingesta de Ca y RAD, siendo estas grado 1, con una  $p$ , no significativa. **Conclusiones:** Se obtuvieron resultados alarmantes en cuanto a las diferencias en los electrolitos, sin embargo nos llama la atención que los pacientes desarrollan un hiperparatiroidismo secundario compensatorio a la quelación del Ca por el citrato. Y se observó que la ingesta de Ca y las RAD, no tuvieron una significancia estadística.

Palabras clave: Plaquetaféresis, cationes, reacciones adversas.

## **Abstract:**

**Introduction:** Apheresis is an efficient method to collect one or more specific blood components such as platelets (plateletpheresis), plasma (plasmapheresis) and, peripheral blood stem cell (PBSC). The advantages of the apheresis procedure include a collection of standardized and high quality products, a higher donation frequency and more specific collections, tailored to donors and recipients need. The collection of platelet by apheresis requires the administration of sodium citrate, as an anticoagulant, to prevent the clotting of extravascular blood in the separation circuit. Plateletpheresis procedures are accompanied by acute metabolic effects. The infusion of citrate during apheresis may affect the levels of calcium and magnesium affecting, as a consequence, the comfort and well-being of our donors.

**Endpoints:** Measuring calcium, magnesium, zinc, copper in donors' serum before and after plateletpheresis procedures in order to correlate this values with the symptoms that donors may have during the procedure. We believe that the relevance of this study is to know the relationship between these metabolic changes in our study population with the intention to make the necessary adjustments in our protocols to avoid the adverse effects in future donations.

**Materials y Methods:** This is a prospective study of 100 consecutive plateletpheresis donors attending the Instituto Nacional de Cancerología. Serum levels of calcium, magnesium, zinc, copper and parathormone were measured both, before and after plateletpheresis, and these levels were assessed in correlation with the adverse events presented during these procedures. Statistic analysis was made with chi-square, media and ANOVA.

**Results:** Of the 105 donors, 68 where males (64.8%) and 37 females (35.2%). PTH, Ca, Mg, Copper values previous and after the donation where statistical significance with a  $p:0.000$ , zinc with not significance  $p:0.061$ . In relation with Ca ingested and the donors related reactions there where relation between the ingestión and the reactions with no statistical significance, being almost all the reactions grade 1. **Conclusions:** The resultados where impressive related to the values of PTH differences between the values before and after the donation, and the relation of Calcium values on the future and de bone status in those donors of repetition

Palabras clave: Plateletapheresis, cations, adverse effects.

## INTRODUCCIÓN

La seguridad del donador ha sido la mayor preocupación en la era de la donación. En un inicio, la mayor preocupación eran los efectos transitorios del citrato como las parestesias, siendo la plaquetoféresis un procedimiento seguro, con menores efectos adversos tales como la hipovolemia. (1) La aféresis es un método eficiente para colectar uno o más componentes de la sangre como: plaquetas (plaquetoféresis), plasma (plasmaféresis) y células madre periféricas. Las ventajas de este procedimiento incluyen una recolección estandarizada con productos de mayor calidad y una mayor frecuencia en la donación y más específica, dependiendo de las necesidades del donador y del receptor. (1)

Este procedimiento, se acompaña de efectos metabólicos agudos relacionados a la rápida infusión del citrato como solución anticoagulante así como un descenso del calcio ionizado (iCa) y el magnesio (iMg). Estos 2 cationes divalentes son necesarios para múltiples procesos fisiológicos del cuerpo.

En un estudio, se observó que todos los donadores, posterior a una plaquetoféresis, presentaron una disminución estadísticamente importante en leucocitos, hemoglobina, hematócrito y niveles de plaquetas, encontrándose una disminución en el 87% de la población estudiada en leucocitos, 89% presentaron cambios en los niveles de hematocrito y hemoglobina, y 100% de la población para plaquetas. Esta disminución de manera aguda en las cuentas sanguíneas, no son lo suficientemente altas para producir problemas con manifestaciones clínicas observándose que, posterior a la donación, se encuentran en valores normales siendo, por consiguiente, un procedimiento seguro, con pocos efectos adversos (2)

También se han hecho estudios con suplementos alimenticios para poder evitar los efectos secundarios con calcio oral encontrándose una mejoría en los síntomas inducidos por el citrato y los parámetros de laboratorio. Asimismo, se pudo determinar que los niveles de la albúmina basal así como del Mg fueron predictores importantes para el desarrollo de los síntomas. Se determinó que en aquellos donadores con antecedentes previos de síntomas relacionados con el citrato, la ingesta de 2gramos de Ca mejoraba las molestias. (3)

Todos estos estudios se han realizado en cohortes pequeñas, por lo que la importancia de este estudio es medir los cationes divalentes antes y después de la donación de plaquetas en la población mexicana en un número mayor de pacientes, para poder realizar estudios prospectivos tendientes a evitar la sintomatología con la adecuada y oportuna suplementación de los minerales más lábiles a la quelación.



### **Marco teórico:**

*'Los males desesperados exigen desesperados remedios, o jamás se curan' (Hamlet, William Shakespeare).*

Algunos procesos químicos no producen cambios en el núcleo de un átomo, pero ganar o perder electrones sí. Si a un átomo neutro se le elimina o se le añaden electrones, se forma una partícula cargada llamada ion el cual si contiene una carga positiva se conoce como catión, y si ésta fuera negativa se conoce anión.

Dentro de los cationes comunes  $2+$  tenemos al calcio, magnesio, cobre y zinc, necesarios para múltiples eventos fisiológicos y bioquímicos en el cuerpo humano. (4)

Por otro lado, la palabra aféresis deriva del griego *apherasis* que significa “separar”, “separar por la fuerza”. Por lo tanto, hemaféresis es el proceso por medio del cual se remueven constituyentes sanguíneos normales o anormales de la circulación. Citaféresis es selectivo a un tipo celular o tipo específico de componente sanguíneo. Plaquetaféresis: remoción de plaquetas. Es importante saber que cuando se utiliza el procedimiento en forma terapéutica en el caso de las plaquetas, recibe el nombre de trombocitaféresis. (5) La aféresis es un método eficiente para colectar uno o más componentes de la sangre como plaquetas (plaquetoféresis), plasma (plasmaféresis) y células madre periféricas. Las ventajas de este procedimiento incluyen una recolección estandarizada con productos de mayor calidad y una mayor frecuencia en la donación y más específica, dependiendo de las necesidades del donador y del receptor; Así como también disminuye la exposición del receptor a adquirir enfermedades de transmisión relacionada a la donación, disminuye la aloinmunización, disminuye el riesgo de transfusión de productos contaminados. (1,5)

Se sabe que los donadores de plaquetas experimentan una caída en su cuenta de plaquetas posterior a la donación de un 20-29%, siendo en el sexo femenino ligeramente mayor, teniendo un tiempo promedio de 3 días para que la cuenta plaquetaria del donador, regrese a sus niveles basales. (5)

La aféresis se considera en general un procedimiento seguro, la incidencia de los efectos adversos en los donadores, no se ha determinado en estudios grandes, multicéntricos de serie de donaciones. Sin embargo, se ha estimado que la frecuencia de efectos adversos a la donación de plaquetas por aféresis es del 2 al 6% y, en un estudio recientemente realizado en nuestro Instituto ésta fue de 82.5%, el 81.6% se relacionó al uso del citrato, siendo el 91.2% se consideraron grado 1(19).

La recolección de las plaquetas por aféresis, requiere la administración de citrato de sodio como anticoagulante, para prevenir la formación de trombos en el circuito extravascular. El procedimiento de plaquetoféresis se acompaña de efectos metabólicos agudos. La infusión de citrato durante la aféresis puede afectar los niveles de magnesio (Mg) y calcio (Ca). (6)

Los principales componentes de los huesos y que además componen el 65% del peso en el cuerpo humano son el Ca y el fosforo (P). Los huesos de igual manera contienen casi todo el Ca, P y más de la mitad del magnesio Mg del cuerpo. El 99% del calcio del cuerpo reside en el hueso y el 1%

restante se intercambia de manera rápida con el calcio extracelular, distribuido de manera equitativa entre los fluidos intra y extracelulares.

El calcio extracelular es el sustrato principal para la mineralización de los cartílagos y huesos, también sirve como cofactor para muchas enzimas extracelulares, principalmente para las enzimas de la cascada de la coagulación, como fuentes de iones de calcio, que funcionan como moléculas de señalización para una diversidad de procesos intracelulares incluyendo el nervio, la contracción miocárdica, del músculo esquelético y músculo liso, liberación de neurotransmisores, y varias formas de secreción endocrina y exocrina. (7)

El Ca es el mineral más abundante en el cuerpo humano contribuyendo a un peso de un kilogramo del peso humano adulto promedio. Aproximadamente 2/5 del Ca en el líquido extracelular se halla en el suero sanguíneo. El nivel del Ca sérico bajo un control hormonal estricto tiene una concentración de 2.13-2.55mmol/L. El calcio sérico se encuentra bajo un fuerte control genético. Estudios en gemelos demuestra una variación en el total del calcio debido a efectos genéticos entre un 50 y 78%. (1) Mientras que el Ca en los huesos es importante en muchos trastornos clínicos, principalmente en trastornos de minerales y óseos, el rol clínico del calcio sérico es menos claro. Muchos estudios indican que los niveles incrementados del Ca sérico se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular.(8,9) El calcio intracelular también existe en forma de complejos, dentro del compartimiento mitocondrial, unido a la membrana interna o en otros compartimientos. (7).

#### Magnesio:

Es el cuarto catión más abundante en el cuerpo, encontrando la mitad en el hueso y la otra mitad en el músculo y en otros tejidos blandos. La mitad del Mg óseo no se encuentra secuestrado en la fase mineral, sino que se encuentra libre para poder intercambiarse con el líquido extracelular, sirviendo como buffer para amortiguar cambios con el Mg intracelular.

Menos del 1% de todo el Mg del cuerpo, está presente en el líquido extracelular, donde las concentraciones de Mg son del 0.5mmol/L. Las concentraciones normales del Mg sérico van de 0.7-1.0mmol/L, del cual, casi 1/3 se encuentra unido a proteínas, 15% se encuentra en forma de complejos con el fosfato u otros aniones, y 55% se encuentra como ion libre. Más del 95% del Mg intracelular, se encuentra unido a otras moléculas, más notablemente al ATP.

El Mg intracelular, se requiere para una gran variedad de funciones celulares, es esencial como cofactor en las reacciones de enzimáticas, estabiliza la estructura de una gran variedad de macromoléculas y complejos, incluyendo el ADN, ARN y los ribosomas. Tiene un rol directo en el metabolismo oxidativo de la mitocondria. El Mg extracelular es crucial para la excitabilidad neuromuscular normal y conducción nerviosa. Siendo que muchas de las alteraciones en las concentraciones del Mg, reflejan anormalidades de este tipo. (4)

Diversas alteraciones en la actividad de los iones de Mg pueden ocurrir durante la plaquetoféresis, y las variaciones en éste pueden repercutir en el metabolismo del calcio y en la paratohormona. (2,7)

Hormona Paratiroide (PTH): es un péptido, que controla minuto a minuto los niveles del Ca ionizado en la sangre y en el líquido extracelular. Esta se une a los receptores celulares de superficie en el hueso y en los riñones iniciando una respuesta, incrementado el Ca sérico. La PTH también incrementa la síntesis renal del calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D, la cual actúa en los intestinos, aumentando la absorción del calcio en la dieta, promoviendo el flujo del Ca a la circulación de los huesos y riñones. El resultado del incremento del Ca sérico, tiene una retroalimentación negativa en la glándula para disminuir su secreción. La glándula paratiroide, los huesos, el riñón y los intestinos son órganos cruciales en la participación de la PTH en la homeostasis del Ca.

Las células de la glándula paratiroides tienen tres propiedades que son vitales para el funcionamiento en homeostasis. Segundo: pueden sintetizar, procesar y almacenar grandes cantidades de PTH en una manera regulada. Tercero: estas células se replican cuando son estimuladas de manera crónica. (4)

Hipomagnesemia concomitante con hipocalcemia pueden influir en la respuesta de la paratohormona y puede ser responsable de algunos síntomas observados durante la aféresis, por lo tanto el metabolismo del Ca es influenciado por esta respuesta.

iCa se piensa que es la forma activa del calcio y, por lo tanto, se ha sugerido que el complejo es biológicamente activo en ciertos procesos como unidos a proteínas y su unión a complejos de Ca se están estudiando.(4)

Causas de hipocalcemia (4).

Relacionada a la PTH	Relacionada a Vitamina D	Otras causas
Ausencia de la glándula	Deficiencia de la vitamina (ausencia en la dieta o mal absorción)	Exceso en la deposición ósea (malignidades osteoblásticas, síndrome del hueso hambriento)
Congénitas ( Síndrome de DiGeorge, hipoparatiroidismo hereditario, síndrome poliglandular tipo 1 autoinmune)	Pérdidas aceleradas (afección en la circulación enterohepática, medicamentos anticonvulsivos)	Quelación (foscarnet, infusión de fosfato, infusión de citrato en productos sanguíneos, infusión de EDTA, fluoruro)
Hipoparatiroidismo postquirúrgico	25-hidroxilación afectada (enfermedad hepática, uso de isoniazida)	Hipocalcemia neonatal (prematureo, asfixia, madre diabética, madre hiperparatiroidea)
Desórdenes infiltrativos (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, metástasis)	1 alfa-hidroxilación afectada en la falla renal	Infección por VIH (tratamiento, deficiencia de vitamina D, hipomagnesemia, imposibilidad de la hormona a responder)
Posterior a la radicación con yodo	Dependencia de la vitamina D	Pacientes críticos (pancreatitis, síndrome de choque tóxico, pacientes en la unidad de terapia intensiva)
Imposibilidad en la secreción de la hormona (hipomagnesemia, alcalosis respiratoria, mutaciones en el sensor del Ca)	Osteomalacia oncogénica	
Resistencia del órgano diana (hipomagnesemia, pseudohipoparatiroidismo tipo 1 y 2)		

Estas reacciones pueden producir sintomatología al donador e interrumpir la recolección de los productos sanguíneos.

Dentro de las manifestaciones clínicas producidas por la hipocalcemia, se encuentran: irritabilidad neuromuscular incluyendo las parestesias periorales, adormecimiento de las puntas de los dedos de las manos y los pies, y tetania espontánea o latente. Dentro de las anomalías

electrocardiográficas tenemos: prolongación del intervalo QT y cambios en los segmentos QRS y ST, que pudiesen imitar un infarto agudo al miocardio, o anomalías en la conducción. La hipocalcemia profunda, aguda, puede producir crisis convulsivas y laringoespasma. (15)

Dentro de las causas de hipomagnesemia, se enlistan las siguientes: las derivadas de la malabsorción intestinal ( hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria, síndromes de malabsorción), incremento en la pérdida del Mg intestinal ( vómito o diarrea, preparaciones intestinales previas a las cirugías, fístulas), incapacidad tubular renal para la reabsorción del Mg (síndromes genéticos para la pérdida del Mg, enfermedad renal adquirida, drogas y toxinas, anomalías endocrinas y metabólicas, entre otras), intercambio rápido del Mg fuera del líquido extracelular (redistribución intracelular, formación acelerada de hueso y otras pérdidas). Siendo las manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia las alteraciones en la función neuromuscular, tetania, hiperreflexia, signos de Chvostek y Trousseau positivos, temblor, fasciculaciones, crisis convulsivas, ataxia, *nistagmus*, vértigo, coreoatetosis, debilidad muscular, apatía, depresión, irritabilidad, *delirium* y psicosis. (4)

Por otra parte, el citrato es un anticoagulante que se aplica durante la plaquetoféresis para prevenir la formación de coágulos mientras la sangre es devuelta al donador. El calcio ionizado del donador puede ser reducido pudiendo irritar el nervio o células musculares, produciendo efectos adversos durante el proceso. Ocasionalmente, los efectos adversos incluyen temblor, escalofríos, náusea. Niveles constantes de Ca son mantenidos en el líquido corporal y tejidos, para que los procesos vitales del cuerpo funcionen de manera eficiente.

Se han hecho estudios comparando los efectos adversos en los donadores de plaquetas, encontrándose que los efectos adversos son bajos, la mayoría de los donadores, no experimentaron ningún tipo de reacción, con cambios en los niveles de calcio en los donadores, encontrándose que los donadores que experimentaron algún tipo de reacción, tuvieron valores más bajos en los niveles de Ca. Este grupo experimentó manifestaciones en el regreso de la sangre, cuando el flujo del retorno era rápido. También en este estudio, se encontró que los niveles de albúmina, se correlacionaban con los efectos adversos. (16)

La International Society of Blood Transfusion and European Hemovigilance Network ISBT/EHN, VERSIÓN 2008, han clasificado la reacciones adversas )Ver Anexo 1.(12)

## Clasificación de las reacciones al citrato, modificada de MAKAR:

REACCIONES ADVERSAS AL CITRATO		
GRADO	EFEECTO EN EL DONADOR	ACCIÓN
0	Sin efectos relacionados al citrato.	
1	Parestesias, sabor metálico, calosfríos o sensación de frialdad.	Bebida de jugo de fruta. * Esperar 5 minutos antes de una nueva intervención.
2	Lo mismo que en el grado anterior después del jugo.	Reducir el flujo de retorno o la tasa de infusión de citrato (15% del valor previo). Esperar hasta el siguiente ciclo de retorno.
3	Calofríos, temblores o náusea o síntomas menores persistentes después de la reducción de la tasa de infusión de citrato.	Reducir el flujo de retorno o la tasa de infusión de citrato otra vez. Tableta de carbonato de calcio.
4	Tableta de calcio adicional necesaria para reducir los síntomas o respuesta del donador para terminar el procedimiento. (Excluyendo causas no debidas a hipocalcemia).	Tableta de calcio oral adicional. Reinfusión de bajo flujo y terminar el procedimiento.
5	Pérdida de la conciencia o convulsiones o arritmia o síntomas más graves. Excluyendo causas no debidas a hipocalcemia.	Parar el procedimiento sin reinfusión. Gluconato de calcio al 10% en salina (500 mL). Excluir al donador del programa de aféresis.
<p>* 330 ml proveen 120 mg de calcio.+ Cada tableta proporciona 500 mg de calcio (1 mg de carbonato de calcio, masticable, Nycomed Pharma AS, Norway).Bueno JL, García F, Castro E, et al. A randomized crossover trial comparing three plateletpheresis machines. Transfusion;2005; 45: 1373-1381.</p>		

Se han hecho estudios, donde se ha encontrado que el citrato es un quelante del Ca y del Mg, particularmente del libre, necesario para los factores de la coagulación, la reducción del Ca y el Mg en la mayoría de los donadores, es considerado fisiológico, y sin mayores consecuencias. Sin embargo en aquellos donadores de repetición, o durante una donación de plaquetas prolongada, la acumulación del citrato en el metabolismo puede dar lugar a síntomas secundarios a la hipocalcemia o hipomagnesemia. Algunas veces, estas molestias pueden ser acentuadas lo suficiente como para que los donadores requieran incluso hospitalización. También se ha dado Ca profiláctico durante las aféresis, es una actitud que se lleva a cabo en muchos centros, no hay información disponible acerca de los suplementos de Mg. Ya que las manifestaciones por Ca y Mg bajo, pueden ser similares, que algunas veces, el dar suplemento de uno, no modifica la sintomatología. (7)

Zinc es un nutriente mineral esencial, que se requiere para el crecimiento y reproducción de los organismos vivos y por supuesto el hombre. (17)

El zinc (3g), es el elemento más abundante en el cuerpo después del hierro(4g). El cuerpo no almacena el zinc y es esencial una ingesta diaria, por lo que las guías de requerimientos, recomiendan una ingesta de 5mg/día a los infantes, 10mg/día a los niños, 15mg/día a los adolescentes y 16-19mg/día a los adultos y mujeres embarazadas. Este elemento, normalmente se obtiene de las carnes rojas y otras proteínas de origen animal, así como mariscos, cereal, cacahuates. Por lo que dietas bajas en proteína animal, contribuye a una alta incidencia de la deficiencia de este elemento. Siendo una deficiencia común en el anciano, ya que estos cuentan con múltiples comorbilidades, por lo que la ingesta de la proteína animal y mariscos, se encuentra disminuida.

El zinc, es considerado como un antioxidante, ya que su deficiencia promueve la inflamación crónica, así como la aterosclerosis. (18)

Dentro de las reacciones adversas a la donación (RAD), la hipocalcemia, secundaria al uso continuo del citrato como anticoagulante, hipovolemia, lesión secundaria a la venopunción (hematoma, lesión arterial, daño al nervio), son raras pero cuando se presentan, deben tratarse con urgencia. (20)

Aunque algunos autores han referido menor índice de RAD en aféresis comparado con sangre total; Sin embargo la donación por aféresis, presenta reacciones adversas específicas a este procedimiento, que son menos frecuentes en la donación de sangre total, como son embolismo aéreo entre otras. (21)

Por otro lado, no hemos encontrado antecedentes respecto a la quelación de otros cationes como zinc y cobre por el citrato de sodio empleado durante el procedimiento de la plaquetoféresis.

#### V. CONTRIBUCION DEL PROYECTO EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO EN SU PROPIA TEMATICA Y EN SU AREA DEL CONOCIMIENTO

- Con este estudio se podrá determinar de manera cuantitativa la disminución en niveles séricos de los cationes no ionizados durante los procedimientos de plaquetoaféresis
- Estas mediciones nos podrán dar una media en la disminución sérica de estos cationes
- También se podrá valorar en estudios posteriores si el cambio en la dieta de los donantes previos a la donación mejoran la sintomatología
- Valorar los niveles séricos de la paratohormona previos a la donación, así como medir los cambios en esta hormona posterior a la donación.
- Ya se conoce las reacciones adversas relacionadas al citrato en la población del INCan siendo de un 82.5% en los donadores de plaquetoaféresis; sin embargo, este estudio serviría para correlacionar factores asociados que pudiesen ser susceptibles de modificarse para intervenciones futuras y, así, prevenir su presentación y reducir la gravedad de las mismas.

Este estudio está diseñado para medir los niveles séricos de los cationes divalentes en donantes antes y después a la donación de plaquetas por aféresis, asimismo, nos ayudará a correlacionar si todos estos donadores cursan con manifestaciones clínicas.

Se han podido determinar 2 criterios de laboratorio que permiten al personal identificar cuales pacientes tendrán manifestaciones clínicas, como los niveles séricos de albúmina así como el Mg. Se valorará si en nuestra población es un factor importante, ya que nuestra población es de bajos recursos, siendo un factor importante con relación a lo previamente mencionado.

También nos permitirá tener valores basales de la PTH, así como valorar los cambios de esta hormona posterior a la donación, ver si ésta se modifica durante el procedimiento ya que los niveles de calcio se disminuyen de manera importante.

## VI. OBJETIVOS

- Evaluar la diferencia en los cambios de los niveles del calcio y el magnesio y otros cationes divalentes entre los donadores que experimentan efectos adversos con aquellos que no los presentan
- Correlacionar con la clínica las variaciones de los cationes divalentes en la población mexicana con lo publicado
- Valorar si al tomar medidas como cambios en la dieta así como el aporte de otros nutrimentos pudieran mejorar la sintomatología en nuestra población con estudios adicionales
- Medir los cationes pre y post plaquetoaféresis y tener una media en la población
- Medir niveles de parathormona y ver si ésta se modifica durante el procedimiento.

## VII. HIPOTESIS O LINEAMIENTOS

H1-El descenso de los cationes divalentes durante la donación de plaquetoaféresis, está relacionada con los efectos adversos durante la donación

## VIII. METAS POR AÑO

Calculamos poder realizar este estudio en un promedio de 1 mes, teniendo un promedio de donadores de plaquetas de 100 por mes en el Instituto Nacional de Cancerología tomándose las muestras en el Instituto a todos los donadores aceptados a donar al inicio de la donación, y en donantes que experimenten algún tipo de efecto adverso, se tomó una muestra de sangre al momento de la presentación y en aquellos pacientes que no experimenten ningún tipo de reacción, se tomará una nueva muestra al final del procedimiento.



## IX. ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio transversal

Personas en estudio: donadores de plaquetas por medio de aféresis en el Instituto Nacional de Cancerología- México, previo consentimiento informado para participar en el estudio

Criterios de inclusión:

Todos aquellos candidatos elegibles para plaquetoaféresis (Criterios de la NOM 003-SSA2-1993)

Todos los donadores deberán firmar consentimiento informado para poder participar en este protocolo

Criterios de exclusión:

Donadores que se encuentran con suplemento de calcio

Portadores de desórdenes metabólicos del calcio

Donadores que reciben infusión de calcio durante el procedimiento

Variables:

Predictores: Nivel basal y cambios en los niveles del calcio total

Secundarios: Nivel basal y cambios en los niveles del Mg, cobre y zinc total, así como paratohormona

Resultados:

Primario: Parestesia oral (variable binaria) se evaluará de acuerdo a la experiencia del personal de acuerdo a un cuestionario por el operador de la aféresis al finalizar cada procedimiento

Secundario: Otros efectos adversos relacionados con la depleción del calcio (hipotensión, arritmia, vómito, bradicardia, convulsiones, calambres, tetania)

Variables confusoras: Se controlará con un cuestionario

- Tiempo del procedimiento
- Cantidad de anticoagulante
- Género
- Volumen sanguíneo
- Tipo de equipo de recolección (modelo Amicus Separator, marca Fenwal, Deerfield, Illinois)

Tamaño de la muestra:

Tamaño de la muestra y el poder de estimación se encuentra basado de acuerdo a los cambios en los niveles de calcio comparando los donadores con reacciones adversas con aquellos que no la presentan. Datos en los cambios del calcio durante la plaquetoaféresis son variables de acuerdo a la literatura. Los niveles de calcio observados antes de la transfusión media de 1.17(SD 0.05).

Por 90 minutos (30 minutos después de la donación) los niveles cayeron a una media de 0.95MMol/L (SD0.06). Debido al decremento substancial en los niveles, se realizó la hipótesis de que los pacientes experimentan reacciones adversas, se demostrará por lo menos 1 desviación estándar adicional a los niveles de calcio. 17 pacientes con reacciones adversas comparado con 17 donadores sin éstas, demuestran un 80% de poder para detectar una diferencia de 1 desviación estándar, usando una T-student de 2 colas, con un nivel de significancia de 0.05. Para completar el estudio, se empleará un mínimo de 20 donadores en el grupo pequeño con un total de 100 donadores (si la incidencia de parestesias es del 50%)

#### Análisis estadístico:

El análisis primario comparará los niveles basal y final del calcio y otros cationes divalentes en la población de donadores que hayan presentado parestesias.

Análisis secundario comparará los niveles basales y el nivel durante el acontecimiento adverso en la población donadora

Se comparará en nivel basal y final de los otros cationes divalentes en la población donadora que presentan parestesias con aquellos que no la presentan

Se compararon los niveles basales y los niveles al momento del acontecimiento adverso de los otros cationes divalentes

Análisis multivariado incluyendo el decremento del calcio y potenciales confusores en el modelo (cantidad de plaquetas). El análisis de los otros elementos se realizará de igual manera por medio de chi cuadrada, comparación de muestras relacionadas, desviación, error.

#### Medición:

Donadores candidatos a plaquetoaféresis de manera voluntaria, que hayan firmado un consentimiento informado aprobado por comité científico y de ética del Instituto Nacional de Cancerología. Donadores sanos que cumplan los criterios de la Norma oficial Mexicana 003-SSA2-1993 para plaquetoaféresis.

#### Procedimiento de la plaquetoaféresis:

Todos los procedimientos se realizarán usando una máquina modelo Amicus Separator, marca Fenwal, Deerfield, Illinois de aféresis. Con una infusión constante de citrato. Con un volumen promedio de sangre procesada de 3L, con una duración del procedimiento promedio de 1h, 15 minutos. Estos procedimientos se realizarán de lunes a domingo de 7 a 9 am.

#### Medición de los efectos adversos:

Objetivo primario: parestesia oral

Los síntomas, se medieron con un cuestionario el cual se agrega al final (Anexo 3)

Colección de la sangre:

Todos los especímenes sanguíneos se obtuvieron de 3 maneras: al inicio del procedimiento, durante el procedimiento (si acaso hubiera la presencia de los efectos adversos) y 10 minutos después del procedimiento. Se recolectará una muestra de 7 mL en un tubo vacutainer (Becton-Dickinson) azul rey libre de elementos traza. Las muestras se centrifugaron 3500rpm por 10 minutos y posteriormente se removerá el sobrenadante y se colocará en un tubo tipo Eppendorff libre de elementos traza. El sobrenadante se almacenará a -70°C (por menos de 3 meses) hasta el día del análisis.

Análisis de laboratorio:

Calcio y magnesio se midió de la siguiente manera:

- 1.- Espectrofotómetro de emisión de plasma acoplado inductivamente (ICP-optima 2100DV) marca Perkin Elmer , microwave multiwave 3000 marca Antoon Paar.
- 2.- espectrofotómetro de absorción atómica 3110 marca Perkin Elmer.

Reactivos que se utilizarán para los nutrimentos son:

\* HNO<sub>3</sub> ácido nítrico suprapur 65%

\*HCL ácido clorhídrico.

\*Estándar certificado Atomic Spectroscopy en 2% HNO<sub>3</sub> para : Ca, Mg, Cu, Zn.

## X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

**Daño o beneficio:** No se realizó daño a los participantes. Los donadores pudieron experimentar alguna incomodidad durante la extracción de sangre, la cual se realizó por personal entrenado. Los donadores no recibieron beneficio directo, ni aquellos que no participaron, no se les negó la donación o los cuidados.

**Potenciales beneficios a los participantes:**

Las mediciones de este estudio se incluirán en estudios prospectivos en la seguridad de los donadores y potenciales intervenciones con suplementos ricos en calcio en la dieta de manera temprana, para prevenir las reacciones post- donación.

### 1. PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

La autorización para participar en el estudio, se realizará previa al inicio del procedimiento en todos los donadores que deseen participar en el estudio, siguiendo las normas del INCan y de la norma oficial Mexicana de Bancos de Sangre. (Ver Anexo 2)

### 2. ACUERDOS PARA INDEMNIZACIÓN A LOS PACIENTES PARTICIPANTES POR DAÑOS POTENCIALES DERIVADOS DEL ESTUDIO

Los donadores que aceptaron participar en este protocolo no cubrieron ningún costo relacionado al procesamiento de las muestras, así como tampoco de la toma de las muestras.

4. INGRESOS PARA INVESTIGADORES:

No existen ingresos, es un protocolo de iniciativa de los investigadores

5. El estudio se condució de acuerdo con lo señalado en :

- Declaración de Helsinki
- Buenas Prácticas Clínicas
- Normas establecidas en la Ley General de Salud.
- Norma oficial Mexicana de Bancos de Sangre.
- Manual de procedimientos técnicos del Banco de Sangre

## RESULTADOS:

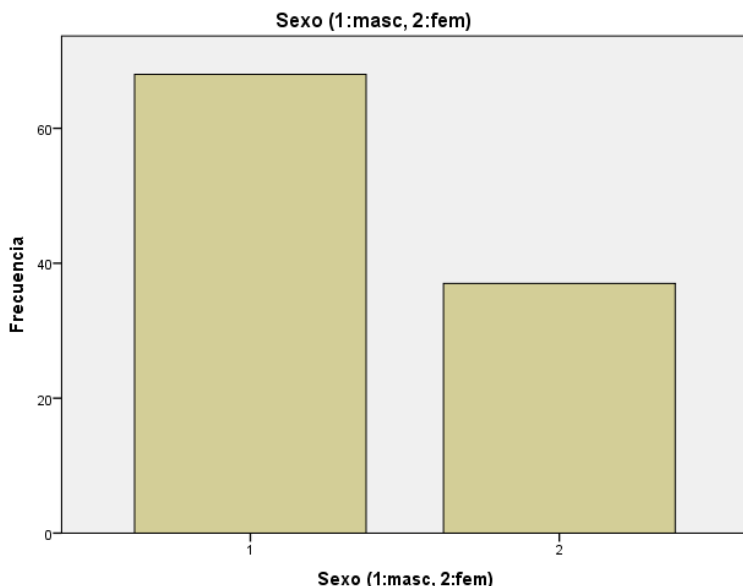
Dentro del periodo de estudio (1 al 31 de julio de 2012) captamos un total de 105 donadores cuyas características demográficas se mencionan en el cuadro 1.

**Cuadro 1. Sexo (1:masc, 2:fem)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	68	64.8	64.8	64.8
	2	37	35.2	35.2	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Cuadro 1. Tuvimos un 68 donadores del sexo masculino, equivalente a un 64.8% y 37 donadores del sexo femenino, equivalente a un 35.2%.

### Gráfica 1.



**Cuadro 2. Donador:1 1era vez, 2:subsecuente**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	23	21.9	21.9	21.9
	2	82	78.1	78.1	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Cuadro 2. Dentro de nuestros donadores, únicamente el 21.9%, fueron donadores de primera vez y el 78.1%, fueron donadores subsecuentes, obteniendo únicamente el 6.7% de reacciones adversas a la donación (RAD), esto se explica porque el 90% de los donadores subsecuentes eran donadores de sangre total, y en aquellas que si la tuvieron, fué grado 1 según la clasificación de la ISBT.

**Cuadro 3.RAD en esta dona. 1:si, 2:no**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	46	43.8	43.8	43.8
	2	59	56.2	56.2	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

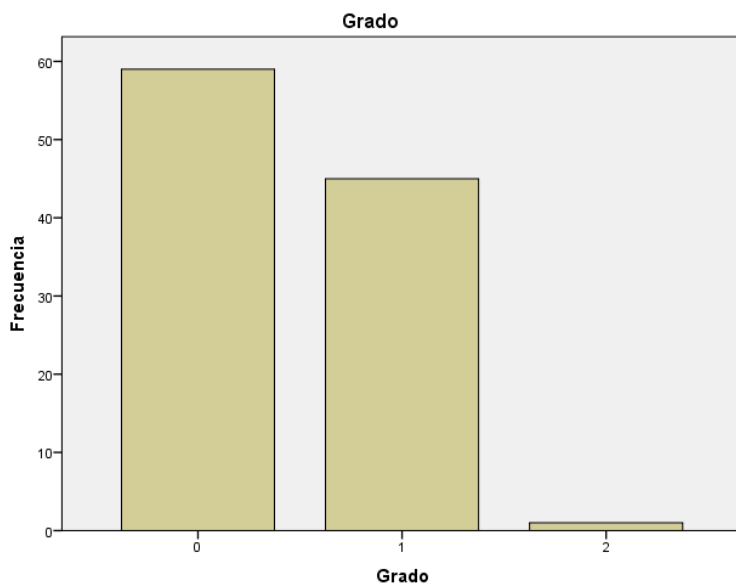
Cuadro 3.En lo que compete a los donadores de plaquetas, en el procedimiento evaluado, se obtuvo que el 43.8% (46 donadores), tuvieron una reacción adversa a la donación.

**Cuadro 4. Grado**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	59	56.2	56.2	56.2
	1	45	42.9	42.9	99.0
	2	1	1.0	1.0	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Cuadro 4. Dentro de los 46 donadores que tuvieron una RAD, el 42.9% fue grado 1, y únicamente el 1% fue grado 2.

**Gráfica 2.**



**Cuadro5. Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	CaTPre	9.336952	105	.4660970	.0454864
	CaTPost	7.87	105	1.480	.144
Par 2	MgTpre	2.155049	103	.1540873	.0151827
	MgTpost	1.90951	103	.254579	.025084
Par 3	PTH pre pg/mL	50.61485	101	19.361851	1.926576
	PTH post pg/mL	122.82376	101	42.643004	4.243138
Par 4	ZINC pre ug/L	978.43150	100	160.110812	16.011081
	ZINC post ug/L	502.927400	100	147.2624045	14.7262405
Par 5	cobre pre ug/L	1009.02828	99	253.873704	25.515267
	cobre post ug/L	865.513131	99	183.4737709	18.4398078

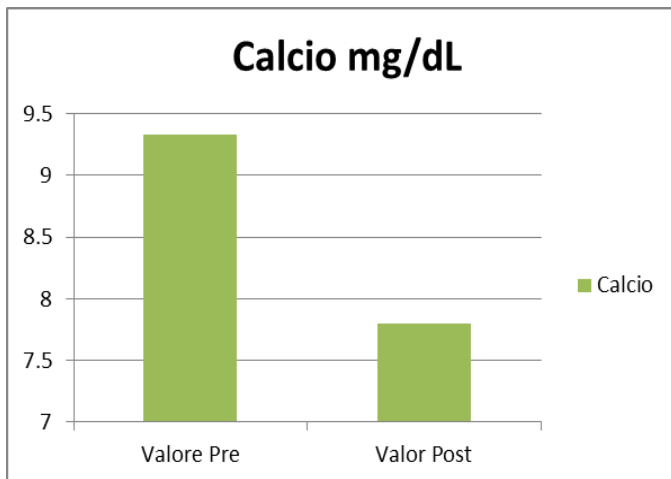
En el cuadro 5. Se informan los resultados de los valores totales medidos de la PTH y de los cationes divalentes. Para el Ca, se observa una media de 9.33mg/dL para el pre y 7.87mg/dL para el post en 105 donadores analizados, en cuanto al Mg, se encontró una media de 2.15mg/dL para el Mg pre y 1.90mg/dL para el Mg post. La PTH, se observó una media de 50.6 pg/mL para el pre y 122.8pg/mL para el post, en cuanto al zinc, se encontró en 100 donadores analizados, una media de 978.4ug/L pre y 502 ug/L del post y en cuanto al cobre, se observó una media de 1009ug/L para el pre y 865 ug/L para el post.

**Cuadro 6. Correlaciones de muestras relacionadas**

		N	Correlación	Sig.
Par 1	CaTPre y CaTPost	105	.345	.000
Par 2	MgTpre y MgTpost	103	.489	.000
Par 3	PTH pre pg/mL y PTH post pg/mL	101	.462	.000
Par 4	ZINC pre ug/L y ZINC post ug/L	100	.188	.061
Par 5	cobre pre ug/L y cobre post ug/L	99	.624	.000

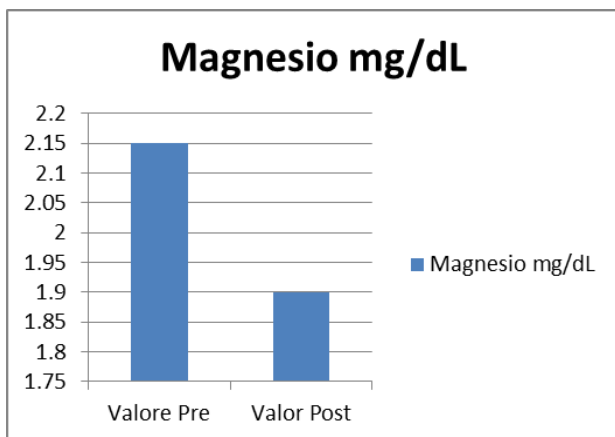
Cuadro 6. En cuanto a la correlación con los valores de cada ion divalente medido en sus unidades, pre y post, se observó una diferencia estadísticamente muy significativa con relación al descenso entre ellos, en todos menos en el zinc, con una p de 0.061.

Gráfica 3.



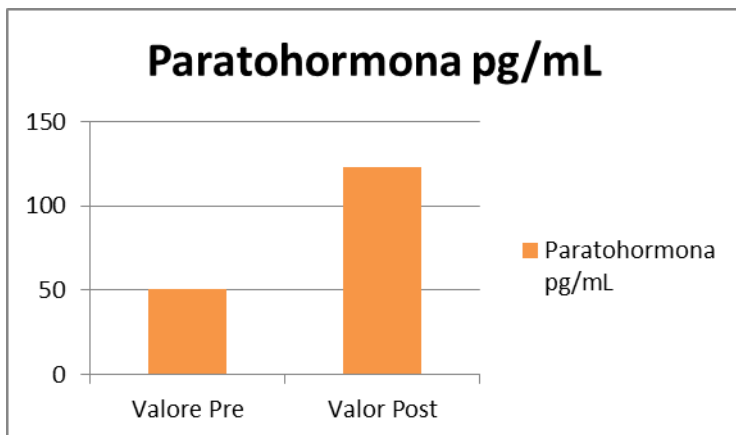
Gráfica 3. Se puede observar los niveles del Ca pre y post a la donación, en donde se obtuvo una  $p:0.00$ , con significancia estadística

Gráfica 4.



Gráfica 4. Se observan los valores del Mg pre y post a la donación, con diferencias significativas. ( $p: .000$ )

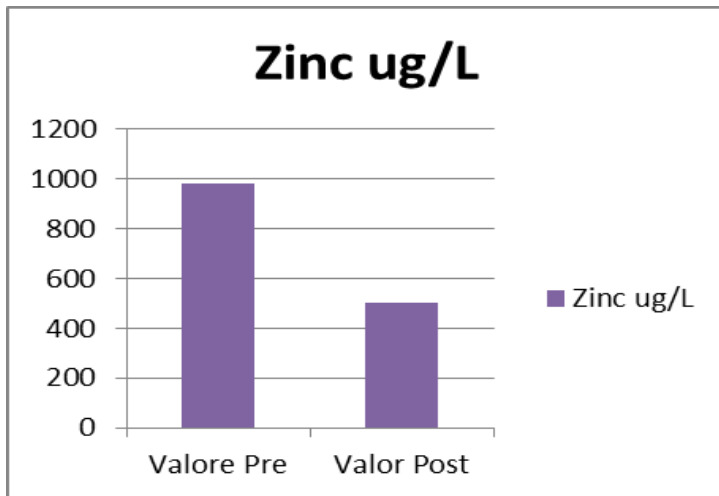
Gráfica 5.



Gráfica 5. En la cual se pueden observar los valores de la PTH pre y posterior a la donación, con una  $p$  significativa  $.000$

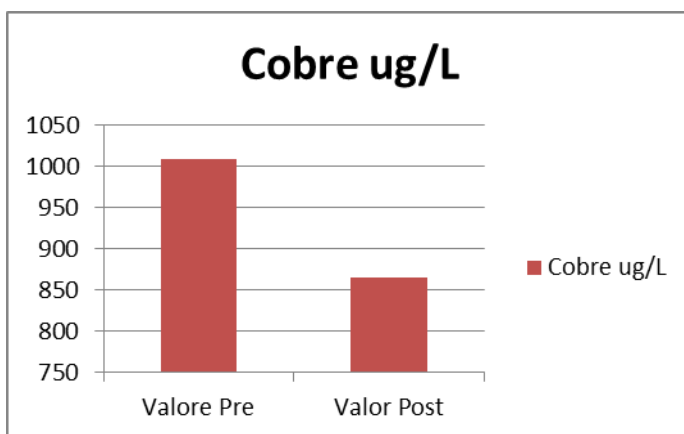


Gráfica 6.



Gráfica 6. En la cual se observan los valores del zinc pre y post a la donación, en donde la p no es significativa 0.061

Gráfica 7



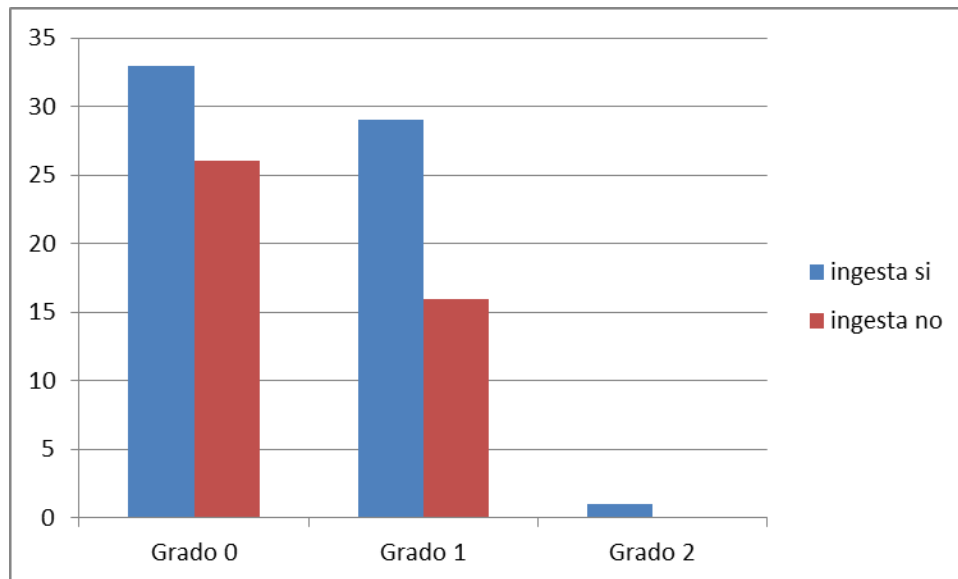
Gráfica 7. En la cual se observan los valores del cobre pre y posterior a la donación, en donde se observa una p significativa .000.

**Cuadro 7. Tabla de contingencia**

Recuento			
	Ingesta Ca/24h (1:si, 2:no)		Total
	1	2	
Grado 0	33	26	59
Grado 1	29	16	45
Grado 2	1	0	1
Total	63	42	105

Cuadro 7. En el cual se observa la relación que existe con aquellos donadores que tuvieron ingesta de Ca 24h previas a la donación, en relación con las RAD y el grado. Treinta y tres donadores con ingesta de Ca no tuvieron ninguna RAD, 29 donadores con ingesta tuvieron una RAD grado 1, 1 donador con ingesta tuvo una RAD grado 2. Dentro de los donadores que no tuvieron ingesta de Ca en las 24h previas a la donación, 26 donadores no tuvieron ninguna reacción, 16 donadores tuvieron RAD grado 1 y ningún donador tuvo grado 2.

**Gráfica 8.**



Gráfica 8. En esta gráfica, se puede observar que en aquellos donadores que tuvieron ingesta de Ca 24h previas a la donación, tuvo mayor número de RAD, que aquellos donadores que no tuvieron ingesta del mismo. Siendo la p, no significativa

**Cuadro 8. Tabla de contingencia**

Recuento					
		principal fuente			Total
		0	animal	vegetal	
0	1	5	32	21	59
Grado 1	4	2	23	16	45
2	0	0	1	0	1
Total	5	7	56	37	105

Cuadro 8.- Se observa la fuente del Ca y las RAD, encontrando que 32 donadores tuvieron ingesta de Ca de origen animal y no tuvieron ningún tipo de RAD, 21 donadores tuvieron ingesta de origen vegetal y tampoco presentó RAD, 23 donadores tuvieron ingesta animal y cursaron con RAD grado 1, 16 donadores tuvieron ingesta de origen vegetal y tuvieron RAD grado1. Solo un donador que tuvo ingesta de calcio animal, tuvo RAD grado 2.

## **Discusión**

Dentro de los resultados observados, podemos concluir que la ingesta de Ca, no tuvo significancia estadística, con relación a las reacciones adversas a la donación, sin embargo, se pudo observar que nuestra población estudiada, tiene una baja ingesta de Ca en la dieta habitual.

Dentro de los niveles de los cationes divalentes y de la paratohormona, pudimos observar cambios importantes de los valores obtenidos en las muestras tomadas después de los procedimientos de aféresis, incluso con valores altamente significativos desde el punto de vista estadístico, cuando los comparamos con los valores previos a la donación, comparados con los resultados posterior a la misma.

Observamos, también, que nuestros donadores, la mayoría son de repetición, siendo más los donadores del sexo masculino, que del sexo femenino.

Dentro de las reacciones adversas a la donación más frecuentemente encontradas, con relación al citrato, destacaron las parestesias de la punta de los dedos y de los labios, el cual fue intermitente, con relación a la infusión del citrato.

Dentro de los cationes divalentes, todos tuvieron un descenso importante comparando los valores previos a la donación, con aquellos posteriores a la donación. Siendo la paratohormona, el único valor que casi se duplica comparando los valores previos a los posteriores a la donación, siendo este hallazgo relevante puesto que representa un estado de hiperparatiroidismo compensatorio y secundario a la quelación del calcio producido por el citrato. Llama la atención este punto, el cual en estudios subsecuentes, se pudiese valorar el tiempo en que tardan estos valores en regresar a sus niveles basales, ya que a muchos de nuestros donadores, los invitamos a donar 72 horas después de la donación previa, teniendo como máxima 24 donaciones en un año, permitido por la NOM-003-SSA2-1993. Será importante esclarecer, sin embargo, que esta práctica esté exenta de efectos adversos a largo plazo, particularmente, la posibilidad de ponerlos en riesgo de desarrollar osteoporosis, sobretodo en las mujeres, ya que no se hace ningún tipo de diferencia entre los sexos, por lo que también nos pone a pensar, que se pudieran realizar estudios prospectivos para medir calcio ionizado a largo plazo, así como gammagrama óseo, para aquellos donadores de repetición para plaquetoaféresis, ya que llama la atención los resultados en la paratohormona.

En cuanto a la relación de los donadores con las RAD y la ingesta del Ca, en este estudio se concluye que los donadores que tuvieron ingesta de calcio 24 horas previas a su donación, tuvieron más reacciones adversas a la donación del grado 1, siendo la p, no significativa

También se observa que el descenso importante de los cationes divalentes, se relaciona con las RAD, siendo éstas intermitentes en su mayoría y de grado 1.

## **Conclusiones**

Creemos que nuestro trabajo abre la puerta para realizar más estudios que investiguen la relación de los cationes divalentes, haciendo más énfasis en el zinc, así como en los niveles de la PTH con relación a las RAD, y también se deberán de emitir recomendaciones relacionadas a la dieta en nuestra población ya que encontramos que la ingesta de calcio es preocupantemente baja.

Finalmente, será conveniente realizar estudios de cohorte a largo plazo con el fin de corroborar la ausencia de efectos adversos a largo plazo en los donantes de plaquetoféresis.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1.-McLeod B, Price T, Owen H, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion* 1998;38:938-943

2.-Beyan C, Tcurker C, Kcurb, et al. Effect of plateletpheresis on complete blood count values using three different cell separator systems in healthy donors. *Transfus Apher Sci* 2003;29: 45–47

3.-Palfi M, Martinsson L, Sundstroanm K. Hypocalcemic symptoms during plateletpheresis using the COBE Spectra: A comparison of oral combination of 600 mg calcium + 300 mg magnesium + 100 IU vitamin D3 vs. a 1000 mg calcium in symptomatic donors. *Transfus Apher Sci* 2007;36:291–295

4.-Química La ciencia central 11Ed. Brown, Lemay, Bursten, et al. 2009, México

5.-McPherson: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 22nd ed. 2011 Philadelphia, PA.

6.-Mercan D, Bastin G., Lambermont M, et al. Importance of ionized magnesium measurement for monitoring of citrate-anticoagulated plateletpheresis. *Transfusion* 1997;37:418-422

7.-Melmed: *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed. 2011 Philadelphia.

8.-Das S, Chaudhary R. Khetan D, et al. Calcium and magnesium levels during automated plateletpheresis in normal donors. *Transfus Med*, 2005;15:233-236

9.-Bolan C, Wesley R, Ying Y, et al. Randomized placebo-controlled study of oral calcium carbonate administration in plateletpheresis: I. Associations with donor symptoms. *Transfusion* 2003;43:1403-1413.

10.-Amrein K, Katschnig C, Sipurzynski S, et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. *Bone*. 2010; 48:789-795

11.-Crocco I, Franchini M, Garozzo G, et al. Adverse reactions in blood and apheresis donors: experience from two Italian transfusion centers. *Blood Transfus* 2009;7:35-38

12.-Toffaletti J, Nissenson R, Endres D, et al. Influence of Continuous Infusion of Citrate on Responses of Immunoreactive Parathyroid Hormone, Calcium and Magnesium Components, and Other Electrolytes in Normal Adults during Plateletpheresis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:874

- 13.-Kapur K, Johnson T, Beckmann N, et al. Genome-Wide Meta-Analysis for serum Calcium Identifies Significantly Associated SNPs near the Calcium-Sensing Receptor (CASR) Gene. *PLoS Genetics* 2010;6(7): e1001035
- 14.-Huestisj D, Fletcherr L, White F, et al. Citrate Anticoagulants for Plateletpheresis. *Transfusion* 1977; 17:151-155
- 15.-Jorgensen J. Donor vigilance. *ISBT Science Series* 2008;3:48-53.
- 16.- Ko, Y R; Loh, S L; Noorhayati, R et al. Study on Citrate Effects in Plateletpheresis Donors. *Vox Sang.* 2007;93 (Supplement 2):30-31.
- 17.-Boreiko Craig. Overview of health risk assessments for zin. *Journal of toxicology and Environmental Health Part A.* 2012;73(2):166-174
- 18.-Vasto S, Mocchegiani E, Malavolta M, et al. Zinc and Inflammatory/Immune Response in Aging. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1100:111-122
- 19.- Tesis Dr. Raúl Palomino Morales. Hemovigilancia del donador, experiencia del Banco de Sangre del INCan de la Secretaria de Salud. Alta especialidad en Medicina Transfusional. UNAM. Febrero 2012.
- 20.-Bueno JL. Do we really know the real risks of apheresis donation?. *ISBT Science Series.* 2007;2:68-74
- 21.-Winders JL. Complications of donor apheresis. *Transfus Apher Sci* 2006;21:132-141

## Anexo 1

A:(complicaciones con síntomas localizados)	<p>A1: Complicaciones por la extravasación de sangre: Hematoma, punción arterial, sangrado tardío.</p> <p>A2: Complicaciones caracterizadas por dolor: Irritación de nervio, lesión directa del nervio, lesión del tendón, dolor del brazo.</p> <p>A3: Otras complicaciones con síntomas locales: Tromboflebitis, reacción alérgica local.</p>
B:(complicaciones con síntomas generalizados)	<p>B1:Inmediata (Son los que ocurren antes de que el donante abandone el centro, entre los cuales tenemos: reacciones vasovagales (las más frecuentes), hipocalcemia, hipovolemia, problemas con la venopunción (hematoma), la lesión arterial, el daño al nervio</p> <p>B2:Inmediata antes de retirarse</p> <p>B3:Inmediata con lesión</p> <p>B4:Tardía (Son las que ocurren desde que el donante abandona el Banco de Sangre (a las 2 semanas y hasta 1 año post-donación). Dentro de éstas podemos mencionar: la depleción de hierro, trombocitopenia, disminución de los leucocitos e inmunoglobulinas, alteración en la homeostasis del calcio por el uso de citrato, problemas con la venopunción, lesión de nervio.</p> <p>B5:Tardía con lesión.</p>
C:(complicaciones relacionadas con aféresis)	<p>C1:Relacionada al procedimiento de aféresis</p> <p>C2:Relacionadas al citrato</p> <p>C3:Hemólisis</p> <p>C4:Reacción alérgica generalizada</p> <p>C5:Embolismo</p>
D:(otras complicaciones).	

12.-Jorgensen J. Donor vigilance. ISBT Science Series 2008;3:48-53.

## Anexo 2

# CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ACEPTACIÓN DE PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Investigador principal:

Nombre: Sergio Arturo Sánchez Guerrero

Teléfono: 56280461

Correo electrónico: [ssanchezg@incan.edu.mx](mailto:ssanchezg@incan.edu.mx)

Título del proyecto: Asociación de los niveles de calcio y otros divalentes catiónicos con la sintomatología durante la donación de plaquetas en la población Mexicana

Sitio donde se realizará el proyecto: Instituto Nacional de Cancerología.

Se le invita a participar en un estudio de investigación clínica. Los médicos del Instituto Nacional de Cancerología estudian la naturaleza de los efectos adversos de la donación de plaquetas mediante la plaquetoaféresis para tratar de desarrollar mejores métodos para así poder evitar efectos adversos durante el procedimiento. Esto se conoce como investigación clínica. Con el fin de decidir si debe o no ser parte de este estudio de investigación, usted debe entender lo suficiente sobre sus riesgos y beneficios posibles para hacer un juicio informado. Este proceso se conoce como consentimiento informado.

Este formulario le da información detallada sobre el estudio de investigación, que el médico discutirá con usted. Una vez que usted entiende el estudio, se le pedirá que firme este formulario si desea participar.

La garantía expresa de que su participación es totalmente voluntaria y el negarse a participar no influirá en el tratamiento, al que tiene derecho como donador de la Institución. Asimismo, usted recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con esta investigación y de procedimiento de donación.

Usted es un donador sano, por lo que se le invita a participar en el estudio:

## Asociación de los niveles de calcio y otros divalentes catiónicos con la sintomatología durante la donación de plaquetas en la población Mexicana

Objeto de Estudio de Investigación:

Este estudio pretende valorar los niveles en su sangre de ciertos minerales como Calcio, Magnesio y otros responsables de los efectos adversos durante la plaquetoaféresis.

El procedimiento consiste en la toma de una muestra de sangre de 7mL previa al procedimiento, otra en el caso de presentar algún tipo de efecto adverso durante el procedimiento como adormecimiento de la lengua, sudoración, náusea, vómito, calambres, crisis convulsivas, palpitaciones, pérdida del conocimiento, temblor o disnea y una última muestra 10 minutos después de terminado el procedimiento, en caso de no presentar ningún efecto adverso.

Se espera la participación de por lo menos 100 donadores sanos.

Este estudio explora los niveles séricos de los minerales previo, durante y posterior a la donación de plaquetas.

A todos los donadores se les toma una muestra sanguínea previa a la donación y una última al término de la misma para valorar el estado del donador previo al procedimiento así como al término del mismo según los requisitos de la norma oficial mexicana de Bancos de sangre.

Descripción de los Procedimientos de Investigación

Todos los donadores:

1. Cuestionario previo a la donación, formato según la norma oficial Mexicana de Bancos de Sangre
2. Toma de una muestra sanguínea de 7mL previa al procedimiento
3. Muestra sanguínea de 7mL en caso de cursar con alguna molestia
4. Muestra sanguínea 10 minutos después de haber concluido el procedimiento, en caso de no presentar ninguna molestia.

Una vez concluido el procedimiento

En caso de presentar alguna reacción se le solicitará permanecer en el Banco de sangre hasta encontrarse sin ninguna manifestación clínica, y en caso de requerir alguna reposición de minerales, ésta se realizará de la misma manera que a todos los donadores.

Puesto que usted es un donador sano, podrá cursar con algún efecto secundario durante el procedimiento: adormeciente de la lengua, sudoración, náusea, vómito, calambres, crisis convulsivas, palpitaciones, pérdida del conocimiento, temblor o falta de aire.

El médico le informará si usted es candidato a la donación de plaquetas, posterior a la toma de la muestra de sangre.



Se le solicita tomarse las muestras previa a la donación. Se sugiere informarle al médico o personal del servicio en el caso que usted curse con cualquier sintomatología o molestia durante el procedimiento.  
Costo Financiero: Su participación en este protocolo es totalmente voluntario. Los estudios se le proporcionan de forma gratuita. Se le informa que no recibirá remuneración o pago alguno por su participación

Confidencialidad / privacidad: La investigación y los registros hospitalarios son confidenciales. Solo el médico, los colaboradores de este estudio y el comité de ética, sabrán que usted está participando. Los registros que se hagan, se harán identificándolo solo con un código y no con el nombre, ni otra información de identificación personal se utilizará para los informes o publicaciones resultantes de este estudio. Le pedimos que usted autorice al Instituto Nacional de Cancerología de utilizar la información clínica en los registros de su tratamiento, sin revelar su identificación, ya que ésta es totalmente confidencial, para informar de los resultados de este programa y para la comunidad científica.

La decisión de entrar o no entrar en este estudio es suya. Usted está en condiciones de decidir si se entiende tanto lo que el médico le ha explicado y lo que ha leído sobre el estudio. Si usted decide no participar, otras opciones están disponibles para usted sin prejuicios. Si usted decide ser parte del estudio, usted tiene el derecho de retirarse en cualquier momento. No habrá sanción o pérdida de beneficios a que tiene derecho usted como donador en esta institución. También podrá ser retirado del estudio por el médico, en el caso de que cuenta con algún criterio de exclusión para el estudio.

También usted podrá retirarse del estudio en el momento que desee, sin tener ningún tipo de sanción.

Conclusión: Cualquier hospital que realiza investigaciones sobre las personas tiene que tener la aprobación de los comités de Ética y Científico.

Si necesita más información acerca de este estudio antes de decidirse a participar, o para cualquier evento relacionado con el estudio, puede ponerse en contacto con Dra. Nidia Zapata Canto o el Dr. Sergio A. Sánchez Guerrero al teléfono 56280400 extensión: 257 o 323 o en la dirección Avenida San Fernando número 22, colonia sección XVI Tlalpan, México, Distrito Federal. En el caso de que usted decida participar, debe contactar a uno de los médicos de este estudio, asimismo, si hay efectos secundarios relacionados con el estudio de investigación. Se le informa que en el caso de cursar con algún evento secundario será tratado en esta Institución, hasta su resolución.

En caso de tener dudas sobre sus derechos, como todo donador que participa en un protocolo de investigación, puede contactar al comité de ética Dra. Myrna Candelaria y/o Sr. Noel Castañeda Soto, Presidente y secretario del mismo, a los teléfonos 56280400 extensión: 338.

Declaración del Médico obtención del consentimiento informado: He explicado este estudio de investigación para el paciente o tutor. A mi juicio, y la del paciente, tengo la información, y he informado sobre los riesgos y beneficios, para tomar una decisión informada.

FIRMA DEL MÉDICO \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL MÉDICO (impreso): \_\_\_\_\_

Declaración del donador (o tutor): He leído la descripción del estudio de investigación clínica o han tenido que traducir a un lenguaje que entiendo. También lo he hablado con el médico a mi entera satisfacción. Yo entiendo que mi participación es voluntaria. Sé lo suficiente sobre el propósito, métodos, riesgos y beneficios del estudio de investigación para juzgar que yo (el paciente) quiero participar en él.

DONADOR NUMERO: \_\_\_\_\_ -

FIRMA DEL DONADOR: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL DONADOR (impreso): \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN : \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

TESTIGOS:

Testigo número 1: \_\_\_\_\_

FIRMA: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_

PARENTESCO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

Testigo número 2: \_\_\_\_\_

FIRMA: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_

PARENTESCO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_



*Instituto Nacional de Cancerología*

**BANCO DE SANGRE**

**HEMOVIGILANCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LA DONACIÓN**

**1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

REGISTRO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_  
 Nombre del Donador: \_\_\_\_\_ SEXO: H  M   
 Edad: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_  
 Tipo de Donador: Primo donador  Donador Subsecuente

**2. TIPO DE DONACIÓN**

Sangre Total  Aféresis  Fecha de última Donación: \_\_\_\_\_

**3. DATOS PRE-DONACIÓN**

PESO: \_\_\_\_\_ Kg TALLA: \_\_\_\_\_ cm T/A: \_\_\_\_\_ mmHg  
 SUEÑO: \_\_\_\_\_ Hrs AYUNO: \_\_\_\_\_ Hrs RAD Previa: SI  NO   
 Hb: \_\_\_\_\_ mg/dl Hto: \_\_\_\_\_ % Plt: \_\_\_\_\_ X10<sup>3</sup> /uL Fecha de la RAD: \_\_\_\_\_

**4. MOMENTO EN QUE SE PRESENTO LA REACCION ADVERSA A LA DONACIÓN (RAD)**

PRE-Donación (Toma de Muestra)  TRANS-Donación o Inmediata (Flebotomía)  POST-Donación o Tardía (Al abandonar el Centro)   
 Volumen de Extracción (Solo en caso de interrumpir la donación): \_\_\_\_\_ ml

**5. TIPO DE RAD TANTO POR SANGRE TOTAL COMO POR AFÉRESIS**

A REACCIONES LOCALES		B REACCIONES VASOVAGALES	
A1 Hematoma	<input type="checkbox"/>	B1 Inmediata (durante la flebotomía)	<input type="checkbox"/>
A2 Lesión de Nervio	<input type="checkbox"/>	B2 Inmediata antes de retirarse	<input type="checkbox"/>
A3 Tromboflebitis	<input type="checkbox"/>	B3 Inmediata con Lesión	<input type="checkbox"/>
		B4 Tardía	<input type="checkbox"/>
		B5 Tardía con Lesión	<input type="checkbox"/>
A Grave (Punción Arterial)	<input type="checkbox"/>	B Grave (Crisis Convulsiva, síncope o tetania)	<input type="checkbox"/>

International Society of Blood Transfusion and European Hemovigilance Network ISBT/EHN 2008.

**6. C RAD RELACIONADAS AL CITRATO EN LA DONACIÓN POR AFÉRESIS (Modificada de Makar)\***

GRADO	EFECTO EN EL DONADOR
0 <input type="checkbox"/>	Sin efectos relacionados al Citrato
1 <input type="checkbox"/>	Parestesia, sabor metálica y escalofríos
2 <input type="checkbox"/>	Lo mismo que el grado anterior, posterior a la toma de Tums o jugo
3 <input type="checkbox"/>	Escalofríos, temblores o síntomas menores persistentes, después de disminuir la tasa de infusión del Citrato
4 <input type="checkbox"/>	Una tableta de Tums adicional necesaria para reducir los síntomas o petición del donador para terminar con el procedimiento
5 <input type="checkbox"/>	Pérdida de la conciencia, convulsiones, tetania o arritmias

\*Bueno JL. Do we really know the real risks of apheresis donation?. ISBT Science Series 2007;2:68-74.

**7. ATENCIÓN DE LA RAD**

ACCIONES EMPLEADAS		FÁRMACOS EMPLEADOS	
Posición Trendelenburg	<input type="checkbox"/>	Instalación de Vía Venosa Permeable	<input type="checkbox"/>
Administración de oxígeno	<input type="checkbox"/>	Sol. Fisiológica 0.9%	<input type="checkbox"/>
Aplicación de técnica de R.C.P.	<input type="checkbox"/>	Sol. Glucosada	<input type="checkbox"/>
Ingesta de Líquidos claros	<input type="checkbox"/>	Sol. Hartman	<input type="checkbox"/>
Ingesta de Alimentos	<input type="checkbox"/>	Metoclopramida <input type="checkbox"/>	Gluconato de Calcio <input type="checkbox"/>
Interrupción de la Donación	<input type="checkbox"/>	S.V. Post RAD: TA: mmHg, FC: X', FR: X', Destrostix: mg/dl	

Nombre y firma del Médico o Enfermera que atendió la RAD: \_\_\_\_\_