



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“TERAPIA TRANSFUSIONAL Y SUS EFECTOS SOBRE EL CALCIO SÉRICO
EN HEPATÓPATAS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. EVANGELINA MUÑOZ HERNANDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

DR. FIDEL CERDA TELLEZ

DRA. DALILA HUERTA VARGAS

MÉXICO, D.F. 2016



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).

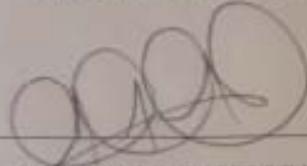
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TERAPIA TRANSFUSIONAL Y SUS EFECTOS SOBRE EL CALCIO SÉRICO EN
HEPATÓPATAS

DRA. EVANGELINA MUÑOZ HERNÁNDEZ

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. IGNACIO CARRANZA ORTÍZ

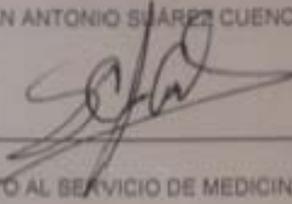
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

TERAPIA TRANSFUSIONAL Y SUS EFECTOS SOBRE EL CALCIO SÉRICO EN HEPATÓPATAS

DRA. EVANGELINA MUÑOZ HERNÁNDEZ

Vo. Bo.

DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

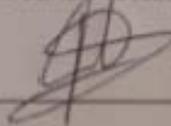


MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo. Bo.

DR. FIDEL CERDA TELLEZ

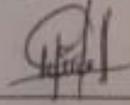


MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo. Bo.

DRA. DALILA HUERTA VARGAS



MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL TICOMAN

RECONOCIMIENTOS Y AGRADECIMIENTOS

A mi madre por todo su apoyo y motivación para conseguir mis metas, por estar siempre a mi lado impulsándome, por nunca dejarme caer y por siempre tener fé en mí.

A mi familia por estar conmigo en todo momento, por su apoyo incondicional durante todas las etapas de mi vida, y ayudarme a conseguir todas las metas que me he propuesto.

A mis amigos que siempre han estado conmigo motivándome e impulsándome a seguir adelante, por brindarme su confianza y su cariño.

A mis maestros por cada una de sus enseñanzas, su tiempo, y por siempre estar dispuestos a brindarme su apoyo.

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	13
Pregunta de investigación.....	13
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	14
Material y métodos.....	15
Diseño del estudio.....	15
Definición de variables.....	17
Tipo de muestreo.....	17
Análisis estadístico.....	18
Cálculo del tamaño de muestra.....	19
Resultados.....	20
Discusión	25
Conclusiones.....	26
Referencias bibliográficas.....	27
Anexos	
Cronograma de actividades.....	29
Hoja de recolección de datos.....	30

RESUMEN

Antecedentes. En el proceso de elaboración y almacenamiento de los concentrados eritrocitarios (CE) se utilizan sustancias anticoagulantes y aditivas con propiedades quelantes de calcio para prolongar su vida útil. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la transfusión de concentrados eritrocitarios en las cifras de calcio sérico en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC)

Material y métodos. Pacientes con EHC y síndrome anémico, del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco durante Julio 2014 a Febrero 2015. Se comparó el calcio sérico antes y después de hemotransfundir un concentrado eritrocitario mediante diferencias de promedios.

Resultados: Se incluyó a 33 hombres (82.5%) y 7 mujeres (17.9%) edad 51.1 ± 12 años. La distribución por Child-Pugh-Turcotte fue grado B ($n=23, 57.5\%$) y grado C ($n=17, 43.6\%$). La media de calcio sérico pre-transfusional fue 8.96 ± 0.63 mg/dl, y post-transfusional 8.77 ± 0.81 ($p= 0.13$). El análisis explorador estratificado mostró una diferencia significativa en los niveles de calcio pre-transfusional y post-transfusional (9.02 ± 0.47 vs 8.68 ± 0.75 mg/dl; $p=0.04$) específicamente en pacientes con Child-Pugh-Turcotte B. Así mismo, mostró reducción mayor de calcio post-transfusional asociada al uso de hemoderivados con más de 21 días de almacenaje (% reducción de calcio post-transfusional con paquetes a >21 días almacenamiento [$5.02\% \pm 3.53$] y <21 días [$3.02\% \pm 2.49$, $p= 0.03$]).

Conclusiones: La transfusión de concentrados eritrocitarios se relaciona con reducción de calcio específicamente en pacientes con EHC Child-Pugh-Turcotte B, además de que el tiempo de almacenamiento del hemoderivado tiene impacto significativo en el nivel de reducción del calcio.

Palabras clave: Hipocalcemia. Transfusión. Hepatopátas. Hipocalcemia post-transfusional.

ABSTRACT

Background. During processing and storage of red blood cells concentrates, some anticoagulants and additive agents are used as calcium chelators to extend the half life of the product. The aim of this study was to evaluate the effect of transfusion of red blood cell concentrates on post-transfusion serum levels of calcium in patients with chronic liver disease (CLD)

Material and methods. Patients with CLD and anemic syndrome hospitalized in the Internal Medicine Department, Xoco General Hospital, during July 2014 to February 2015. Serum calcium was compared before and after one single red blood cells concentrate transfusion, by analysis of mean differences.

Results: 33 males (82.5%) and 7 females (17.9%) 51.1±12 years old were included. The score Child-Pugh-Turcotte was B (n = 23, 57.5%) and C (n = 7, 21.2%). The mean serum calcium levels pre-transfusion was 8.96±0.63 mg/dl, and post-transfusion was 8.77±0.81 mg/dl (p=0.13). The stratified exploring analysis showed a significant difference in the levels of calcium during pre-transfusion and post-transfusion period (9.02±0.47 vs 8.68±0.75 mg/dl; p=0.04) specifically in patients with Child-Pugh-Turcotte B. Also, higher reduction of post-transfusional calcium was associated with the use of blood products with longer storage time (cutoff 21 days) (% reduction in post-transfusional calcium packages >21 storage days [5.02%±3.53] and <21 days [3.02%±2.49, p=0.03).

Conclusions: The transfusion of red blood cell concentrates is related to calcium depletion, specifically in patients with CLD Child-Pugh-Turcotte B. Moreover, the storage time of the blood product has significant impact on the level of reduction of calcium.

Key Words: Hypocalcemia. Transfusión. Liver Disease. Hypocalcemia post-transfusional.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La transfusión sanguínea es un importante procedimiento que pretende recuperar un componente sanguíneo que se ha perdido o está deficiente en un paciente. (1)

Este procedimiento conlleva riesgos y complicaciones que se deben de tomar en cuenta para lograr reducirlas, así como realizar acciones terapéuticas para evitar o corregir las mismas.

En éste respecto se consideran las dos principales causas de transfusión sanguínea; la hemorragia que puede condicionar en casos severos inestabilidad hemodinámica y la presencia de anemia. El volumen de sangre circulante se corrige empleando otros líquidos como las soluciones cristaloides. (6) Los eritrocitos trasfundidos pretenden aumentar la masa circulante para aliviar las manifestaciones clínicas causadas por una oxigenación deficiente.

En reposo, el suministro de oxígeno es normalmente cuatro veces el consumo de oxígeno, lo que indica la presencia de una enorme reserva. Por lo tanto, si se mantiene el volumen intravascular durante el sangrado y el estado cardiovascular no está deteriorado, el suministro de oxígeno será teóricamente adecuado hasta que el hematocrito disminuya por debajo de 10 por ciento. (8)

Sin embargo ante presencia de hemorragias severas puede ser necesaria la administración de múltiples concentrados eritrocitarios por lo que es importante considerar el término transfusión masiva que se define como la sustitución de 10 o más unidades de glóbulos rojos en 24 horas o bien como la transfusión de cinco unidades en tres horas (8).

La otra causa principal es la presencia de anemia, un estudio aleatorizado en pacientes de unidades de cuidados intensivos indicó que la transfusión de hematíes administrada para obtener una concentración de hemoglobina más elevada no parece ser más beneficiosa que una transfusión más conservadora, cuya concentración de hemoglobina deseada sea más baja. Puede haber una excepción en el caso de pacientes con enfermedades cardiovasculares. (6) La sociedad Americana de Anestesiología recomienda mantener cifras de hemoglobina por arriba de 6 g/dl.

Dado la importancia como método terapéutico de la transfusión, el almacenamiento de glóbulos rojos es necesario ya que facilita el suministro para satisfacer la demanda clínica y evitar el desperdicio. Sin embargo, el almacenamiento se asocia con cambios adversos en los eritrocitos y su medio de conservación. (1)

La forma más común de almacenamiento de sangre es la preservación en fase líquida, que supone condiciones estándar como: temperatura de almacenamiento de $4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$, recolección en bolsas plásticas de cloruro de polivinilo, una solución anticoagulante y en algunos casos también se emplean soluciones aditivas para aumentar el tiempo de vida del paquete globular. En el proceso habitual seguido en los centros de transfusión sanguínea, se extraen 450-500 ml de sangre del donante a un envase de plástico que contiene 63 ml de una solución anticoagulante (6).

El primero de los anticoagulantes efectivos fue el ácido cítrico-citrato-dextrosa (ACD), descrito en 1943. Posteriormente surgió el citrato-fosfato-dextrosa (CPD) (3). Actualmente suele ser utilizada una solución anticoagulante que contiene citrato, fosfato, dextrosa, adenina (CPDA). Habitualmente, de la sangre total extraída se elimina el plasma, salvo 20 ml, y se reemplaza por una solución aditiva específicamente diseñada para optimizar la conservación de los eritrocitos, tal como solución salina fisiológica a la que se ha añadido adenina, glucosa y manitol también denominada SAG-Manitol para optimizar la calidad de las células y además para la mayor duración de almacenamiento que puede ser de hasta 42 días.

Vigencia de las unidades de sangre total y de los concentrados de eritrocitos

Unidad	Anticoagulante o solución que contienen	Vigencia máxima	Temperatura de conservación
En sistemas cerrados			
Sangre y concentrados de eritrocitos	CPDA	35 días a partir de la extracción	+2° C y + 6° C
	CPD con solución aditiva.	42 días a partir de la extracción	
En sistemas abiertos			
Sangre y concentrados de eritrocitos	CPDA y CPD con solución aditiva.	24 horas a partir de la apertura del sistema	+2° C y + 6° C
		Seis horas a partir de la apertura del sistema	+6° y +10° C

NOM-253-SSA1-2012. Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario oficial de la Federación 2012

Las condiciones de almacenamiento descritas previamente conllevan ciertos cambios a nivel bioquímico, ya que la conservación de los concentrados eritrocitarios a 4°C en medio ácido inhibe la glicólisis anaerobia del eritrocito.

El mantenimiento de una alta concentración de ATP es fundamental para la preservación de los concentrados eritrocitarios; la reducción de la concentración de ATP conduce a la pérdida de glóbulos rojos y a su deformabilidad, el aumento de la pérdida de la membrana por la liberación de micropartículas y la exposición de fosfatidilserina (16).

Durante el almacenamiento el eritrocito consume glucosa. El ácido láctico y el ácido pirúvico, que son productos de la glicólisis se acumulan, y el pH de las células almacenadas gradualmente disminuye. Como la glicólisis disminuye, el nivel de ATP de los eritrocitos cae, alterando pues los diferentes mecanismos que controlan el equilibrio electrolítico de la célula, así como la integridad de la membrana y produciendo un aumento en la susceptibilidad al deterioro oxidativo.(3)

Por la inhibición de la glicólisis resulta una disminución de la mayor parte de los metabolitos intermedios de este ciclo, como lo es el 2,3 – difosfoglicerato (2,3 DPG) provocando un aumento en la afinidad de hemoglobina por el oxígeno por lo tanto menor liberación de oxígeno hacia los tejidos. Los niveles de 2,3-DPG disminuyen linealmente las dos primeras semanas de almacenamiento. Existe una recuperación rápida de la mitad de los niveles de 2,3-DPG a las 12 horas de la transfusión, mientras que a las 24 horas se restablecen los niveles normales.(13)

Durante el almacenamiento los cambios estructurales de los eritrocitos incluyen la disminución de ATP y 2,3-DPG; formación de vesículas en las membranas de los fosfolípidos; la oxidación de proteínas; y la peroxidación lipídica de la membrana celular. Con el tiempo, cambios en la forma del eritrocito con aumento de la fragilidad osmótica y la pérdida de la deformabilidad por la disminución de la flexibilidad de la membrana puede comprometer el efecto del eritrocito en el flujo de la microcirculación y participa en el aumento de la interacción célula-célula endotelial, con la activación de las vías inflamatorias. (4)

Tinmouth y colaboradores observaron que existe presencia de una mayor hemólisis extravascular después de la transfusión de glóbulos rojos con almacenamiento de 40 a 42 días en comparación con sangre fresca con un almacenamiento de 3-7 días que ilustra el posible efecto perjudicial en la entrega de hierro. (12)

Sin embargo aún existe controversia al respecto, Cheng y colaboradores realizaron un estudio donde no encontraron correlación entre la duración de almacenamiento de los concentrados eritrocitarios y los resultados adversos tempranos después de cirugía cardíaca. (2)

Los eritrocitos también pierden potasio y ganan sodio durante las dos o tres primeras semanas de almacenamiento. Ésta pérdida no esta relacionada con el nivel de ATP intracelular sino con la inhibición reversible de la bomba

Na⁺/K⁺ ATPasa por efecto de la baja temperatura de almacenamiento. Así mismo la senectud de los eritrocitos se adjudica en parte a modificaciones en el balance del calcio que conducen a un incremento intracelular del mismo. La elevación del calcio intracelular se acompaña de más pérdida de potasio, deshidratación, incremento de la densidad y de la viscosidad, y restricción de la deformabilidad. (3)

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN

HIPOTERMIA

La hipotermia es una complicación generada por la rápida transfusión de los concentrados eritrocitarios, ya que para su almacenamiento se requiere una temperatura que oscila entre los entre 1-6 °C, si no se realiza un correcto proceso de recalentamiento o se transfunde de manera masiva se presenta esta complicación con las consecuentes alteraciones cardiovasculares además de que la hipotermia reduce la actividad enzimática de proteínas de la coagulación del plasma.

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

La trombocitopenia es una anormalidad común en los pacientes que se transfunden masivamente y su severidad depende del número de unidades transfundidas. La causa es la dilución ya que las plaquetas se pierden durante la hemorragia y la formación del coágulo y no se aportan con la transfusión de los concentrados eritrocitarios. El efecto dilucional puede llevar a una reducción de las plaquetas menor de 50.000/ul. Por otra parte, las alteraciones plaquetarias pueden explicarse con base en la hipotermia inducida por la propia transfusión. Durante el almacenamiento, la disminución del pH y adicionalmente del calcio ionizado inhibe la función plaquetaria. Puede presentarse también como parte de la coagulación intravascular diseminada. (4)

HIPOCALCEMIA

Dado que durante el proceso de almacenamiento de sangre se utiliza citrato, éste se liga con el calcio ionizado con el fin de anticoagular los glóbulos rojos y servir como base metabólica, que consume hidrógeno y genera bicarbonato. Se considera que cada unidad de concentrado de glóbulos rojos posee entre 1.8 y 3 gr de citrato.

En una transfusión masiva se infunde una gran cantidad de citrato, el cual es metabolizado rápidamente por el hígado y excretado por el riñón. En un adulto sano esto ocurre a razón de 3 gr cada 5 minutos. No obstante en pacientes que presenten daño hepático se verá afectado éste proceso, y por tanto aumenta la tasa de citrato en el suero del paciente, provocando toxicidad, que conlleva un descenso sustancial en el calcio sérico, provocando un cuadro de hipocalcemia que, sin embargo, rara vez tiene significación clínica. (4)

Se han realizado estudios como el de Chung y colaboradores para evaluar la hipocalcemia en pacientes con alteración hepática donde se realizó la rápida transfusión de un concentrado eritrocitario tomando mediciones seriadas de calcio ionizado sin evidenciar diferencia estadísticamente significativa. (11)

La hipocalcemia presenta manifestaciones clínicas las cuales son fundamentalmente parestesias, temblores, prolongación del intervalo Q-T, arritmias ventriculares, más raramente crisis tetánicas y fibrilación ventricular en casos extremos. Estas manifestaciones pueden verse aumentadas y favorecidas tanto por la insuficiencia hepática como por la hiperpotasemia y la hipotermia. (14)

Según Ho y Leonard, mediante la realización de un estudio comprobaron que en un grupo de pacientes a los que se les realizó transfusión masiva, la triada de hipotermia, acidosis y coagulopatía, son factores determinantes en la mortalidad; pero el riesgo asociado con la hipocalcemia sigue siendo incierto, por lo tanto se piensa que es necesario hacer otros estudios para determinar si realmente la prevención de la hipocalcemia con un buen manejo, puede reducir la mortalidad de los pacientes con sangrado crítico. (15)

HIPOMAGNESEMIA

Además de la unión que presenta el citrato con el calcio, también tiene capacidad de unirse al magnesio, mismo que se utiliza como cofactor en diversos procesos metabólicos. Sin embargo esta complicación no suele ser muy significativa siendo evidente en algunas transfusiones masivas. (4)

TOXICIDAD POR EL CITRATO

En transfusiones masivas uno de los aspectos más discutidos es la toxicidad por citrato. El citrato es rápidamente metabolizado por el hígado (150 ml/70 kg/min) y generalmente no se acumula en la circulación. Sin embargo, en presencia de enfermedad hepática, transfusión masiva, o de exanguinotransfusión, la depuración de citrato disminuye, por lo tanto se acumula, y como ya se mencionó anteriormente causa una significativa hipocalcemia e hipomagnesemia. (4)

Se han realizado estudios en animales calculando la tasa de transfusión máxima que permita a un hígado normal metabolizar el exceso de citrato, evitando de este modo la hipocalcemia.

La tasa máxima de infusión de citrato debería ser de 0,02 mmol / kg por minuto ya que este representa la tasa máxima del metabolismo de citrato y la concentración de citrato en sangre total es 15 mmol / L. (8)

Por lo tanto :

Flujo máximo de infusión de citrato (mmol / kg por minuto) = (Citrato mmol por ml de sangre x ml de sangre infundido por minuto) ÷ peso (kg) ml de sangre infundida por min = (0.02 ÷ 0,015) x wt (kg) = 1.33 x peso (kg)

ALTERACIONES DEL POTASIO

Como se comento previamente en el almacenamiento de los concentrados de eritrocitos se produce aumento del potasio a razón de 4-6 meq/unidad, por la disminución progresiva del ATP intraeritrocitario. Las bajas temperaturas de almacenamiento alteran la función de las bombas iónicas en la membrana de los glóbulos rojos y provocan el movimiento de potasio hacia el espacio extracelular. Además el aumento del potasio se produce debido a la misma lisis de los eritrocitos. La hiperpotasemia suele ser pasajera, ya que es regulada cuando los eritrocitos transfundidos recomienzan el metabolismo activo con captación intracelular del potasio, además de su consecuente excreción urinaria. (4)

En el almacenamiento, el sobrenadante de los glóbulos rojos aumenta el potasio 1 mEq / día. De aproximadamente 3 mEq / L en el momento de la donación a 45 mEq /L a los 42 días de almacenamiento. Sin embargo, debido a que el volumen de la suspensión de la solución en una unidad de glóbulos rojos en solución aditiva es pequeño (150 ml) la cantidad real de potasio libre infundido con una unidad de glóbulos rojos es sólo aproximadamente el 7 mEq.

ALTERACIONES ACIDO-BASE

La reducción del metabolismo del eritrocito durante su almacenamiento produce cambios físico-químicos como la disminución del pH dada por acumulación de ácido láctico y pirúvico.

El pH de los concentrados eritrocitarios disminuye de forma progresiva hasta situarse en torno a 7.16 en el momento de su fraccionamiento, 6.9 a los 21 días y aproximadamente llega 6.73 a los 35 días de su conservación. Esto es resultado de la producción de ácido láctico por los eritrocitos, reduciendo aproximadamente el pH 0.1 unidad/semana,

En la transfusión podría esperarse en base a todo ello, la existencia de una acidosis metabólica, pero se observa con mayor frecuencia una alcalosis metabólica, debido a la rápida metabolización del citrato y lactato administrado, que generan bicarbonato.

El metabolismo de cada mmol de citrato genera 3 mEq de bicarbonato para un total de 23 meq de bicarbonato en cada unidad de sangre (8) y sólo tiene importancia clínica en pacientes con insuficiencia renal, pudiendo desencadenar cuadros severos que precisen de diálisis.

SOBRECARGA DE HIERRO

Puede ocurrir en pacientes que reciben transfusiones crónicas, como en ciertas enfermedades como las talasemias. Cada unidad de glóbulos rojos contiene aproximadamente 250 mg de hierro. En circunstancias normales, las cargas totales de hierro del cuerpo son de 2 a 4 g, la mayoría de los cuales está circulando como hemoglobina, la transfusión de 10 a 12 unidades de glóbulos rojos duplica efectivamente la carga de hierro corporal total de un adulto siendo tóxico para los tejidos. Cuando los sitios de almacenamiento reticulo-endoteliales están saturados, el hierro comienza a depositarse en órganos tales como el hígado, corazón, órganos endocrinos y

el páncreas que conduce a la fibrosis hepática, cardiomiopatía, arritmias y disfunción endocrina. (9)

ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado es la víscera más grande del organismo tiene un papel esencial en múltiples funciones fisiológicas. Presenta un peso de 1,5-2 Kg. y se encuentra dividido morfológicamente en dos lóbulos; derecho e izquierdo por el ligamento falciforme. Los hepatocitos realizan las funciones de síntesis y metabolismo del hígado mientras que las células de Kupffer tienen una función inmunológica.

El hígado es el lugar donde tienen lugar la mayor parte de los procesos de biotransformación que afectan a fármacos, hormonas, toxinas y también a los productos endógenos. El proceso fundamental de biotransformación consiste en la inactivación mediante la conversión de productos liposolubles en hidrosolubles y favorecer su eliminación, dos reacciones son las encargadas de esta transformación: las de fase I con reacciones de oxidación/reducción y catalización por el citocromo - P450 y las de fase II con reacciones de conjugación que dan productos más hidrosolubles e inactivos. (10)

El citrato es el anticoagulante comúnmente utilizado en los concentrados eritrocitarios y es metabolizado en el hígado. Normalmente en sujetos sanos se metaboliza aproximadamente en 10 minutos y en sujetos con disfunción hepática dado la quelación del calcio ocasionada por el citrato puede presentarse hipocalcemia con las consiguientes alteraciones cardiovasculares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La transfusión de concentrados eritrocitarios es una medida terapéutica común en pacientes con hepatopatía crónica.

Sin embargo en pacientes con daño estructural hepático puede ser causante de hipocalcemia secundaria al efecto del citrato por la incapacidad para metabolizar éste, misma que será mayor según la severidad del daño.

El tratamiento oportuno de ésta alteración metabólica es primordial pues permite la reducción de complicaciones cardiovasculares y con esto de la mortalidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿La transfusión de concentrados eritrocitarios ocasiona alteración en los niveles de calcio sérico en pacientes hepatópatas?

JUSTIFICACIÓN

Durante el proceso de extracción y almacenamiento de concentrados eritrocitarios se utiliza citrato para la anticoagulación de los mismos.

Una disminución en la concentración de calcio libre en plasma es la principal complicación asociada a la infusión de citrato.

Sin embargo rara vez resulta significativa de no ser una transfusión masiva ya que éste se metaboliza rápidamente en hígado.

Proceso que se encuentra alterado en pacientes con lesión hepática y daño estructural.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

La transfusión de concentrados eritrocitarios no ocasiona alteración de los niveles de calcio sérico

HIPOTESIS ALTERNA

La transfusión de concentrados eritrocitarios ocasiona alteración de los niveles de calcio sérico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la transfusión de concentrados eritrocitarios sobre cifras séricas de calcio en pacientes hepatópatas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar el nivel de calcio sérico pretransfusional.
- Determinar el nivel de calcio sérico postransfusional.
- Comparar ambos niveles de calcio sérico

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar el efecto de la transfusión de concentrados eritrocitarios sobre cifras séricas de calcio en función del grado de severidad del daño hepático.
- Comparar el efecto de la transfusión de concentrados eritrocitarios sobre cifras séricas de calcio en función del tiempo de almacenamiento del paquete globular.
- Evaluar el efecto de la transfusión de concentrados eritrocitarios sobre cifras séricas de potasio en pacientes hepatopátas.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó en pacientes con insuficiencia hepática, y diagnóstico de sangrado de tubo digestivo activo, inactivo o síndrome anémico; que fuesen sometidos a transfusión de concentrados eritrocitarios como parte de su tratamiento, realizando medición de electrolitos séricos (calcio, potasio) antes y después del evento tomando en cuenta el tiempo de almacenamiento del paquete globular transfundido.

El estudio se llevó a cabo del mes de Julio de 2014 al mes de Febrero del 2015, se realizó en el Hospital General de Xoco de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cuasiexperimental

-Antes y después

Longitudinal, prospectivo.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con edad comprendida entre los 18-85 años.
- Sangrado de Tubo Digestivo Alto
- Anemia Moderada y Severa
- Pacientes con antecedente de transfusión de CE
- Insuficiencia Hepática CHILD B y CHILD C

Criterios de Exclusión

- Pacientes que reciben aporte de calcio exógeno
- Pacientes con ERC
- Pacientes con hiperparatiroidismo
- Pacientes con alteraciones en el metabolismo del calcio

Criterios de Eliminación

Pacientes que no desearán continuar con el estudio.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	TIPO DE ESCALA
Sexo	Hombre/Mujer	Cualitativa	Nominal
Edad	Comprendida entre los 18-85 años	Cuantitativa	Discreta
Clasificación CHILD-PUGH	Clasificación pronostica de severidad	Cualitativa	Ordinal
Calcio corregido por albúmina pretransfusional	Se realiza medición de niveles séricos previos y posteriores al evento de transfusión.	Cuantitativa	Continua
Calcio corregido por albúmina postransfusional	Se realiza medición de niveles séricos previos y posteriores al evento de transfusión.	Cuantitativa	Continua
Porcentaje de reducción de calcio	Medición Porcentual de reducción.	Cuantitativa	Continua
Potasio pretransfusional	Se realiza medición de niveles séricos previos y posteriores al evento de transfusión.	Cuantitativa	Continua
Potasio postransfusional	Se realiza medición de niveles séricos previos y posteriores al evento de transfusión.	Cuantitativa	Continua
Porcentaje de cambio de potasio	Medición porcentual del cambio antes y después de transfusión	Cuantitativa	Continua
Tiempo de almacenamiento	Contabiliza numero de días de almacenamiento del CE.	Cuantitativa	Discreta

TIPO DE MUESTREO

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico del tipo discrecional.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión para la descripción de las características demográficas de base y las variables en estudio. Se realizó la prueba de Kolmogorov- Smirnov para evaluar distribución normal de las variables y en dado caso se utilizó la prueba T de Student para valorar la diferencia de las medias y U de Mann - Whitney en caso presentar heterogeneidad de los datos.

Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del programa Graph- Pad. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño muestral para este estudio fue calculado con base para obtener una $p < 0.05$ con un intervalo de confianza de 95%. Debido a que no se cuentan con estudios previos en la población mexicana y no se conoce el tamaño de la población se realizó el cálculo con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 PQ}{d^2}$$

donde:

z: 1.96

P: 0.5

Q: 0.5

d: 0.16

$$n = (3.84) (0.5) (0.5)$$

$$0.025$$

$$n = (3.84) (0.25)$$

$$0.025$$

$$n = 0.96 / 0.025$$

$$n = 38 \text{ pacientes}$$

RESULTADOS

Se estudió un total de 40 sujetos que cumplieron los criterios de selección, de los cuales se incluyó a 33 hombres (82.5%) y 7 mujeres (17.9%), con promedio de edad 51.1 ± 12 años. Hasta 34 pacientes se diagnosticaron con hemorragia de tubo digestivo (85%). Las características clínico-demográficas se muestran en el cuadro 1 y su distribución en la Figura 1. Respecto a la severidad de la insuficiencia hepática, se encontró 23 pacientes con clasificación Child-Pugh- Turcotte B (57.5%) y 17 pacientes con clasificación C (43.6%) como se muestra en la Figura 2.

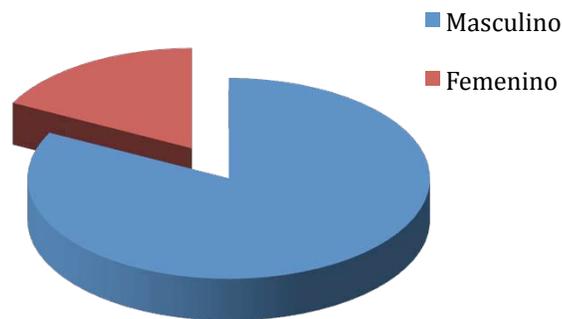


Figura 1. Insuficiencia Hepática por Sexo. La gráfica de rebanada de pastel muestra la distribución de casos de hombres y mujeres con insuficiencia hepática.

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

VARIABLE	DETERMINACIÓN
EDAD (AÑOS)	51.1 ± 12.0
SEXO (n [%])	
FEMENINO	7 [17.9]
MASCULINO	33 [82.5]
DIAGNOSTICO	
ANEMIA (n [%])	
MODERADA	5 [83.3]
SEVERA	1 [16.7]
SANGRADO TUBO DIGESTIVO (n [%])	
GASTROPATÍA EROSIVA	15 [44.1]
VARICES PEQUEÑAS	6 [18.2]
VARICES MEDIANAS	10 [36.3]
VARICES GRANDES	3 [9.1]
CHILD-PUGH (n [%])	
B	23 [57.5]
C	17 [43.6]
CALCIO SÉRICO (mg/dl)	
PRETRANSFUSIONAL	8.96 ± 0.63
POSTTRANSFUSIONAL	8.77 ± 0.81
POTASIO SÉRICO (mmol/l)	
PRETRANSFUSIONAL	3.90 ± 0.99
POSTTRANSFUSIONAL	3.68 ± 0.80
ALBUMINA (g/dl)	2.24 ± 0.61
TIEMPO DE ALMACENAMIENTO (Días)	18.41 ± 9.30

Resultados expresados media ± D.E. en variables cuantitativas, así como el número de sujetos con su porcentaje correspondiente para variables cualitativas

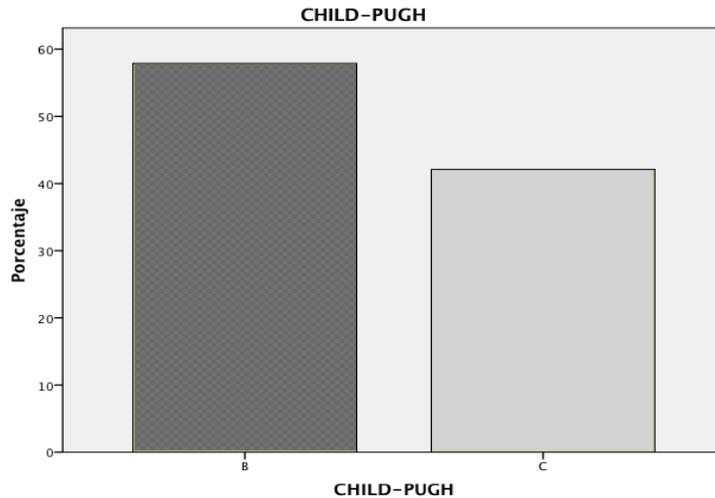


Figura 2. Insuficiencia Hepática por Severidad. En la gráfica de barras se muestra el porcentaje de pacientes con insuficiencia hepática con calificación Child-Pugh B y C.

Inicialmente se determinó el calcio sérico (corregido por albúmina) pre-transfusional ([Ca]-pre) y post-transfusional ([Ca]-post). Se encontró una media de [Ca]-pre= 8.96 ± 0.63 mg/dl y [Ca]-post= 8.77 ± 0.81 mg/dL. De acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S), se observó una distribución normal, por lo que se aplicó prueba de T-student. No se observó diferencia significativa entre el [Ca]-pre y [Ca]-post ($p=0.13$), Figura 3.

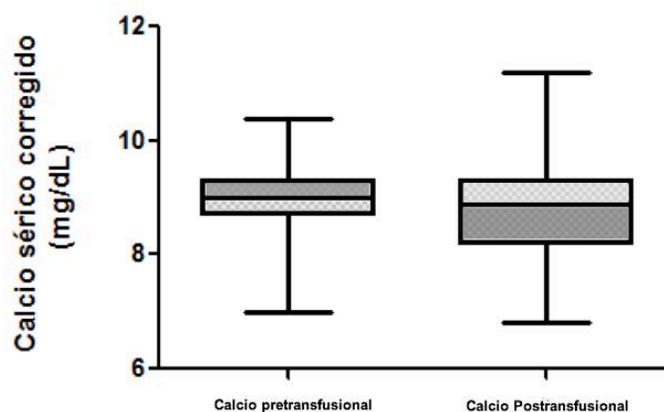


Figura 3. Variación del Calcio post-transfusión. La gráfica de cajas y bigotes muestra el promedio de niveles de Calcio sérico corregido por albúmina durante los periodos pre-transfusional y postransfusional.

Para estudiar las siguientes variables, se dividió a los pacientes según el grado de severidad de la insuficiencia hepática. Los pacientes con clasificación B mostraron niveles de [Ca]-pre=9.02 ± 0.47 mg/dl y [Ca]-post=8.68±0.75 mg/dL, con una reducción post-transfusional de calcio que fue estadísticamente significativa (t-student; p= 0.04); mientras que el grupo con clasificación C mostró [Ca]-pre=8.88±0.80 mg/dl y [Ca]-post=8.90±0.90 mg/dL, sin diferencia significativa (p=0.40) como se muestra en la figura 4.

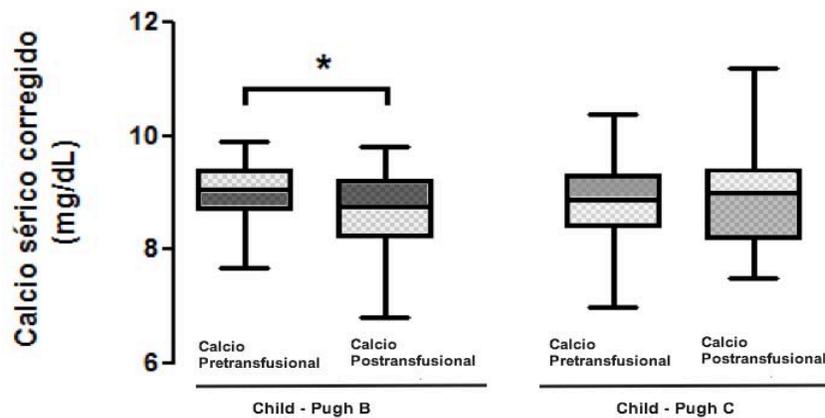


Figura 4. Variación del Calcio post-transfusión y severidad del daño hepático. La gráfica de cajas y bigotes muestra el promedio de los niveles de calcio sérico corregido por albumina, durante los periodos pre-transfusional y postransfusional, y subagrupados de acuerdo al grado de severidad de insuficiencia hepática. (*) = p=0.04

Respecto al tiempo de almacenamiento de los paquetes globulares, se formaron dos grupos; paquetes transfundidos con un tiempo de almacenamiento de menos y más de 21 días. Y se comparó el porcentaje de reducción de [Ca]-post. El porcentaje de reducción fue de 3.02±2.49% vs 5.02±3.53%, en el grupo transfundido con paquetes de menos de 21 y más de 21 días, respectivamente. De acuerdo a la prueba de K-S, se comparó mediante análisis de U Mann-Whitney, mostrando una diferencia estadísticamente significativa (p= 0.03), como se muestra en la Figura 5.

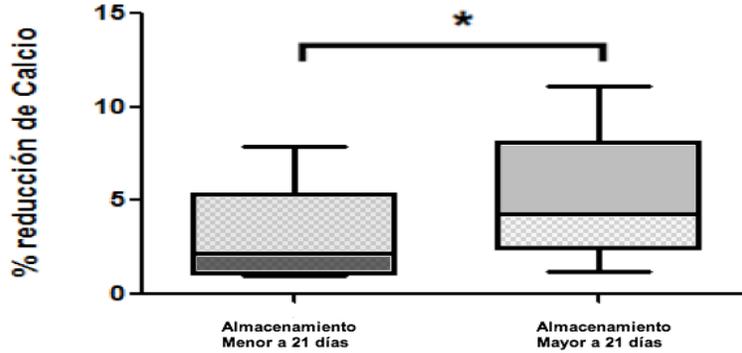


Figura 5. Porcentaje de reducción de Calcio post-transfusional según el tiempo de almacenamiento. La gráfica de cajas y bigotes muestra el porcentaje de reducción de los niveles de calcio sérico corregido por albumina, durante los periodos pre-transfusional y postransfusional, y subagrupados según el tiempo de almacenamiento. (*) = $p=0.03$

Los niveles de potasio sérico no mostraron diferencia significativa tanto en análisis de antes y después de la transfusión ($[K]-pre=3.90\pm 0.99$ mg/dl vs $[K]-post=3.68\pm 0.81$; mg/dL; $p = 0.14$), como en análisis estratificado por tiempo de almacenamiento del hemoderivado (porcentaje de diferencia $7.2\pm 19.19\%$ vs $6.4\pm 18.12\%$, con paquetes con almacenamiento menor a 21 días y mayor a 21 días, respectivamente; $p= 0.45$) como se muestra en la Figura 6.

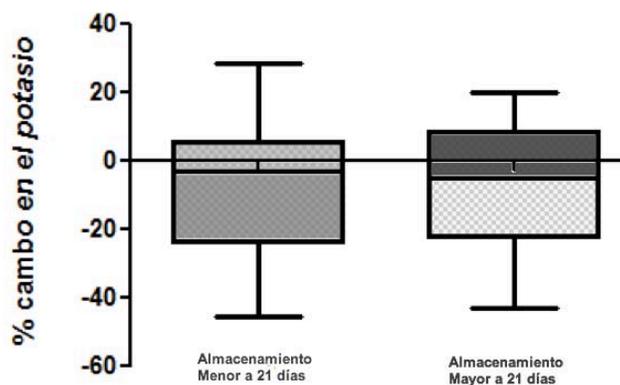


Figura 6. Porcentaje de cambio en los niveles séricos de potasio según el tiempo de almacenamiento. La gráfica de cajas y bigotes muestra el porcentaje de cambio en los niveles séricos de potasio según el tiempo de almacenamiento.

DISCUSION.

Evidencia de la literatura describe que el desarrollo de hipocalcemia secundario a la transfusión de concentrados eritocitarios puede variar de forma significativa en población con daño hepático. Esto se debe a que durante el proceso de elaboración y almacenamiento de los paquetes globulares se utilizan agentes como el citrato, que normalmente se metaboliza en el hígado, por lo que en la presencia de daño hepático podría acumularse citrato e incrementar su toxicidad¹³.

Según Ho y Leonard, en un estudio de pacientes que recibieron transfusión masiva, se observó que la triada de hipotermia, acidosis y coagulopatía, son factores determinantes en la mortalidad; pero el riesgo asociado con la hipocalcemia sigue siendo incierto¹⁵.

En nuestro estudio se evaluó a pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática, y se trabajó la hipótesis de que la transfusión de concentrados eritocitarios es capaz de inducir disminución significativa de los niveles de calcio sérico. No encontramos diferencia significativa en las cifras de calcio sérico posterior a la transfusión. Consistentemente, el estudio de Chung y colaboradores¹¹ muestra resultados similares. Sin embargo, es posible que el efecto esté subestimado, ya que la evaluación se realizó en base a la hemotransfusión de un solo concentrado eritocitario. Esto indica que se deben realizar más estudios al respecto, ya que en la realidad, esta población presenta grados de pérdidas sanguíneas que requieren hemotransfusiones masivas.

De acuerdo a la evaluación de la severidad, determinada mediante la clasificación de Child-Pugh-Turcotte, se encontró que la subpoblación de pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh-Turcotte grado B, presentaron una reducción significativa de los niveles de calcio en el periodo post-transfusional, que tuvo diferencia con la reducción no significativa de los niveles de calcio de la subpoblación con Child-Pugh-Turcotte grado C. Esto sugiere que factores como las características histopatológicas, la albúmina y otros determinantes del metabolismo del calcio, que co-varían con el grado de insuficiencia hepática, podrían jugar un papel importante en las diferencias de calcio y otros electrolitos en esta población.

Por lo que se deberán diseñar más estudios con análisis de causalidad para probar estas hipótesis.

De forma interesante, se encontró que el tiempo de almacenamiento de los paquetes globulares transfundidos se relaciona significativamente con la hipocalcemia. Dicho efecto podría asociarse a los cambios bioquímicos y niveles de oxigenación tisular asociados a un almacenamiento prolongado.

En cuanto al potasio en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa, en los niveles del mismo posterior a la transfusión, así mismo se realizó una correlación con respecto al tiempo de almacenamiento ya que la literatura refiere que el almacenamiento prolongado de los concentrados eritrocitarios ocasionaría un incremento en los niveles de potasio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa por lo que deberán realizarse más estudios con una muestra mayor para evitar sesgos; ya que la hipercalemia asociada a la transfusión, tiene relevancia en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio indican que la hemotransfusión de un concentrado eritrocitario no ocasiona cambios significativos en el calcio ni potasio séricos en pacientes con daño hepático crónico. Sin embargo, la subpoblación de pacientes hepatópatas con calificación Child-Pugh-Turcotte B sí mostraron cambios estadísticamente significativos en comparación con la subpoblación con Child-Pugh-Turcotte C. Adicionalmente, el tiempo prolongado de almacenamiento de hemoderivados se relacionó significativamente con la reducción del calcio postransfusional. Se requiere más estudios diseñados para caracterizar estos resultados a profundidad.

REFERENCIAS

1. Aubron C, Nichol A, Cooper DJ, Bellomo R. Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2013; Jan 15;3(1):2
2. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, et al. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008 Aug;86(2):554-9.
3. Peñuélá O, Urbina A, Palomino F. Alteraciones bioquímicas de los eritrocitos almacenados en condiciones estándar de banco de sangre 2002. *Rev Fac Med UN Col* ; 50 (3) : 147-153
4. Maldonado M, Piña L , Vásquez M y col. Complicaciones asociadas a la transfusión masiva. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2013;29(3):246-258
5. Goodnough L, Brecher M, Kanter M et al, Blood transfusion, medical progress. *N Engl J Med* 1999; 340:438-447
6. McClelland D, Pirie E, Manual de uso óptimo de componentes sanguíneos por un uso seguro, eficiente y clínicamente eficaz de la sangre en Europa, Informes. *Rev. Española*, 2011;45-73
7. NOM-253-SSA1-2012. Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. *Diario oficial de la Federación* 2012
8. Hess J, Silvergleid A, Tirnauer J. Massive Blood Transfusion, *Uptodate* 2013. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=22
9. Silvergleid A, Kleinman S, Tirnauer J. Transfusion reactions caused by physical and chemical agents, *Uptodate* 2013. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=22
10. Lopez M. Manejo perioperatorio del paciente con disfunción hepática. *Rev Electron Biomed* 2003;1 (2): 88-94.
11. Chung HS, Cho SJ, Park CS. Effects of Liver Function on Ionized Hypocalcaemia following Rapid Blood Transfusion. *J Int Med Res*. 2012;40(2):572-82.
12. Tinmouth A1, Fergusson D, Yee IC et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006, 46(11):2014–2027
13. Zimrin A, Hess JR, Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells *Vox Sang*. 2009; 96(2) :93-103.
14. Ackley R, Massive transfusion. When good patients go bad. *Advance for medical laboratory professionals*, 2008
15. Ho K, Leonard AD, Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39(1):46-54.

16. Veale M, Healey G, Sparrow RL. Effect of additive solutions on red blood cell membrane properties of stored RBCs prepared from whole blood held for 24 hours at room temperature. *Transfusion* 2011; Jan (51) Suppl 1:25S-33S
17. Garcia B, González F , Moreno-Otero R. Cirrosis Hepática, *Medicine*, 2012;11(11):625-33
18. Garcia-Tsao G, Current Management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis, *Gastroenterology*, 2001;120:726–748
19. Tsochatzis E, Bosch J, Burroughs A. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2014; 17 (383)
20. D'Amico G , Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A sistematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006; 44(1):217-31
21. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND et al. Prevention and Management of gastroesophageal varices and varicela hemorrhage in cirrhosis, *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
22. Ronald B, The complications of blood transfusión, *Blood Transfusion*, Section III, 2013, (131); 133-210
23. Juan D, Hypocalcemia: Differential diagnosis and mechanism. *Arch Intern Med*. 1979. 139(10) :1116-71
24. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC et al. *Diseases of The Liver*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002: 429-86.
25. De Franchis R, Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hipertensión, *Journal of Hepatology* 2010 ; (53) 762–768
26. Bernal V, Cirrosis hepática, *Asociación Española de Gastroenterología* 2010; Seccion 6. Capitulo 60.868-92
27. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Mortalidad. Principales causas de defunción. 2012.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2012	2013	2014	2015
Preparación de protocolo	Marzo 2012	Marzo 2014		
Someter el protocolo a comité de investigación			Abril Mayo	
Reclutamiento de pacientes, medición de variables y recolección de muestras			Mayo - Diciembre 2014	
Análisis de resultados y publicación de tesis y preparación de manuscrito				Enero - Abril 2015

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

ID PACIENTE :

EXPEDIENTE:

EDAD:

SEXO:

CHILD-PUGH:

DIAGNOSTICO:

ENDOSCOPIA:

No Paquete Globular :

Fecha Transfusión CE:

Fecha Extracción CE:

Tiempo de Almacenamiento:

	Calcio	Calcio Corregido	Potasio	Hemoglobina	Albúmina
Pretransfusional					
Postransfusional					