



# Terapia transfusional y sus efectos en el calcio sérico en hepatópatas

## RESUMEN

**Antecedentes:** en el proceso de elaboración y almacenamiento de los concentrados eritrocitarios se utilizan sustancias anticoagulantes y aditivas con propiedades quelantes de calcio para prolongar su vida útil.

**Objetivo:** evaluar el efecto de la transfusión de concentrados eritrocitarios en las cifras de calcio sérico en pacientes con enfermedad hepática crónica.

**Material y método:** estudio longitudinal, prospectivo, cuasi experimental en el que se incluyeron pacientes con enfermedad hepática crónica y síndrome anémico, del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco de julio de 2014 a febrero de 2015. Se comparó el calcio sérico antes y después de hemotransfundir un concentrado eritrocitario mediante diferencias de promedios.

**Resultados:** se incluyeron 33 hombres y 7 mujeres, edad  $51.1 \pm 12$  años. La distribución por Child-Pugh-Turcotte fue grado B ( $n=23$ ) y grado C ( $n=17$ ). La media de calcio sérico pretransfusional fue de  $8.96 \pm 0.63$  mg/dL y postransfusional  $8.77 \pm 0.81$  ( $p = 0.13$ ). El análisis explorador estratificado mostró una diferencia significativa en las concentraciones de calcio pretransfusional y postransfusional ( $9.02 \pm 0.47$  vs  $8.68 \pm 0.75$  mg/dL;  $p = 0.04$ ) específicamente en pacientes con Child-Pugh-Turcotte B. Asimismo, mostró reducción mayor de calcio postransfusional asociada con el uso de hemoderivados con más de 21 días de almacenamiento (porcentaje de reducción de calcio postransfusional 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 del calcio, específicamente en pacientes con enfermedad hepática crónica Child-Pugh-Turcotte B, además de que el tiempo de almacenamiento del hemoderivado tiene efecto significativo en la reducción de las concentraciones de calcio.

**Palabras clave:** hipocalcemia, transfusión, hepatopáginas, hipocalcemia postransfusional.

Evangelina Muñoz-Hernández<sup>1</sup>

Fidel Cerda-Téllez<sup>3</sup>

Dalila Huerta-Vargas<sup>2</sup>

Azucena Ramírez-Palma<sup>1</sup>

Juan Antonio Suárez-Cuenca<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

<sup>3</sup> Médico adscrito, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

# Transfusional therapy and its effects on serum calcium in patients with liver diseases

## 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.

Received: 27 de abril 2015

Accepted: 9 de julio 2015

## Correspondencia

Dra. Evangelina Muñoz Hernández  
Belgas 46  
01130 México, DF  
dra.munozh@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Muñoz-Hernández E, Cerda-Téllez F, Huerta-Vargas D, Ramírez-Palma A, Suárez-Cuenca JA. Terapia transfusional y sus efectos en el calcio sérico en hepatopáginas. Med Int Méx 2015;31:516-522.



**Objective:** 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:** A cross-sectional, prospective, quasiexperimental study was done with patients with CLD and anemic syndrome hospitalized in the Internal Medicine Department, Xoco General Hospital, Mexico City, 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 and 7 females,  $51.1 \pm 12$  years old were included. The score Child-Pugh-Turcotte was B ( $n=23$ ) and C ( $n=17$ ). The mean serum calcium levels pre-transfusion was  $8.96 \pm 0.63$  mg/dL, and post-transfusion was  $8.77 \pm 0.81$  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 ( $9.02 \pm 0.47$  vs  $8.68 \pm 0.75$  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 [ $5.02\% \pm 3.53$ ] and  $<21$  days [ $3.02\% \pm 2.49$ ,  $p=0.03$ ]).

**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, transfusion, liver disease, hypocalcemia postransfusional.

## ANTECEDENTES

La insuficiencia hepática es una enfermedad común en nuestro medio, ocupa el quinto lugar en mortalidad en México. La causa principal es el consumo de alcohol, seguido por la infección por virus de hepatitis, principalmente en individuos que recibieron hemotransfusión antes de 1980. La insuficiencia hepática se acompaña de alteraciones vasculares y circulatorias que modifican las funciones de síntesis y procesos de biotransformación de sustancias, como el citrato, así como hormonas y toxinas.

La historia natural de la enfermedad hepática incluye cambios en el parénquima, en la circula-

ción hepato-esplénica y la aparición subsecuente de hipertensión portal. Por este motivo, los pacientes hepatopatas frecuentemente tienen hemorragia digestiva intermitente, asociada con várices esofágicas y anemia, que requieren la transfusión continua de productos sanguíneos.

Algunos de los inconvenientes de la transfusión de concentrados eritrocitarios se asocian con la administración de anticoagulantes en las bolsas de almacenamiento, así como la liberación de metabolitos en los hemoderivados almacenados por tiempos prolongados.<sup>1</sup>

En 1943, el ácido cítrico-dextrosa fue el primer agente anticoagulante utilizado para preservar

hemoderivados, posteriormente reemplazado por el citrato-fosfato-dextrosa<sup>3</sup> y en la actualidad se utiliza una solución que contiene citrato, fosfato, dextrosa y adenina. El citrato tiene afinidad por el calcio ionizado, mientras que cada concentrado eritrocitario tiene 1.8 y 3 g de citrato, por lo que en una transfusión masiva se puede infundir una gran cantidad de citrato capaz de disminuir las concentraciones de calcio y en algunos casos puede inducir hipocalcemia, aunque rara vez tiene un efecto clínico significativo.<sup>4</sup>

Los efectos en el calcio son mayores en pacientes hepatópatas, porque el citrato se metaboliza en el hígado. Chung y colaboradores evaluaron el grado de reducción del calcio ionizado en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron transfusión de concentrados eritrocitarios. En determinaciones seriadas cronológicas no encontraron diferencia significativa;<sup>11</sup> sin embargo, no se consideraron otras condiciones de efecto potencial, como el grado de insuficiencia hepática, el tiempo de almacenamiento del hemoderivado y otros metabolitos acumulados.

Este estudio se diseñó para explorar de una manera más sistemática y detallada el efecto de la transfusión de un concentrado eritrocitario en las concentraciones séricas de calcio en pacientes hepatópatas en población mexicana.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, prospectivo, cuasi experimental de tipo antes y después, efectuado en pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco, entre julio de 2014 y febrero de 2015. La muestra incluyó pacientes con los límites de edad de 18 y 85 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica clasificada según la escala de Child-Pugh-Turcotte, con síndrome anémico, que requirieron transfusión de concentrados eritrocitarios como parte de su tratamiento. Se

excluyeron los pacientes con aporte de calcio exógeno, enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo y alteraciones en el metabolismo del calcio. Se determinaron las concentraciones de electrólitos séricos (calcio, calcio corregido por albúmina y potasio) antes y después de la hemotransfusión y se registró la información del tiempo de almacenamiento del paquete globular transfundido. El protocolo cumplió con la Declaración de Helsinki y, en apego a las normas oficiales vigentes aplicables, así como con la aprobación del Comité de Ética e Investigación institucional. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de las características clínico-demográficas. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables de acuerdo con su normalidad. La diferencia de promedios se analizó mediante prueba t de Student o U de Mann-Whitney, de manera apropiada para cada caso. Se utilizó el programa Graph-Pad-prisma v5. Se consideró diferencia estadísticamente significativa un valor  $p<0.05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 40 sujetos que cumplieron los criterios de selección, de los que 33 eran hombres, con promedio de edad  $51.1\pm12$  años. En 34 pacientes se diagnosticó hemorragia de tubo digestivo. Las características clínico-demográficas se muestran en el Cuadro 1. Respecto a la severidad de la insuficiencia hepática, se encontraron 23 pacientes con clasificación Child-Pugh-Turcotte B y 17 pacientes con clasificación C.

Inicialmente se determinó el calcio sérico (corregido por albúmina) pretransfusional ( $[Ca]$ -pre) y postransfusional ( $[Ca]$ -post). Se encontró una media de  $[Ca]$ -pre de  $8.96\pm0.63$  mg/dL y  $[Ca]$ -post de  $8.77\pm0.81$  mg/dL. De acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S), se observó una distribución normal, por lo que se aplicó prueba t

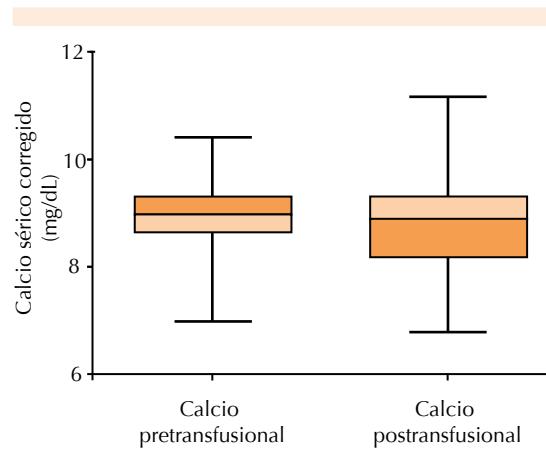
**Cuadro 1.** Características clínico-demográficas

Variable	Determinación
Edad (años)	51.1 ± 12.0
Sexo, n (%)	
Femenino	7 (17.9)
Masculino	33 (82.5)
<b>Diagnóstico</b>	
Anemia, n (%)	
Moderada	5 (83.3)
Severa	1 (16.7)
<b>Sangrado del tubo digestivo, n (%)</b>	
Gastropatía erosiva	15 (44.1)
Várices pequeñas	6 (18.2)
Várices medianas	10 (36.3)
Várices grandes	3 (9.1)
<b>Child-Pugh, n (%)</b>	
B	23 (57.5)
C	17 (43.6)
<b>Calcio sérico (mg/dL)</b>	
Pretransfusional	8.96 ± 0.63
Postransfusional	8.77 ± 0.81
<b>Potasio sérico (mmol/L)</b>	
Pretransfusional	3.90 ± 0.99
Postransfusional	3.68 ± 0.80
<b>Albúmina (g/dL)</b>	2.24 ± 0.61
<b>Tiempo de almacenamiento (días)</b>	18.41 ± 9.30

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

de Student. No se observó diferencia significativa entre el [Ca]-pre y [Ca]-post ( $p=0.13$ ). Figura 1.

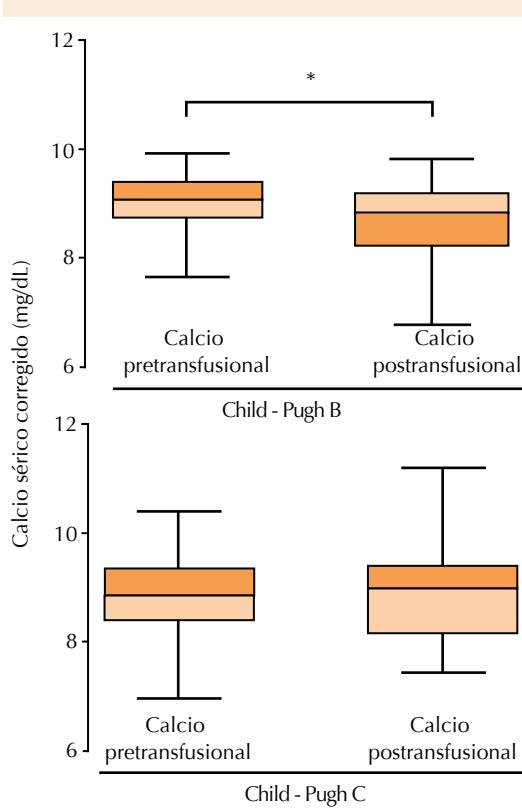
Para estudiar las siguientes variables, se dividió a los pacientes según el grado de severidad de la insuficiencia hepática. Los pacientes con clasificación B mostraron concentraciones de [Ca]-pre=9.02±0.47 mg/dL y [Ca]-post=8.680.75 mg/dL, con reducción postransfusional de calcio estadísticamente significativa ( $t$  de Student;  $p=0.04$ ); mientras que el grupo con clasificación C mostró [Ca]-pre=8.88±0.80 mg/dL y [Ca]-post=8.900.90 mg/dL, sin diferencia significativa ( $p=0.40$ ). Figura 2.



**Figura 1.** Variación del calcio postransfusión. La gráfica de cajas y bigotes muestra el promedio de concentraciones de calcio sérico corregido por albúmina durante los períodos pre y postransfusional.

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. Se comparó el porcentaje de reducción de [Ca]-post. El porcentaje de reducción fue de  $3.02\pm2.49\%$  vs  $5.02\pm3.53\%$ , en el grupo transfundido con paquetes de menos de 21 y más de 21 días, respectivamente. De acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se comparó mediante análisis de U de Mann-Whitney, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ). Figura 3.

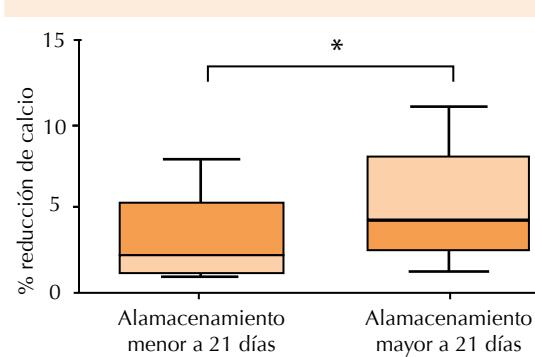
Las concentraciones de potasio sérico no mostraron diferencia significativa en análisis de antes y después de la transfusión ([K]-pre=3.90±0.99 mg/dL vs [K]-post=3.68±0.81 mg/dL;  $p = 0.14$ ), como en análisis estratificado por tiempo de almacenamiento del hemoderivado (porcentaje de diferencia  $7.2\pm19.19\%$  vs  $6.4\pm18.12\%$ , con paquetes con almacenamiento menor a 21 días y mayor a 21 días, respectivamente;  $p= 0.45$ ). Figura 4



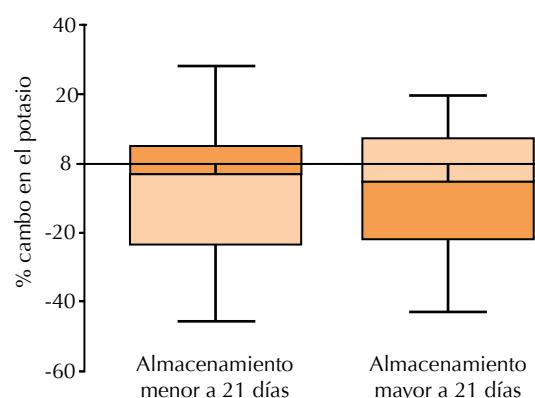
**Figura 2.** Variación del calcio postransfusión y severidad del daño hepático. La gráfica de cajas y bigotes muestra el promedio de las concentraciones de calcio sérico corregido por albúmina durante los períodos pretransfusional y postransfusional, y subagrupados de acuerdo con el grado de severidad de insuficiencia hepática. (\*) p=0.04.

## DISCUSIÓN

La bibliografía describe que la hipocalcemia secundaria a la transfusión de concentrados eritocitarios puede variar de manera 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 un paciente con daño hepático podría acumularse citrato e incrementar su toxicidad.<sup>13</sup>



**Figura 3.** Porcentaje de reducción del calcio posttransfusional según el tiempo de almacenamiento. La gráfica de cajas y bigotes muestra el porcentaje de reducción de las concentraciones de calcio sérico corregido por albúmina, durante los períodos pretransfusional y postransfusional, y subagrupados según el tiempo de almacenamiento. (\*) p=0.03.



**Figura 4.** Porcentaje de cambio en las concentraciones séricas de potasio según el tiempo de almacenamiento. La gráfica de cajas y bigotes muestra el porcentaje de cambio en las concentraciones séricas de potasio según el tiempo de almacenamiento.

Según Ho y Leonard, en un estudio de pacientes que recibieron transfusión masiva, se observó que la tríada de hipotermia, acidosis y coagulopatía son factores determinantes en



la mortalidad, pero el riesgo asociado con la hipocalcemia sigue siendo incierto.<sup>15</sup>

En nuestro estudio se evaluó a pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática y se trabajó la hipótesis de que la transfusión de concentrados eritrocitarios es capaz de inducir disminución significativa de las concentraciones de calcio sérico. No encontramos diferencia significativa en las cifras de calcio sérico posterior a la transfusión. De manera consistente, el estudio de Chung y colaboradores<sup>11</sup> muestra resultados similares. Sin embargo, es posible que el efecto esté subestimado, porque la evaluación se realizó con base en la hemotransfusión de un solo concentrado eritrocitario. Esto indica que se deben realizar más estudios, porque en la realidad esta población tiene grados de pérdidas sanguíneas que requieren hemotransfusiones masivas.

De acuerdo con 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 tuvo una reducción significativa de las concentraciones de calcio en el periodo postransfusional, con diferencia con la reducción no significativa de las concentraciones 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 covarían con el grado de insuficiencia hepática, podrían jugar un papel importante en las diferencias de calcio y otros electrolitos en esta población, por esto deberán diseñarse más estudios con análisis de causalidad para probar estas hipótesis.

El tiempo de almacenamiento de los paquetes globulares transfundidos se relaciona significativamente con la hipocalcemia. Este efecto podría asociarse con los cambios bioquímicos y

niveles de oxigenación tisular relacionados con un almacenamiento prolongado.

En cuanto al potasio, en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en sus concentraciones posterior a la transfusión; asimismo, se realizó una correlación con respecto al tiempo de almacenamiento porque la bibliografía refiere que el almacenamiento prolongado de los concentrados eritrocitarios incrementa las concentraciones de potasio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, por lo que deberán realizarse más estudios con una muestra mayor para evitar sesgos porque la hipercalemia asociada con 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 hepatopatas con calificación Child-Pugh-Turcotte B sí mostró cambios estadísticamente significativos en comparación con la subpoblación con Child-Pugh-Turcotte C. Además, el tiempo prolongado de almacenamiento de hemoderivados se relacionó significativamente con la reducción del calcio postransfusional. Se requieren 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;3:2.
2. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, et al. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2008;86:554-559.
3. Peñuela O, Urbina A, Palomino F. Alteraciones bioquímicas de los eritrocitos almacenados en condiciones estándar de banco de sangre. Rev Fac Med UN Col 2002;50:147-153.

4. Maldonado M, Piña L, Vásquez M y col. Complicaciones asociadas a la transfusión masiva. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2013;29:246-258.
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, Up-to-date 2013. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo\\_gbc.php?bib\\_vv=22](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 chemicals agents, Up-to-date 2013. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo\\_gbc.php?bib\\_vv=22](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;1:88-94.
11. Chung HS, Cho SJ, Park CS. Effects of liver function on ionized hypocalcaemia following rapid blood transfusion. *J Int Med Res* 2012;40:572-582.
12. Timmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006;46:2014-2027.
13. Zimrin A, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang* 2009;96:93-103.
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;39:46-54.
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; Suppl 1:25S-33S.
17. Garcia B, González F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. *Medicine* 2012;11:625-633.
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. *Lancet* 2014;17.
20. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
21. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
22. Socott RB. The complications of blood transfusion. *Blood Transfusion (Section III)* 2013;133-210.
23. Juan D. Hypocalcemia: Differential diagnosis and mechanism. *Arch Intern Med* 1979;139:1116-1171.
24. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, et al. Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 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 hypertension. *J Hepatology* 2010;53:762-768.
26. Bernal V. Cirrosis hepática. Asociación Española de Gastroenterología 2010;Sección 6, capítulo 60:868-892.
27. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Mortalidad. Principales causas de defunción. 2012.