

Artículo original

Hiperparatiroidismo secundario inducido por plaquetoféresis como resultado de la quelación de los cationes divalentes por el citrato

Sergio Arturo Sánchez Guerrero,* Nidia Paulina Zapata Canto,* Maricruz Tolentino Dolores,** Arlette Barbosa Ibarra,* Myrna Candelaria Hernández,* Juan Rafael Labardini Méndez,* Lizbeth Zamora Sánchez,* Alma Delia Alonso López,* Eloísa Rivas Pichón,* Leticia Buendía Gómez,* Delfina Damián Yáñez,* Claudia Ángel Ortiz,* Reyna Sámano Sámano,** Rosa María Morales,** Lourdes Schnaas**

Resumen

Antecedentes: El procedimiento de aféresis permite colectar componentes específicos con alta calidad pero provoca cambios en las concentraciones séricas de calcio y magnesio debidas a la infusión de citrato. **Objetivo:** Comparar los niveles séricos de calcio (Ca), magnesio (Mg), zinc (Zn), cobre (Cu) y hormona paratiroidoidea (HPT) pre y postplaquetaféresis. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo en 105 donadores. Fueron medidos los niveles séricos tanto basales como post-procedimiento de HPT, Ca, Mg, Zn, y Cu por medio de potenciometría de iones selectivos, punto final, absorción atómica y quimioluminiscencia de fase sólida en dos sitios. En los casos de reacciones adversas, se tomó una muestra para analizar las concentraciones de la hormona y los minerales. Intentamos correlacionar dieta y reacciones adversas con los niveles de los elementos mencionados anteriormente. El análisis estadístico utilizó

Abstract

Background: Apheresis allows to collect specific and high-quality blood components but changes serum calcium and magnesium concentrations due to citrate infusion. **Aim:** To compare pre and post-plateletapheresis serum levels of calcium (Ca), magnesium (Mg), zinc (Zn), copper (Cu) and parathyroid hormone (PTH) among donors. **Materials and methods:** Prospective study including 105 donors. Basal and post-procedure serum levels of PTH, Ca, Mg, Zn and Cu were measured by ion selective potentiometry, final dot, atomic absorption and solid phase two site chemoluminiscence. In case of adverse reactions a blood sample was drawn to analyze concentrations of such hormone and minerals. We intended to correlate both, diet and adverse reactions with levels of aforementioned elements. Statistical analysis included X² and ANOVA. Protocol was approved by the ethical and research committee. **Results:** One hundred five

* Instituto Nacional de Cancerología.

** Instituto Nacional de Perinatología. México, D.F., México.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/medicinatransfusional/>

zado fue X2 y ANOVA. El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación. **Resultados:** Fueron estudiados ciento cinco donadores (68 masculinos y 37 femeninos). Los niveles de HPT se triplicaron, en tanto que los niveles de Ca, Mg, Zn, y Cu disminuyeron significativamente especialmente en las mujeres de más de treinta años. **Conclusiones:** La plaquetoféresis indujo hiperparatiroidismo secundario en tanto que Ca, Mg, Cu y Zn fueron quelados. Los resultados nos instan a evaluar la cinética de estos cambios y hacer seguimiento de una cohorte de donadores con densitometría ósea para asegurar que las plaquetoféresis repetitivas no se conviertan en un riesgo a largo plazo para osteopenia u osteoporosis.

Palabras clave: Plaquetoféresis, hiperparatiroidismo, efectos adversos y aféresis.

donors (68 males and 37 females) were studied. PTH levels increased three-fold whereas Ca, Mg, Zn and Cu levels significantly decreased specially in women older than 30 years. **Conclusions:** Plateletpheresis induced a secondary hyperparathyroidism while Ca, Mg, Cu and Zn were chelated. These results urges us to assess the kinetics of these changes and to follow a cohort of donors with bone densitometry in order to assure that repetitive plateletpheresis does not become a long-term risk for osteopenia and osteoporosis.

Key words: Plateletpheresis, hyperparathyroidism, adverse effects and apheresis.

Antecedentes

Los procedimientos de aféresis son métodos muy eficaces para colectar componentes sanguíneos específicos, tales como: plaquetas, leucocitos, plasma y progenitores hematopoyéticos. Tienen las siguientes ventajas: la colección de productos sanguíneos es regularmente de alta calidad y permite una mayor frecuencia en la donación de dichos componentes. Sin embargo, frecuentemente se acompaña de una serie de efectos adversos agudos (especialmente en las concentraciones del calcio y del magnesio en el suero) debido a la infusión del citrato durante todo el proceso de la donación. Es sabido que el citrato es un rápido y eficaz quelante del calcio, pero también el hecho de que el citrato sea metabolizado y produzca bicarbonato provoca una mayor unión del calcio ionizado a las proteínas plasmáticas.¹ Sin embargo, los efectos a largo plazo solamente han sido escasamente explorados.^{1,2}

Objetivo: Comparar las concentraciones séricas de calcio, magnesio, cobre, zinc y parathormona pre y postplaquetoféresis en los donantes, y correlacionar las concentraciones

de dichos elementos con la sintomatología que se pudiera presentar durante la realización de la plaquetoféresis.

Material y métodos

Estudio prospectivo que se realizó en 105 donantes sanos de plaquetoféresis, que acudieron al Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cancerología (INCan). Todos los procedimientos de aféresis se realizaron con el separador Amicus (Fenwal, Deerfield, IL). Determinamos los niveles séricos basales y postprocedimiento de los siguientes cationes: calcio (Ca), magnesio (Mg), zinc (Zn) y cobre (Cu), así como de la parathormona (PTH) a través de las siguientes metodologías: potenciometría de ion selectivo (para Ca y Mg), empleando el equipo Synchron LX20 Plus, Beckman-Coulter (Brea, CA); para la determinación de Ca ionizado, el analizador ABL 800 Flex, Radiometer Medical Aps. (Bronshøj, Denmark); la técnica de absorción atómica de flama se empleó para la determinación de Cu y Zn con el equipo Perkin Elmer 3110 (Wellesley, MA); la PTH se determinó mediante la técnica

de quimioluminiscencia en fase sólida de dos sitios con el equipo Immulite 1000 de Siemens (Munich, Germany).

En aquellos donantes en quienes se presentó algún evento adverso durante la plaquetoféresis, de inmediato se tomó una muestra de sangre a fin de determinar las concentraciones tanto de la PTH como de los cationes mencionados. Adicionalmente, intentamos correlacionar la dieta y los efectos adversos con las concentraciones séricas de dichos elementos.

El análisis estadístico incluyó: la prueba de χ^2 , t de Student, U de Mann Whitney y ANOVA. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INCAN y todos los donantes firmaron su consentimiento bajo información antes de ingresar al estudio.

El anticoagulante empleado durante todos los procedimientos de aféresis fue el ACD-A, el cual se infundió a lo largo de la plaquetoféresis cuya duración promedio fue de 70 minutos. La proporción ACD-A: sangre fue de 1:10 de conformidad con nuestro manual de procedimientos. Todos los donantes permanecieron en la posición supina y el equipo desechable fuecebado con 450 mL de una solución salina al 0.9%. Las muestras postprocedimiento se tomaron a través de la bolsita satélite del propio equipo desechable. Las muestras fueron extraídas antes del procedimiento y 10 minutos después de finalizado el mismo, o bien, cuando el donante hubiera experimentado alguna de las reacciones adversas grado ≥ 2 de la clasificación de Makar.³ Para la obtención de dichas muestras utilizamos los tubos Vacutainer libres de trazas de Becton-Dickinson (Franklin Lakes, NJ).

Resultados

Este estudio incluyó 105 donantes consecutivos. Tal y como se muestra en el cuadro I, hubo 68 varones y 37 mujeres cuya edad promedio fue de 31 años (rango 18-56). Los donantes de re-

petición correspondieron al 78% y la frecuencia de reacciones adversas fue del 44% de la población estudiada (principalmente grado 1, pues solamente un donante presentó una reacción grado 2). Dichas reacciones fueron rápidamente revertidas. Adicionalmente, es importante señalar que la ingesta diaria de calcio en nuestra población estudiada estuvo por debajo de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por otro lado, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles postaféresis de: PTH, Ca, Mg, Cu y Zn cuando los comparamos con los niveles basales según se puede observar en las figuras 1 a 3. Cuando intentamos analizar por los grupos de edad y género, las mujeres mayores de 30 años presentaron cambios significativos en cuanto a las concentraciones se refiere. Finalmente, no encontramos ninguna relación entre la sintomatología de nuestros donantes y la dieta consumida el día previo a su donación.

Conclusiones

La plaquetoféresis produjo un estado de hiperparatiroidismo secundario como consecuencia de la quelación del Ca por el citrato infundido

Cuadro I.		
	n	%
Hombres	68	64.8
Mujeres	37	35.2
Edad [años] (media)	31	
Edad [años] (rango)	18-56	
Peso [kg] (media)	74	
Peso [kg] (rango)	53-115	
Donador de primera vez	23	21.9
Donador de repetición	82	78.1
Reacciones adversas	46	43.8
Grado 1	45	42.9
Grado 2	1	1.0
Ingesta diaria de Ca (mg)	290 (55-518)	

a lo largo de los procedimientos realizados. Adicionalmente, demostramos que también Cu y Zn son quelados por el citrato. Estos hallazgos justifican darle un seguimiento tanto a la cinética de los cambios metabólicos como a los efectos a largo plazo con el objetivo de esclarecer y asegurar que esos cambios no provoquen en nuestros donantes (particularmente en las mujeres mayores de 30 años) descalcificación ósea ni la consecuente osteopenia y osteoporosis, tal y como ha sido sugerido por algunos autores.^{1,2} De ser así, tendremos que adoptar diferentes medidas preventivas tales como: 1) Restringir el número de donaciones por aféresis al año en cada uno de nuestros donantes y 2) desarrollar nuevos anticoagulantes que ofrezcan mayor seguridad durante la realización de los procedimientos de aféresis. Al respecto, estamos de acuerdo con otros autores¹ en que estos cambios observados seguramente también ocurrirán en donantes y pacientes que se someten a los diferentes tipos de procedimientos de aféresis tales como: plasmaféresis, leucoférésis y cosecha de células progenitoras hematopoyéticas, pues el común denominador en esta variedad de procedimientos es el empleo del citrato como anticoagulante.

También creemos importante el manejo dietético antes y después de los procedimientos de aféresis para incrementar el calcio ingerido en la

dieta, al igual que la suplementación de este mineral durante la realización de los procedimientos de aféresis. Por otro lado, encontramos que tanto Cu como Zn son quelados por el citrato. En vista de que el Zn está involucrado en diversas reacciones metabólicas, creemos que estos hallazgos merecerán futuras investigaciones. Cabe señalar que en un estudio previo realizado en una población mexicana se documentó la deficiencia de Zn en el 50% de la población estudiada.⁴ En virtud de que el estado de hiperparatiroidismo secundario en el presente estudio

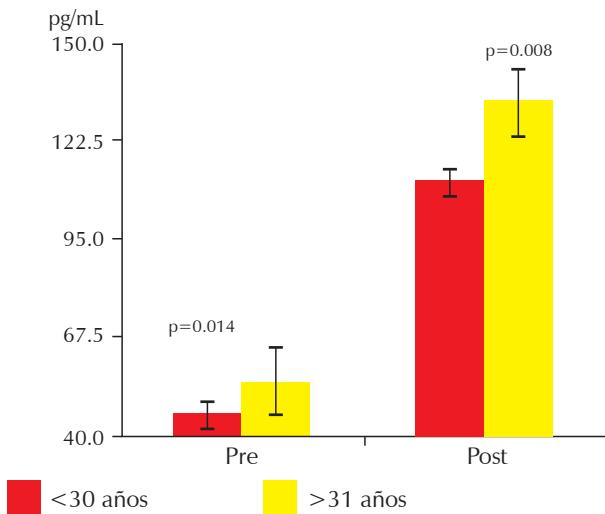


Figura 2. Concentración de PTH por edad.

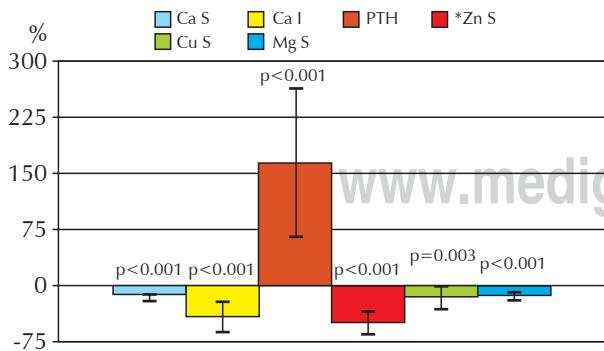


Figura 1. Cambios metabólicos previos y postdonación.

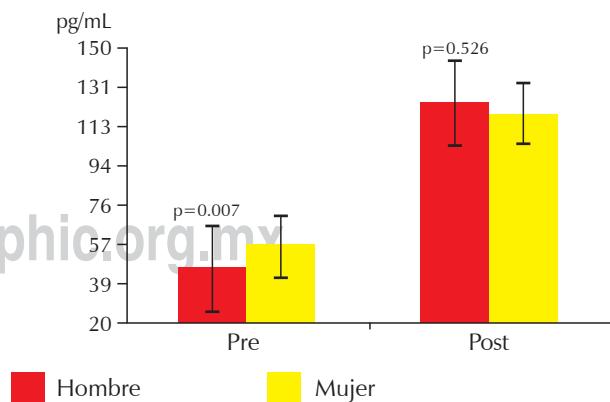


Figura 3. Concentración de PTH por sexo.

también se encontró en el grupo de mujeres mayores de 30 años de edad, consideramos que este nicho de población pudiera tener un mayor riesgo de desarrollar osteopenia y osteoporosis, ya que se aproximan a la menopausia con los consecuentes cambios hormonales y metabólicos que naturalmente se producen.

Finalmente, cabe destacar que existe un protocolo de investigación en desarrollo por parte de los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos de Norteamérica (Clinical Trials NCT 0007360) intitulado: *Citrate effects and bone density in long-term apheresis donors*, mismo que incluye una cohorte de 150 donantes y 150 controles pareados por edad y sexo. El reclutamiento de donantes y controles terminará en este año 2013, por lo que será más que interesante conocer los resultados obtenidos, los cuales esperamos sean difundidos próximamente.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo brindado por el Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», la Unidad UCRE del Instituto Nacional de Oncología y a *Blood Systems Research Institute* durante la gestación y el desarrollo del presente proyecto.

Referencias

1. Amrein K, Katschnig C, Sipurzynski S et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. *Bone*. 2010; 46: 789-795.
2. Toffaletti J, Nissen 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: 874-879.
3. Bueno JL. Do we really know the real risk of an apheresis donation? *ISBT Science Series*. 2007; 2: 68-74.
4. Bojórquez I, Mendoza M, Tolentino M et al. Risky alimentary conducts are not associated with micronutrients deficiencies in reproductive-age women in Mexico City. *Arch Latinoam Nutr*. 2010; 60: 64-69.