



Efecto de la edad e intensidad de las donaciones en la concentración de inmunoglobulinas séricas en donantes voluntarios de plasma

Benítez Zayas Marlene Beatriz,* Sánchez Frenes Pedro,† Alonso Remedios Alain,§
Hernández Sánchez Margarita,|| Fernández Fure Idamis,|| Collazo Díaz Mabel**

Palabras clave:

Bancos de Sangre,
donantes de sangre,
plasmaféresis,
inmunoglobulinas.

Key words:

Blood Banks,
blood donors,
plasmapheresis,
immunoglobulin.

* Médico Especialista de primer grado en Laboratorio Clínico. Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos. Profesora instructora. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba.
† Médico Especialista de 2º grado en Laboratorio Clínico. Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos. Profesor auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba.
§ Médico Especialista de 1º grado en Medicina General Integral e Inmunología. Hospital «Dr. Gustavo Aldereguía Lima». Profesor asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba.
|| Médico Especialista de 1º grado en

RESUMEN

Introducción: Diversos investigadores han demostrado que la donación regular de plasma no afecta la concentración plasmática de las inmunoglobulinas. Sin embargo, en algunos donantes de plasma los autores de esta investigación han observado fluctuaciones en la concentración de la IgM con tendencia a disminuir. **Objetivo:** Describir el comportamiento de la concentración de IgG e IgM y su relación con variables sociodemográficas como la edad de los donantes y la intensidad de las donaciones. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos, de agosto de 2013 a mayo de 2016. La muestra se conformó por 50 donantes por selección aleatoria simple. Las variables sociodemográficas: sexo, edad e intensidad de las donaciones y los resultados de la cuantificación de inmunoglobulinas se obtuvieron mediante revisión documental de las historias clínicas. Con éstas se conformaron dos grupos según tipo de inmunoglobulina y momento de ensayo: captación y medición periódica. Se calcularon los estadígrafos descriptivos media, valor mínimo y máximo, desviación estándar en todos los grupos. Para determinar diferencias entre las medias grupales se realizó prueba de hipótesis mediante método no paramétrico. **Resultados:** No hubo diferencias entre la medición inicial y las seriadas en las donaciones de la IgG, aunque en el caso de la IgM existió una reducción estadísticamente significativa en dichos valores, más notable en los donantes con edades mayores y aquéllos que presentaron valores más bajos en la medición basal de esa inmunoglobulina. La intensidad de las donaciones no influyó en los niveles séricos de IgM. **Conclusiones:** Según las evidencias encontradas, parece que la donación regular de plasma puede influir en la concentración de la inmunoglobulina IgM.

ABSTRACT

Introduction: Several researchers have shown that the intensity of plasma donation do not affect the immunoglobulins concentration. However, the authors of this research have seen fluctuations in the IgM concentration with a tendency to decrease in plasma donors. **Goals:** To describe the behavior of the IgG & IgM concentration and their relationship with sociodemographic characteristic in donors. **Material and methods:** Cross sectional study was conducted in the Provincial Blood Bank of Cienfuegos, from August 2013 to May 2016. By simple random selection, the sample was formed by 50 donors. The sociodemographic characteristic, sex, age and intensity of the donations are collected by a documentary review in the clinical records. In addition, the result of the immunoglobulin assays performed in the baseline and the periodic form in the selected individuals. The descriptive statistics, mean, minimum and maximum value, standard deviation for all measurements were calculated. To determine the differences between the group means, a hypothesis test was carried out using the nonparametric method. **Results:** There were no differences between the initial measurement and the serial ones in the donations for IgG. However, in the case of IgM, there is a significant statistical reduction in these values, more notable in the donors with higher ages and who present lower values in the baseline measurement. The intensity of donations did not influence serum IgM levels. **Conclusions:** According to the evidence found, it seems that regular plasma donation can influence the concentration of IgM.

INTRODUCCIÓN

La plasmaféresis productiva consiste en extraer sangre entera de un donante, separar el plasma de los elementos celulares y devolver

al donante al menos los glóbulos rojos con el objetivo de obtener plasma con propósitos transfusionales o utilizarlo como materia prima para la industria farmacéutica a través de su fraccionamiento industrial.¹

Recibido:
12/01/2018
Aceptado:
25/01/2018

Medicina General Integral. Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos. Profesora instructora. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba.
† Médico Especialista de 1º grado en Medicina General Integral. Banco de Sangre Provincial de Villa Clara. Profesora auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.
** Licenciada en Defectología. Profesora asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba.

Correspondencia: Sánchez Frenes Pedro
E-mail: bsangre@jagua.cfg.sld.cu

Al ser devueltos los elementos celulares al donante, se facilita la obtención de un mayor volumen de plasma y del plasma específico mediante inmunización previa o selección de donantes con niveles adecuados de anticuerpos adquiridos naturalmente o por inmunización profiláctica.¹

En Cuba está regulado que el volumen máximo extracorpóreo en cada proceder de plasmaféresis no exceda de 15% del volumen sanguíneo total. Además, el volumen final de plasma colectado no será mayor de 600 mL, ni se extraerá a un mismo donante más de un litro de plasma en una semana, 2.4 litros en un mes o 15 litros en un año, excluyendo el anticoagulante en cada caso.²

La realización de una evaluación clínico humoral antes de comenzar en el programa y de forma periódica ofrece mayor seguridad para el donante al monitorizarse de forma precoz cualquier desviación en su salud, que aunque es un procedimiento descrito como muy seguro y con mínimas complicaciones, en teoría no está exento de riesgo.²

Dentro de los estudios humorales se encuentran la cuantificación de las inmunoglobulinas IgG e IgM. Diversos investigadores han demostrado que la intensidad de la donación de plasma no afecta la concentración de las inmunoglobulinas. Pocos incluyen el comportamiento de la inmunoglobulina M en ese grupo de individuos.³⁻⁶

Sin embargo, en el Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos se ha observado, durante el monitoreo a los donantes de plasma, fluctuaciones en la concentración de la IgM con tendencia a disminuir. Por tal motivo, se pretende describir el comportamiento de la concentración de las inmunoglobulinas y su relación con variables sociodemográficas como la edad de los donantes y la intensidad de las donaciones en un grupo de individuos reclutados en este programa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo retrospectivo. La muestra se conformó con 50 donantes por selección aleatoria simple que integran el Programa de Plasmaféresis Productiva del Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos durante el periodo de agosto de 2013 a mayo de 2016.

Para recolectar la información necesaria se hizo revisión documental de las historias clínicas de los donantes seleccionados.

Variables

Sociodemográficas: edad clasificada según grupos etarios (20-29, 30-39 y 40-49 años), sexo (femenino y masculino).

Intensidad de las donaciones: según el índice calculado a través de la fórmula: número de donaciones realizadas entre el número de meses del periodo analizado. Clasificado en dos grupos: entre 0.5 y 1.5 donaciones al mes y entre 1.6 y 4.0 al mes.

Concentración de inmunoglobulinas IgG e IgM: medición basal (cuantificación de IgG e IgM en la captación).

Medición periódica (cuantificación de IgG e IgM cada 12 donaciones). Se calculó valor medio individual por donante de las mediciones periódicas de cada una de las inmunoglobulinas, excluyendo la medición basal.

Para el caso de la cuantificación de la IgM, se agruparon además los valores en dependencia de los establecidos por el CECMED para aceptar a los donantes, menor de 0.5 g/L y mayor o igual a 0.5 g/L.²

La cuantificación de la concentración de las inmunoglobulinas séricas se efectuó por método turbidimétrico utilizando un equipo autoanalizador de química clínica Hitachi 902. Para el valor de referencia en este estudio se empleó lo referido en la literatura interior de los reactivos.

IgG: 6.80-14.45 g/L

IgM: 0.34-2.14 g/L

Análisis estadístico. Se calcularon los estadígrafos descriptivos media, valor mínimo y máximo, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza para el valor medio (IC) para todas las mediciones realizadas en la captación y en cada grupo. Se aplicó la prueba de hipótesis de medias muestrales para grupos pareados mediante el método no paramétrico (Friedman) para determinar diferencias entre las medias grupales. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SSPS.

RESULTADOS

De un total de 50 donantes, 48 corresponden al sexo masculino y dos al femenino. En

el *cuadro I* se expone la distribución de los donantes según los grupos etarios e intensidad de las donaciones. La composición resultó ser homogénea en los tres grupos de edades conformados para el estudio, aunque el conjunto de edad entre 30 y 39 años se constituyó con 38% del total de individuos. La edad promedio del grupo fue de 33.1 años, con una edad mínima de 22 y máxima de 45 años.

El número de donaciones de plasma realizadas por los donantes presentó una amplia distribución en el grupo estudiado. Ésta varió desde los que donan con una frecuencia muy baja (cada dos meses) hasta los que lo hacen con un ritmo semanal (índice entre 0.50 y 4). 68% de los individuos ($n = 34$) efectúan entre 1.6 y 4.0, a diferencia de 32% ($n = 16$) que hacen entre 0.5 y 1.5 donaciones en el mes. Oportuno resulta señalar que ningún donante excedió la cantidad máxima permisible de

24 plasmaféresis al año, incluyendo aquéllos que realizan tres o más secciones al mes.

En el *cuadro II* se observa la distribución de valores de IgG e IgM en los donantes de plasma estudiados según el momento de la medición (basal y periódica). Para el caso de la IgG, la media basal es 13.22 g/L (DE 2.79) (IC 7.64-18.79), mientras que la media de las mediciones de la IgG durante las donaciones fue 12.85 g/L (DE 2.40) (IC 8.04-17.66) con una diferencia entre las medias de 0.370 ($p = 0.4692$ no hay significación estadística). Para la IgM la media basal es 1.57 g/L (DE 0.96) (IC 0.34-3.48), en tanto que la media de las mediciones durante las donaciones fue 1.01 g/L (DE 0.54) (IC 0.06-2.08) con una diferencia de las medias de 0.546 ($p = 0.0004$, diferencia altamente significativa). Además, para ambas determinaciones, el valor superior del intervalo de confianza de la media en la medición basal y el valor máximo en igual grupo de mediciones estuvieron por encima del rango superior reportado por el productor del estuche diagnóstico.

En el estudio no se detectó valor de IgG en ningún momento de las mediciones por debajo o por encima de los valores establecidos por el CECMED para donar (5-20 g/L).

Al contrario, en la cuantificación de IgM existieron valores por debajo de 0.5 g/L durante las donaciones ($n = 11$ para 12.79%). De este conjunto de 11 donantes, ocho corresponden a individuos que en la medición basal de esta inmunoglobulina presentaron cifras por debajo de 1.24 g/L.

La disminución en la concentración sérica de IgM observada guardó relación directamente proporcional con la edad de los donantes. Grupo entre 20 y 29 años ($n = 1$, 3.03%), entre 30 y 39 años ($n = 5$, 16.12%) y en el grupo de 40 a 49 años ($n = 10$, 40.0%) (*figura 1*).

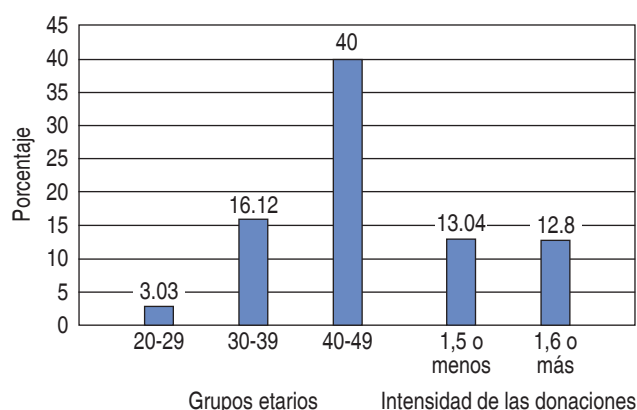
Mientras que la intensidad de las donaciones no guardó relación con los valores bajos de IgM, de 23 determinaciones provenientes de 16 donantes que realizaron

Cuadro I. Número de donantes de plasma según grupos etarios e intensidad de donaciones. Cienfuegos, 2013-2016.

Grupos etarios	Intensidad de las donaciones (número de donaciones por mes)	
	≤ 1.5 donaciones	≥ 1.6 donaciones
20-29 $n = 18$ (36%)	6	12
30-39 $n = 19$ (38%)	6	13
40-49 $n = 13$ (26%)	4	9
Total	16 (32%)	34 (68%)

Cuadro II. Distribución de valores de IgG e IgM en donantes de plasma según medición basal y periódica. Cienfuegos, 2013-2016.

Variables	IgG		IgM	
	Medición basal	Medición periódica	Medición basal	Medición periódica
Media	13.22	12.85	1.57	1.01
Diferencia	0.370 ($p = 0.4692$)		0.546 ($p = 0.0004$)	
DE	2.79	2.40	0.96	0.54
CV	21.09	18.69	60.99	53.2
Mín.	8.40	7.00	0.26	0.25
Máx.	20.40	19.40	4.99	2.27



Cienfuegos, 2013-2016.

Figura 1. Porcentaje de mediciones de IgM por debajo de 0.50 g/L según grupos de edades e intensidad de las donaciones.

1.5 donaciones o menos en el mes, hubo tres donaciones (13.04 %), en cambio 63 determinaciones provenientes de 34 donantes que efectuaron 1.6 donaciones o más, hubo ocho donaciones (12.79%) (figura 1).

DISCUSIÓN

Al comparar la dispersión de los valores de inmunoglobulinas IgM e IgG en la medición inicial del grupo de donantes estudiados con los rangos referenciales aportados por el laboratorio que realiza estas determinaciones, se detectaron pequeñas diferencias en los límites superiores de ambas inmunoglobulinas, quizás debido a diferencias poblacionales, aspecto que debe profundizarse en otras investigaciones.

Los resultados en la cuantificación de IgM por debajo de los valores establecidos por el CECMED para donar y aquellos considerados como normales encontrados en este estudio contradicen los reportes de estudios previos revisados en los que se señalan variaciones dentro del rango de normalidad en la concentración de esa inmunoglobulina en donantes regulares de plasma.⁴⁻⁸

Una investigación realizada en el Banco de Sangre de Santa Clara reveló en los donantes estudiados una disminución no patológica en las concentraciones de las inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA). Señalan además que, a partir del cuarto día los valores en la concentración de estas inmunoglobulinas comenzaron a recuperarse, pero al séptimo todavía no se habían alcanzado los valores iniciales.⁶

De igual forma, Friedman y cols. observaron en 41 donantes activos de plasma una caída no patológica de IgG, IgA e IgM en los primeros cuatro meses; sin embargo,

a los 10 meses sólo la IgM permaneció significativamente inferior a los valores basales.⁹

Estos resultados podrían estar relacionados con la desigualdad que existe en los niveles plasmáticos de estas inmunoglobulinas en individuos adultos normales debido a diferencias en su metabolismo y distribución. Del total de IgG presente en el organismo, aproximadamente la mitad se halla en el compartimiento intravascular y la otra mitad en espacios extravasculares. La IgM, por el contrario muestra una localización de predominio intravascular (más de 80%). La vida media es de 21 días para la IgG (excepto la IgG 3) y de siete días o menos para la IgM, en tanto que la tasa de síntesis es de 30 a 40 mg/kg/día para la IgG y de alrededor de 7 mg/kg/día para la IgM.^{10,11}

Por otra parte, las producciones de células plasmáticas secretoras de anticuerpos se generan por dos vías diferentes, la dependiente del centro germinal y la independiente del centro germinal del folículo linfóide.¹² En el centro germinal ocurre el fenómeno de cambio de clase y se generan células plasmáticas de larga vida productoras de IgG;¹³ por el contrario en el foco de activación extrafolicular sólo se generan células plasmáticas productoras de IgM. Taylor y cols. demostraron que las células de memorias productoras de IgM representan menos de 25% del total de células B de memorias generadas en una respuesta inmunológica normal; adicionalmente éstas con una vida más corta. Razón por la cual existen menos células plasmáticas que producen IgM que IgG, lo cual pudiera estar relacionado con la no recuperación de los niveles de IgM en los individuos estudiados.

Otras causas de estas diferencias entre los reportes analizados podrían relacionarse con los métodos de ensayo de laboratorio utilizados en la cuantificación de inmunoglobulinas, los regímenes de plasma donación, la selección de muestras y los análisis estadísticos entre las distintas investigaciones revisadas.

La relación entre los valores de IgM por debajo de 0.5 g/L y la edad de los donantes podría relacionarse con el proceso natural de envejecimiento del sistema inmunitario (inmunosenescencia) que se manifiesta por la declinación progresiva de la función inmunológica.^{10,14,15} Estudios han demostrado que a medida que las personas envejecen aumentan las poblaciones de linfocitos B IgD⁺ CD27⁺; estas poblaciones de linfocitos B expresan bajos niveles de CD40 y son poco productoras de anticuerpos, por lo cual constituyen una causa de la disminución en la producción de todas las clases de anticuerpos con la edad, especialmente frente a nuevos retos antigénicos.¹⁶

Los resultados descritos por Safia Wasi se corresponden con los observados en esta investigación referente a la intensidad de las donaciones de plasma y los valores bajos de

IgM.¹⁷ Relación similar, pero para la concentración de IgG, describió B. Tran-Mi en una investigación sobre el impacto de diferentes intensidades de plasmaféresis en la inmunidad celular y humoral de donantes regulares de plasma.⁵

Limitaciones del estudio: por el número reducido de donantes de plasma incluidos en el estudio, los resultados de la investigación no deben ser analizados como concluyentes. No obstante su divulgación puede constituir una línea base para futuros estudios sobre el efecto de la donación de plasma en la salud de los individuos.

Consideraciones finales: según las evidencias encontradas, parece que la donación regular de plasma puede influir en la concentración de la inmunoglobulina IgM, sobre todo en individuos mayores de 40 años. Investigaciones futuras deberán profundizar algunos de estos aspectos.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses en ninguno de los aspectos que se relacionan con esta investigación.

REFERENCIAS

- Procedimiento normalizado de operación. PNO: D-PF-01. Captación, selección y preparación de donantes para aféresis productiva. Rev.02.2014. Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos.
- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 9-2006. Obtención de plasma humano mediante plasmaféresis productiva automatizada. La Habana: CECMED; 2006.
- Palmer DS, Scalia V, O'Toole J, Welch C, Yi Q, Goldman M. Incidence of gammopathies in long-term plasmapheresis donors at Canadian Blood Services. *Transfusion*. 2015; 55 (6): 1347-1354.
- Wasi S, Santowski T, Murray SA, Perrault RA, Gill P. The Canadian Red Cross plasmapheresis donor safety program: changes in plasma proteins after long-term plasmapheresis. *Vox Sang*. 1991; 60 (2): 82-87.
- Tran-Mi B, Storch H, Seidel K, Schulzki T, Haubelt H, Anders C et al. The impact of different intensities of regular donor plasmapheresis on humoral and cellular immunity, red cell and iron metabolism, and cardiovascular risk markers. *Vox Sang*. 2004; 86 (3): 189-197.
- Pérez-Trufín A, Marcel-Ranzola R, Villar-Valdés M, Fernández-Jure I, Madrazo-Gutiérrez Y, Mirabal-Pozo I. Comportamiento de las concentraciones de proteínas plasmáticas en donantes de plasma. *Medicentro* [Internet]. 2009 [citado 16 agosto 2014]; 13 (1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/326>
- Bechtloff S, Tran-My B, Haubelt H, Stelzer G, Anders C, Hellstern P. A prospective trial on the safety of long-term intensive plasmapheresis in donors. *Vox Sang*. 2005; 88 (3): 189-195.
- Schulzki T, Seidel K, Storch H, Karges H, Kiessig S, Schneider S et al. A prospective multicentre study on the safety of long-term intensive plasmapheresis in donors (SIPLA). *Vox Sang*. 2006; 91 (2): 162-173.
- Friedman BA, Schork MA, Mocniak JL, Oberman HA. Short-term and long-term effects of plasmapheresis on serum proteins and immunoglobulins. *Transfusion*. 1975; 15 (5): 467-472.
- Hortin GL. Amino acids, peptides, and proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5 ed. Missouri, Estados Unidos: Elsevier Saunders; 2012. p. 544-546.
- Receptor de los linfocitos B, los anticuerpos y sus funciones. En: Pérez-Martin O, Vega-García I. *Inmunología en el humano sano*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. p. 23-27. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros/inmunologia_humano_sano/epub_inmunologia_sano.htm
- Taylor JJ, Pape KA, Jenkins MK. A germinal center-independent pathway generates unswitched memory B cells early in the primary response. *J Exp Med*. 2012; 209 (3): 597-606.
- Chen X, Li G, Wan Z, Liu C, Zeng Y, Liu W. How B cells remember? A sophisticated cytoplasmic tail of mIgG is pivotal for the enhanced transmembrane signaling of IgG-switched memory B cells. *Prog Biophys Mol Biol*. 2015; 118 (3): 89-94.
- Saavedra-Hernández D, García-Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014; 30 (4): 332-345.
- Características distintivas de la respuesta inmune en el curso de la vida. En: Pérez-Martin O, Vega-García I. *Inmunología en el humano sano*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. p. 97-100. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros/inmunologia_humano_sano/epub_inmunologia_sano.htm
- Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Pellicanò M, Vitello S, Lio D et al. A double-negative (IgD-CD27-) B cell population is increased in the peripheral blood of elderly people. *Mech Ageing Dev*. 2009; 130 (10): 681-690.
- Biblioteca de Pruebas. Servicio de Inmunología. AGC – Laboratorio de Medicina. 10 de diciembre de 2012. Disponible en: <http://www.hca.es/luca/web/contenidos/websdepartam/Cartera%20Laboratorios/Inmunologia.pdf>