

**ARTÍCULO ORIGINAL**

## **Refractariedad a las transfusiones de plaquetas en pacientes con enfermedades oncológicas**

### **Platelet Transfusions Refractoriness in Patients with Oncological Diseases**

**Iliana Hernández Ramírez<sup>1</sup>, Beatriz María Céspedes Sánchez<sup>2</sup>, Marlenis Leyva Ramos<sup>3</sup>, Nidia González Campaña<sup>3</sup>, Mariela Infante Sánchez<sup>3</sup>.**

1. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral e Inmunología. Instructor. Hospital Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

2. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Laboratorio Clínico. Instructor. Hospital Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

3. Licenciada en Tecnología de la Salud. Instructor. Hospital Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

---

#### **RESUMEN**

**Introducción:** la transfusión de concentrado de plaquetas en ocasiones no logra el incremento esperado en estas células, lo que se conoce como refractariedad plaquetaria, lo cual complica la hemoterapia.

**Objetivos:** determinar la frecuencia de refractariedad a las transfusiones de plaquetas en pacientes oncológicos e identificar algunos factores asociados.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional analítico y prospectivo en 71 pacientes con enfermedades oncológicas transfundidos con plaquetas, desde julio de 2012 a julio de 2013 en el Hospital Vladimir Ilich Lenin. Las variables consideradas fueron: respuesta a la transfusión de concentrados de plaquetas, edad, sexo, localización de la neoplasia maligna, fiebre, esplenomegalia, hemorragia activa, antecedentes de transfusiones previas, tratamiento con

radioterapia o quimioterapia, presencia de anticuerpos anti-HLA, anticuerpos antieritrocitarios e inmunocomplejos circulantes.

**Resultados:** la frecuencia de refractariedad fue de 19,7 % con 14 casos. Hubo un ligero predominio del sexo femenino y edad se localizó entre 35 y 59 años en todos los grupos de estudio. El 35,8 % de los pacientes refractarios presentaron neoplasias hematológicas; el 64,3 % tuvo fiebre; el 85,7 % recibieron transfusiones anteriores con plaquetas y el 64,2% tuvo niveles altos de anticuerpos anti-HLA. En los pacientes no refractarios predominó pulmón (19,3 %) y mama (17,5 %) y el 33,3 % reflejó fiebre, el 50,8 % recibieron transfusiones anteriores con plaquetas y el 29,8 % tuvo niveles altos de anticuerpos anti-HLA.

**Conclusiones:** la refractariedad se observó en un número importante de pacientes transfundidos. Los posibles factores relacionados con la refractariedad fueron la fiebre, antecedentes de transfusiones anteriores y niveles elevados de anticuerpos anti-HLA.

**Palabras clave:** transfusión, refractariedad, plaquetas.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** the transfusion of platelet concentrates often fails in the platelet increase, called platelet refractoriness, which impairs the hemotherapy.

**Objective:** to determine the frequency of platelet refractoriness in oncological patients and identify some associated factors.

**Methods:** a descriptive, analytical and prospective study was carried out in 71 oncological patients who received platelet transfusion at "Vladimir Ilich Lenin" Hospital, since July 2012 until July 2013. Variables such as: packed platelet response, age, sex, location of malignant neoplasm, fever, splenomegaly, hemorrhage, history of previous transfusions, chemotherapy, radiotherapy, presence of HLA , , immune complex were considered.

**Results:** the frequency of platelet refractoriness was of 19.7 % with 14 identified cases, with a slight prevailing of females and the age between 35 and 59 years in all groups; 35.8 % of refractory patients had oncohematological diseases; 64.3 had fever; whereas lung (19.3 %) and breast (17.5 %) cancer prevailing in non refractoriness individuals. Previous history of platelet transfusion was found in 85.7 % of patients with refractoriness and 50.8 % in the non-refractoriness. High levels of anti-HLA antibodies were found in 64.2 % of refractory patients and only in 29.8% of non-refractoriness patients.

**Conclusions:** platelet refractoriness is frequent in oncological patients. Fever, history of previous platelet transfusions and high levels of seric anti-HLA antibodies were the most important factors in the refractoriness development.

**Keywords:** transfusion, refractoriness, platelets.

---

## INTRODUCCIÓN

La transfusión de concentrados de plaquetas es un procedimiento indicado en casos de sangrado activo y trombocitopenia de diversa etiología, entre otros diagnósticos<sup>1, 2</sup>. Así mismo, los pacientes con enfermedades oncológicas sufren episodios de trombocitopenia debido a la evolución natural de la enfermedad y su tratamiento con radioterapia y quimioterapia<sup>1</sup>.

Aunque muchos responden apropiadamente a las transfusiones de plaquetas, en algunos casos el incremento esperado en el número de estas células no se produce, lo que se conoce como refractariedad<sup>3</sup>. Consiste en un fallo en el aumento del número de plaquetas después de dos transfusiones seguidas con concentrados de calidad, ABO compatibles y frescos (recolección de menos de 72 horas)<sup>3</sup>.

Las causas que determinan la refractariedad pueden ser dependientes del paciente (inmunitarias y no inmunitarias) y dependientes del producto transfundido. Las causas inmunitarias están relacionadas con la rápida destrucción de las plaquetas transfundidas debido a la presencia de aloanticuerpos contra antígenos plaquetarios de los sistemas ABO, HLA y HPA<sup>3, 4</sup>. Dentro de las causas no inmunitarias se encuentran condiciones clínicas como la fiebre e infección<sup>5</sup>, la coagulación intravascular diseminada, presencia de esplenomegalia, hemorragias y empleo de fármacos como penicilina, anfotericina B y vancomicina, entre otras causas<sup>6</sup>.

El diagnóstico de refractariedad, a pesar de su importancia clínica no se realiza de forma rutinaria en la práctica diaria, debido a lo trabajoso de los procedimientos empleados y la necesidad de personal entrenado para ello. En los hospitales, la transfusión de concentrado de plaquetas en pacientes con padecimientos oncológicos es muy frecuente, por lo que la posibilidad de aparición de refractariedad está siempre presente. El propósito de esta investigación es determinar la frecuencia de aparición de refractariedad a las transfusiones de plaquetas en pacientes oncológicos e identificar algunos factores que pueden asociarse a su aparición.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico y prospectivo en pacientes con enfermedades oncológicas que recibieron hemoterapia desde julio de 2012 a julio de 2013, en el Hospital

Vladimir Ilich Lenin de Holguín. El universo fue de 756 pacientes y la muestra estuvo conformada por 71 pacientes que fueron transfundidos con concentrado de plaquetas durante el citado periodo. Todos ellos dieron su consentimiento para participar en la investigación, y se cumplieron las normas éticas establecidas para los estudios con seres humanos.

Las variables consideradas en la exploración fueron las siguientes: respuesta a la transfusión de concentrados de plaquetas, edad, sexo, localización de la neoplasia maligna, presencia de fiebre, esplenomegalia o hemorragia activa en el momento de la transfusión. Se evaluaron, además, los antecedentes de transfusiones previas con plaquetas y el tratamiento con radioterapia o quimioterapia hasta un mes antes del episodio transfusional.

Se determinó la presencia en el suero de anticuerpos anti-HLA, anticuerpos antieritrocitarios e inmunocomplejos circulantes. Los datos primarios se obtuvieron a través de la revisión de la historia clínica de cada uno de los pacientes y se elaboró un registro para la recolección de la información. La respuesta a la transfusión fue evaluada calculando el incremento corregido (ICC), una hora después de la transfusión con concentrado de plaquetas como sigue:  $ICC = [\text{Superficie Corporal en m}^2 \times \text{incremento observado}] / \text{número de plaquetas transfundidas}$ . Se consideraron refractarios a los pacientes que presentaron un ICC menor de 5,00 en dos conteos sucesivos<sup>7, 8</sup>.

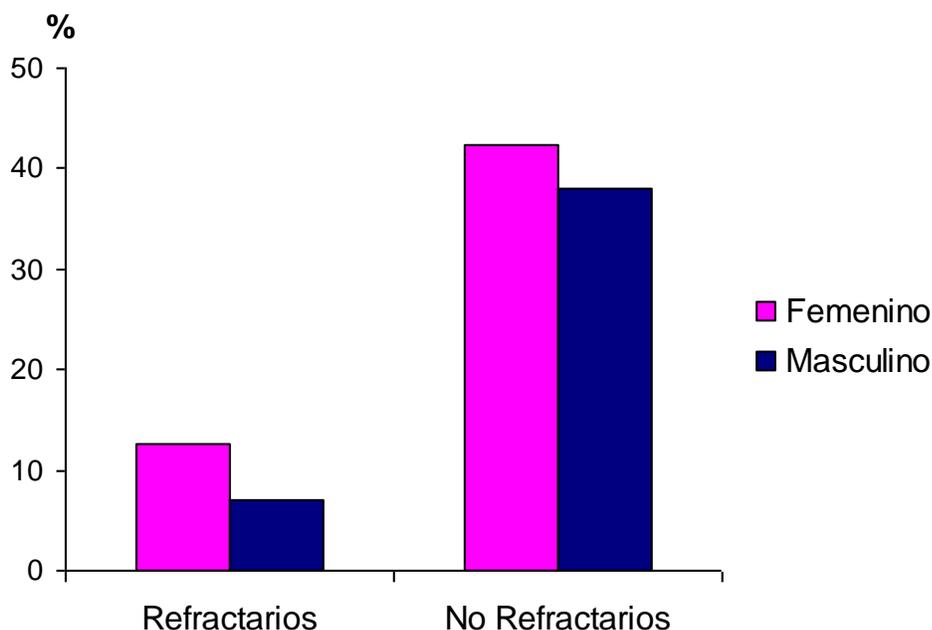
Las muestras de sangre para conteo de plaquetas se colectaron antes de la transfusión y una hora después; todos los conteos fueron realizados manualmente en cámara de Neubauer. Para la determinación de anticuerpos anti HLA se empleó la técnica de microlinfocitotoxicidad y el método de Polietilenglicol 6 000 para la identificación de inmunocomplejos circulantes<sup>9</sup>. La detección de anticuerpos antieritrocitarios se realizó mediante la prueba de Coombs indirecta. Las muestras de suero para estas determinaciones fueron colectadas antes del episodio transfusional y conservadas a menos 30 °C hasta su procesamiento.

Para el análisis estadístico las medidas más utilizadas fueron la distribución de frecuencias y medidas de tendencia central, así como, el cálculo porcentual. Para la comparación entre los grupos de pacientes refractarios y no refractarios, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se empleó el paquete estadístico EPIDAT 3,1 (Junta de Galicia, Organización Panamericana de la Salud) con un nivel de significación de 5 %.

## **RESULTADOS**

La frecuencia de refractariedad a las transfusiones de plaquetas fue de 19,7%, confirmando la refractariedad en 14 pacientes de los 71 investigados. Se apreció un ligero predominio del

sexo femenino en ambos grupos de estudio ([fig.](#)): 12,7 % los refractarios y 42,3 % en los no refractarios, no encontrando elementos para plantear que esta variable se encuentra relacionada con la presencia de refractariedad ( $p=0,31$ ).



**Fig.** Distribución porcentual por sexo de los pacientes refractarios y no refractarios

En relación con la edad, pudo observarse ([tabla I](#)) que el mayor porcentaje de pacientes se encontró en el grupo de 35 a 59 años, no hubo diferencias significativas entre refractarios y no refractarios ( $p=0,1$ ).

**Tabla I.** Distribución de pacientes refractarios y no refractarios según edad

Edad	Refractarios		No Refractarios	
	No	%	No	%
20 a 34 años	3	21,4	5	8,8
35 a 59 años	7	50,0	30	52,6
60 años o más	4	28,6	22	38,6
Total	14	100	57	100

Fuente: historias clínicas

Se observó que entre los pacientes refractarios la frecuencia de neoplasias de origen hematológico ([tabla II](#)) fue superior a otras localizaciones y en el grupo de los no refractarios, las más frecuentes correspondieron a pulmón y mama, seguidas por las neoplasias

ginecológicas y las hematológicas. A pesar de ello, las diferencias respecto a esta variable entre ambos grupos, no resultaron ser estadísticamente significativas ( $p=0,4$ ).

**Tabla II.** Distribución de pacientes refractarios y no refractarios respecto a la localización de la neoplasia maligna

Localización de la Neoplasia Maligna	Refractarios		No Refractarios	
	No	%	No	%
Hematológicas	5	35,8	8	14,1
Pulmón	2	14,3	11	19,3
Mama	1	7,1	10	17,5
Aparato Digestivo	1	7,1	7	12,3
Ginecológicas	1	7,1	9	15,8
Partes Blandas	2	14,3	6	10,5
Vías Urinarias	2	14,3	6	10,5
Total	14	100	57	100

Fuente: historias clínicas

El antecedente de transfusiones anteriores con concentrado de plaquetas se recogió en la mayoría de los pacientes refractarios, se encontró diferencias significativas respecto a los no refractarios ( $p=0,01$ ). La fiebre también fue muy frecuente y significativa la diferencia entre ambos grupos ( $p=0,03$ ). No sucedió igual con otras condiciones como esplenomegalia y hemorragia activa.

El tratamiento con quimioterapia se aplicó en un porcentaje elevado de pacientes refractarios, a pesar de ello, esta variable no resultó ser estadísticamente significativa. Más de la mitad de los pacientes refractarios tenían anticuerpos séricos anti-HLA, lo cual resultó significativo al comparar ambos grupos ( $p=0,01$ ). Se constataron niveles elevados de inmunocomplejos circulantes en refractarios y no refractarios. No se detectaron anticuerpos antieritrocitarios en ningún paciente ([tabla III](#)).

**Tabla III.** Distribución de pacientes refractarios y no refractarios de acuerdo con las condiciones clínicas que se describen asociadas a la aparición de refractariedad

Condiciones clínicas	Refractarios		No Refractarios	
	No	%	No	%
Fiebre	9	64,3	19	33,3
Esplenomegalia	3	21,4	13	22,8
Hemorragia activa	4	28,8	21	36,8
Transfusiones previas	12	85,7	29	50,8
Radioterapia	5	35,7	23	50,1
Quimioterapia	10	71,4	29	50,8

Anticuerpos anti-HLA séricos	9	64,2	17	29,8
Inmunocomplejos circulantes	11	78,8	41	71,9

Fuente: formulario de recogida de datos

## DISCUSIÓN

La hemoterapia con concentrado de plaquetas en los pacientes oncológicos es frecuente y la aparición de refractariedad complica en gran medida la utilización de este hemocomponente. La frecuencia de refractariedad observada en esta investigación fue similar a la reportada en la literatura, cuyo rango varía del 18 % al 27 % aproximadamente<sup>3, 5,10</sup>.

Investigaciones realizadas por algunos autores como Slichter y otros autores<sup>6</sup>, Ferreira y colaboradores<sup>7</sup> describen un incremento del fenómeno de refractariedad en el sexo femenino, explicado entre otras cosas, por la aloinmunización secundaria a los embarazos. A pesar de ello, de acuerdo con los resultados de este estudio, no existen diferencias en cuanto al sexo entre pacientes que desarrollaron refractariedad y los que no lo hicieron.

Otros autores describen una mayor frecuencia de refractariedad en pacientes jóvenes, debido al proceso de inmunosenescencia que se desarrolla en los ancianos<sup>7,11</sup>, pero la edad tampoco influyó en la presencia de refractariedad en los pacientes investigados. La localización de la neoplasia maligna no fue una variable asociada a la presencia de refractariedad en este estudio, a diferencia de lo que plantean otros autores, que afirman que en los pacientes con neoplasias oncohematológicas resulta más frecuente la aparición de refractariedad que en otras localizaciones de tumores malignos, debido a la transfusión de hemocomponentes con mayor frecuencia que en otros enfermos oncológicos<sup>6, 7,10</sup>.

La combinación de fiebre e infección es la causa clínica más común de refractariedad encontrada en pacientes oncológicos por Doughty y colaboradores<sup>12</sup> y Hod<sup>13</sup>. En el curso de la fiebre, las plaquetas exponen en su superficie criptoantígenos a los que van a fijarse anticuerpos que propician la eliminación de las mismas a su paso por el sistema mononuclear fagocítico. Se produce además un incremento de la tasa de IgG asociada a la plaqueta que puede favorecer su destrucción, entre otros factores<sup>5, 14</sup>.

De las condiciones clínicas asociadas a fenómenos de refractariedad, la presencia de fiebre ocupó un lugar preponderante en la investigación realizada. No sucedió lo mismo con la esplenomegalia y la hemorragia descritas por otros autores como factores predisponentes en la destrucción plaquetaria<sup>6, 15</sup>.

Las transfusiones repetidas con concentrado de plaquetas y otros hemoderivados incrementan el riesgo de sensibilización por exposición a múltiples aloantígenos HLA y plaquetarios<sup>16</sup>, con la producción de anticuerpos que destruyen las células transfundidas<sup>17</sup>. Coincidiendo con los resultados de otros investigadores, el antecedente de transfusiones previas fue muy significativo en el desarrollo de refractariedad en los pacientes estudiados.

El empleo de quimioterapia y radioterapia como tratamiento en patologías oncológicas produce inmunosupresión al deprimir la médula ósea, por lo que el riesgo de refractariedad plaquetaria de causa inmune disminuye, como lo describe Bonstein<sup>18</sup>. En el estudio realizado se constató que la mayor parte de los pacientes investigados recibieron quimioterapia y radioterapia, lo cual no fue significativo en la aparición de refractariedad plaquetaria.

Los anticuerpos anti-HLA son causa importante de refractariedad como lo describe Laundry y otros autores<sup>19</sup>. La aloinmunización HLA pueden inducirla los antígenos expresados en las plaquetas o en los linfocitos del donante y reconocidos como extraños por el receptor<sup>20</sup>. Más de la mitad de los pacientes refractarios presentaron niveles séricos detectables de anticuerpos anti-HLA, a diferencia de los no refractarios, hallazgo importante y que puede deberse a transfusiones previas con concentrados de plaquetas, fundamentalmente de varios donantes, que es lo que se emplea como regla en nuestro medio. La existencia de anticuerpos anti-HLA se asocia a un bajo incremento postransfusional en el número de plaquetas<sup>7</sup>.

La presencia de inmunocomplejos circulantes se ha descrito como inversamente proporcional al incremento plaquetario postransfusional<sup>21</sup>. Los complejos inmunitarios se unen a los receptores FcγII de las plaquetas que una vez recubiertas por ellos, son destruidas por el sistema mononuclear-fagocítico<sup>5,21</sup>. Esta variable no se asocia a la aparición de refractariedad en el estudio realizado. Por otra parte, el empleo de unidades de concentrado de plaquetas frescas, de menos de 72 h de extraídas y ABO compatibles en todos los casos transfundidos, explica por qué no se encontraron anticuerpos antieritrocitarios en el suero de ningún paciente.

## CONCLUSIONES

La refractariedad a las transfusiones de plaquetas se constató en un porcentaje importante de pacientes oncológicos transfundidos. La edad, el sexo, la localización de la neoplasia maligna, la presencia de esplenomegalia y hemorragias activas, el tratamiento radiante o con quimioterapia y los niveles séricos de inmunocomplejos circulantes no fueron significativos en el incremento de la refractariedad. La presencia de fiebre, el antecedente de transfusiones anteriores y los niveles séricos detectables de anticuerpos anti-HLA se asociaron a la presencia de refractariedad en los pacientes estudiados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blumberg N, Heal J, Phillips G. Platelet transfusions: trigger, dose, benefits, and risks. F1000. Med Rep. 2010[citado 13 sep 2013]; 27(2):5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874899/pdf/1757-5931-0002-0000000005.pdf>
2. Holbro A, Infanti L, Sigle J, Buser A. Platelet transfusion: basic aspects. Swiss Med Wkly. 2013 [citado 13 sep 2013]; 143:13885 Disponible en: <http://www.smw.ch/content/smw-2013-13885/>
3. Bishop J, Mathews J, Yuen K, McGrath K. The definition of refractoriness to platelet transfusion. Transfusion Med. 1992 [citado 13 sep 2013]; 2:35-41. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-1308461>
4. Cameron B, Rock G, Olberg B, Neurath D. Evaluation of platelet transfusion triggers in a tertiary care hospital. Transfusión. 2007 [citado 15 ago 2013]; 47(2):206-11. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2007.01090.x/pdf>
5. Muñoz E, Martínez C, Madoz P. Refractariedad a las transfusiones de plaquetas. Med Clin Barc.2003 [citado 15 ago 2013]; 120(14):544-9. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/refractariedad-las-transfusiones-plaquetas-13045878-diagnosis-and-treatment-2003>
6. Slitcher J, Davis K, Enrigh H, Braine H, Gernsheimer T, Jang Kao K, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in

thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005 [citado 6 dic 2013]; 105(10):4106–14. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/105/10/4106.short?sso-checked=true>

7. Ferreira AA, Zulli R, Soares S, de Castro V, Moraes Souza H. Identification of platelet refractoriness in oncohematologic patients. *Clinics Sao Paulo*. 2011 [citado 8 sep 2013]; 66(1):35–40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044569/>

8. Eisenberg S. Refractory response to platelet transfusion therapy. *J Infus Nurs*. 2010 [citado 13 sep 2013]; 33(2):89-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228646>

9. Gorodezky C, Vázquez A, Rangel R, Arroyo M, Galindo I. Manual de procedimientos serológicos y celulares de histocompatibilidad. México: INDRE; 2003.

10. Li G, Liu F, Mao X, Hu L. The investigation of platelet transfusion refractory in 69 malignant patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2011 [citado 6 ago 2013]; 45(1):21-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1>

11. Ledesma JP, Valdés EM, Ramos ME. ¿Somos tan viejos como nuestros linfocitos? Inmunosenescencia. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2011 [citado 6 sep 2013]; 18 (4): 168-73. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2011/ms114d.pdf>

12. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZ, Lister TA, Waters AH. Relative importance of immune and nonimmune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang*. 1994 [citado 3 oct 2013]; 66(3):200–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8036790>

13. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Brit J Haematol*. 2008 [citado 3 oct 2013]; 142 (3):348–60. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2008.07189.x/pdf>

14. Dos Santos JV, Andrade MR, Jens E, Nukui Y, Ficher DA. Frequency of human platelet antigens in oncohematological patients with thrombocytopenia and the probability of incompatibility to platelet transfusions. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012 [citado 3 oct 2013]; 34(3): 202–05. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459625/>

15. Marwaha N, Sharma RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfus Apher Sci*. 2009 [citado 13 sep 2013]; 41(2):127-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717344>

16. Shastry S, Chaudhary R. Clinical factors influencing corrected count increment. *Transfus Apher Sci.* 2012 [citado 3 oct 2013]; 47(3):327-30. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050212001231>
17. Moncharmont P, Rigal D. Prevalence of platelet-specific antibodies in the recipients of platelet units with transfusion adverse event. *Transfus Clin Biol.* 2012 [citado 6 ago 2013]; 19(6):333-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782012000882>
18. Bonstein L, Stemer G, Dann EJ, Zuckerman T, Fineman R, Haddad N. Alloimmune platelet transfusion refractoriness circumvented by allogeneic stem cell transplantation. *Transfusion.* 2013 [citado 13 sep 2013]; 53(5):1019-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2>
19. Laundry GJ, Bradley BA, Rees BM, Younie M, Hows JM. Incidence and specificity of HLA antibodies in multitransfused patients with acquired aplastic anemia. *Transfusión.* 2004 [citado 13 sep 2013]; 44(6):814-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157245>
20. Pavensky K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue Antigens.* 2012 [citado 13 sep 2013]; 79(4):237-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385314>
21. Huang Z, Chien P, Indik Z, Schreiber A. Human Platelet FcγRIIA and Phagocytes in Immune-Complex Clearance. *Mol Immunol.* 2011 [citado 13 sep 2013]; 48(4):691-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086791/>

Recibido: 20 de enero de 2014

Aceptado: 2 de octubre de 2014

Dra. *Iliana Hernández Ramírez*. Hospital Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: [iliana@hvil.hlg.sld.cu](mailto:iliana@hvil.hlg.sld.cu)