

Desarrollo de la Hematología en Cuba. Perspectivas y posibilidades de colaboración regional e internacional

Development of the Hematology in Cuba: Perspectives and possibilities of regional and international cooperation

Prof. DrC. José M. Ballester-Santovenia, Prof. DrC. Porfirio Hernández-Ramírez, DraC. Consuelo Macías-Abraham, Téc. Walkyria Cao-Fonticoba

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Desde la fundación en 1966, del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), centro rector de la especialidad en Cuba, se ha trabajado intensamente en la búsqueda y aplicación de los protocolos de tratamiento más actuales y la introducción de innovaciones tecnológicas para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hemopatías, lo que ha permitido alcanzar niveles de curación similares a los de países desarrollados, en enfermedades como la leucemia linfocítica aguda en niños, y se ha logrado la aplicación de estos protocolos en todos los servicios de hematología del país. Con la atención integral a los pacientes hemofílicos y con anemia drepanocítica, se ha elevado su expectativa de vida con una calidad de vida superior. Se han formado especialistas para todo el Sistema Nacional de Salud (SNS), así como enfermeras, técnicos y otros profesionales vinculados con la especialidad, que también realizan colaboración en diversos países. El nivel alcanzado ha permitido la contribución, de manera relevante, en el desarrollo del trasplante de médula ósea, y en el campo de la Medicina Regenerativa se ha logrado introducir el autotrasplante con células madre en varias enfermedades, en lo que ya participan diferentes centros del país. La seguridad de la sangre y la garantía de su calidad ha sido objetivo determinante en la Medicina Transfusional, que es vital para todas las ramas de las ciencias médicas. Esta labor y los resultados exitosos obtenidos, han posibilitado la integración de una red nacional de servicios de hematología que contribuye decisivamente al

fortalecimiento del SNS y es ejemplo destacado de los logros de la medicina revolucionaria. Esta experiencia abre posibilidades para incrementar la colaboración internacional y fundamentalmente, para la integración con otros países, principalmente de nuestra región, que contribuya a optimizar los niveles de salud y mejorar la calidad de vida de nuestros pueblos.

Palabras clave: Hematología, Inmunología, hemopatías, medicina transfusional, medicina regenerativa.

ABSTRACT

From the foundation in 1966 of the Institute of Hematology and Immunology (IHI) as guiding center of specialty in Cuba, the main objective has been the search and application of more recent treatment protocols and the introduction of technological innovations for diagnosis and treatment of patients presenting with hemopathies allowing us to achieve cure levels similar to those of developed countries in diseases like the acute lymphoid leukemia in children and it has been possible to achieve the application of these protocols in all the Hematology services in our country. With the integral care of hemophilic patients and with the drepanocytosis its life expectancy has increased with a high quality of life. For all the National Health System (NHS) specialists have been trained, as well as nurses, technicians and other professionals linked to specialty who give contribution in different countries. The level achieved allows us the contribution in a relevant way in the development of bone marrow transplantation and also in the field of Regenerative Medicine it was possible the introduction the autotransplantation with stem cells in some diseases with the participation of different centers of the country. The blood safe and the guarantee of its quality has been a determinant objective in the Transfusion Medicine essential of all the branches of the medical sciences. This task and the successful results achieved, allowed the integration of a National Framework of Hematology services contributing in a decisive way to strengthening of NHS and it is a distinguished example of the achievements of revolutionary medicine. This experience opens the possibilities to increase the international cooperation and mainly of our region contributing to optimize the health levels and to improve the quality of life of our populations.

Key words: Hematology, Immunology, hemopathies, transfusion medicine, regenerative medicine.

INTRODUCCIÓN

La Hematología es la especialidad que estudia la sangre íntegramente. Su desarrollo universal adquiere especial impulso a partir de la II Guerra Mundial; en Cuba, es en la década de los 60 que se considera académicamente como una especialidad.

En 1966 se crea el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) con la misión de desarrollar los aspectos clínicos, docentes e investigativos en esta especialidad y se

organizó gradualmente una infraestructura que ha permitido cumplir con estas misiones. En la actualidad existen: el Instituto Nacional de Investigaciones en Hematología e inmunología, 25 servicios clínicos de hematología de adultos y 14 pediátricos.

Se garantiza la terapia transfusional con hemocomponentes procedentes de 48 bancos de sangre, y se cuenta con otros inmunomoduladores de producción nacional como las gammaglobulinas humanas intramuscular y endovenosa (Intacglobín) procedentes de la Planta para el Fraccionamiento de Plasma, y el factor de transferencia leucocitario que produce el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Hasta la fecha, se han formado 194 especialistas médicos y decenas de tecnólogos con este perfil. En estas instituciones laboran, además, otros profesionales no médicos y especialistas médicos afines, como patólogos e inmunólogos. Se ha alcanzado una cobertura nacional de hematólogos e inmunólogos en las 14 provincias cubanas y el país se autoabastece de sangre de alta calidad, con las más de las 400 000 donaciones de sangre voluntarias y altruistas que se obtienen anualmente y que garantizan a todos los hospitales los componentes y hemoderivados necesarios.

ANEMIAS NUTRICIONALES

En esta área de investigación, los objetivos del trabajo desde las primeras etapas han permitido conocer las causas, frecuencia e intensidad de la anemia en nuestro país y su repercusión sobre el estado de salud del individuo; la prevención de la anemia por deficiencia de hierro en los grupos más expuestos; el desarrollo de una tecnología adecuada que permitiera enfrentar estos estudios con el más alto rigor científico; así como el estudio de las proteínas transportadoras del ácido fólico y el seguimiento de las enfermedades hematológicas malignas.

Se han identificado las poblaciones de riesgo para la deficiencia de hierro: las mujeres en edad fértil,¹ las embarazadas y los lactantes,^{2,3} y se han aplicado las recomendaciones profilácticas y terapéuticas necesarias para su prevención a nivel nacional.

HEMOGLOBINOPATÍAS

En el IHI existe un equipo multidisciplinario dedicado al tratamiento de las hemoglobinopatías,⁴⁻⁷ que presta especial atención a los aspectos biopsicosociales de estas enfermedades, entre ellos, la educación de los pacientes y de los familiares, con el objetivo de prevenir en lo posible las complicaciones.

El desarrollo del Programa Nacional de Prevención de la Anemia Drepanocítica (AD),⁸ con la aplicación consecuente del diagnóstico prenatal desde la década de los 80 y el pesquisaje para detectar la pareja de alto riesgo, constituye uno de los grandes logros terapéuticos de esta enfermedad.⁹ Esto ha permitido conocer la epidemiología de la AD (portadores de HbS 3,1 %), las frecuencias de los diferentes haplotipos del bloque beta asociados con la HbS: Benin 51 %, Bantú 41 % y Senegal 8 %; así como el desarrollo natural de la enfermedad.^{10,11} En la actualidad, la introducción de la oximetría de pulso (datos no publicados) y la ultrasonografía

Doppler transcraneal,¹² permite un mejor estudio clínico; y el uso de la hidroxiurea entre las medidas terapéuticas, ha propiciado un mejor pronóstico y calidad de vida en estos enfermos.^{13,14}

El seguimiento sistemático y periódico por consulta externa especializada, la administración sistemática de ácido fólico a todos los pacientes y de penicilina en los primeros 5 años de vida, ha contribuido igualmente a disminuir de manera considerable muchas complicaciones. El conocimiento profundo de las complicaciones graves y el empleo adecuado de la exanguinotransfusión y el recambio plasmático, han aportado buenos resultados.¹⁵ El uso del oxígeno hiperbárico y la ozonoterapia han facilitado una mejor evolución de muchas complicaciones.¹⁵ La realización de la esplenectomía parcial con rayos láser en niños con crisis de secuestro esplénico o hiperesplenismo, mejora el pronóstico de esta eventualidad.¹⁶

Consideramos que las investigaciones realizadas a lo largo de todos estos años han llevado a una comprensión más exacta de las diferentes manifestaciones de la AD, que ha permitido ampliar los conocimientos sobre aspectos pocos conocidos de la enfermedad y a su vez, ha dado la posibilidad de ofrecer una atención médica integral más útil y eficaz.

El estudio de otras hemoglobinopatías ha permitido determinar la frecuencia en el país de la alfa-talasemia, con el 5 %, y de beta_talasemia con el 0,9 %.¹⁷

Se han caracterizado más de 50 variantes moleculares cubanas, de ellas, 3 nuevas: HbJ Habana, HbJ Guantánamo y HbJ Camagüey. También, se han estudiado y caracterizado variantes de Costa Rica, Rusia, Hungría y Mozambique.¹⁷

Se ha trabajado en el estudio de las enzimas eritrocitarias, la G6PD y la frecuencia de su deficiencia en nuestra población, con interés clínico y genético, lo que ha posibilitado conocer variantes moleculares raras de G6PD en nuestra población: Santiago de Cuba, Pinar del Río, Ciudad de La Habana. Varadero, Matanzas, Baire, Guantánamo, Girón, Cienfuegos, Altahabana; y de otros países, como la de Puerto Limón, Costa Rica.¹⁸⁻²³

HEMOPATÍAS MALIGNAS

El tratamiento de las leucemias ha experimentado importantes avances en las últimas 3 décadas. Estos éxitos se deben a un conocimiento más profundo de la biología de la célula leucémica por métodos inmunológicos, genéticos y moleculares y una quimioterapia más intensiva, la introducción del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y los avances en el tratamiento al paciente grave, incluida la terapia antimicrobiana y la hemoterapia.

Desde 1985 se introdujo el estudio molecular de las hemopatías malignas,²⁴⁻²⁷ que incluye el diagnóstico inmunológico mediante anticuerpos monoclonales y más recientemente, por la citometría de flujo; el reordenamiento de genes de las inmunoglobulinas (Ig) y del receptor de las células T, así como de oncogenes y antioncogenes; el reordenamiento del oncogen bcr en la translocación 9:22 y el antioncogen p53 y el estudio del gen pml y RAR en la leucemia promielocítica.²⁸⁻³⁰

Se ha comenzado el estudio de las variantes moleculares del gen NPM1 en leucemias mieloides agudas y la determinación de la enfermedad residual, lo que

permite identificar la mutación NPM1 con ausencia de reordenamiento del gen FLT3 con un mejor pronóstico, y comprobar una remisión molecular completa en esta hemopatía.³¹ La introducción de esta técnica puede evaluarse como un hito de la aplicación de la biología molecular para el estudio de las leucemias y situó a Cuba entre los primeros países en la aplicación de este importantísimo método.

Desde hace varios años, la aplicación de protocolos terapéuticos internacionales para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), ha posibilitado la curación de muchos niños con esta enfermedad (hasta el 60 %), considerado como uno de los logros más significativos en la terapéutica; hasta el pasado año hemos estado vinculados al protocolo internacional BFM ALLIC 2002³² y actualmente al ALLIC 2009. La aplicación de estos protocolos terapéuticos, ha dependido en gran medida del desarrollo del estudio cromosómico, del desarrollo ininterrumpido de la caracterización inmunológica de estos enfermos y el reordenamiento genético molecular. Actualmente se ha iniciado el estudio de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo.

La introducción de drogas como el mesilato de imatinib (GLIVEC) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), ha permitido aplicar terapéutica de primera línea en 50 enfermos, de los cuales el 97 % mostró respuesta favorable.³³ Otros 120 pacientes resistentes al tratamiento con interferón, recibieron GLIVEC, con resultados exitosos.³⁴ Este resultado es un logro del sistema de salud cubano (SNS), por el mejor control de la enfermedad, la notable mejoría en la calidad de vida y la posibilidad de acceder a una novedosa terapéutica molecular.

El uso del ácido retinoico (ATRA) y la poliquimioterapia de consolidación en el tratamiento de la leucemia promielocítica (LPM), logró el 88 % de remisión completa, cifra similar a la comunicada inicialmente en países desarrollados. La adición de antraciclina al ATRA para la inducción, elevó los resultados favorables al 96 % de remisión en el total de pacientes: el 93,5 % en los adultos y el 100 % en niños, que se acompañó de un alto porcentaje de remisión molecular y supervivencia libre de enfermedad. Estos resultados se encuentran entre los mejores reportados en la literatura médica internacional, particularmente la respuesta obtenida en niños. El tratamiento de esta misma enfermedad con trióxido de arsénico (TOA) de producción nacional en el tratamiento de la LPM en recaída, alcanzó el 80 % de nueva remisión en los pacientes tratados, y se inició el TOA como tratamiento de primera línea y asociado con el ATRA en la consolidación y posconsolidación. La producción nacional del TOA permitió situarnos entre los primeros países en utilizar este tratamiento en la LPM.^{35,36}

En el 96,6 % de estos enfermos se pudo comprobar el gen híbrido ML-RARa, característico de esta dolencia. La remisión molecular se comprobó en el 91 % de los pacientes estudiados 2 años después de obtenida la remisión, y todos completaron su tratamiento satisfactoriamente; la detección de la enfermedad mínima residual en la LPM se realizó con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. Los avances terapéuticos y diagnósticos mencionados, han permitido un aumento significativo de la sobrevida y supervivencia libre de eventos, lo que ha repercutido favorablemente en el pronóstico y curación de estos enfermos.^{35,36}

En la actualidad, Cuba es el único país en vías de desarrollo que ha logrado implantar tratamientos intensivos a nivel nacional, con resultados comparables a los de los países desarrollados. Estos resultados expresan no solamente los avances en la salud pública, sino también la mejoría en el nivel de vida de la población, ya que es bien conocido que un nivel socioeconómico bajo y la malnutrición, influyen desfavorablemente en el pronóstico. La integración del país en grupos cooperativos

de trabajo, también ha sido factor de éxito en la aplicación de los protocolos de diagnóstico y tratamiento más eficaces.

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA. HEMOFILIA

El estudio bioquímico de los factores plasmáticos de la coagulación, permitió el hallazgo de una variante molecular de la protrombina, a la que se le denominó Protrombina Habana, y constituyó un resultado relevante.³⁷ Por otra parte, con el desarrollo de técnicas de purificación de proteínas, se lograron purificar los factores II y V y se obtuvieron los primeros resultados del estudio de un activador plasmático del plasminógeno.

La evaluación integral del paciente hemofílico fue otro de los aspectos que se abordó desde la década de los 80, con la participación de grupos de trabajo multidisciplinarios de la institución. En los estudios inmunológicos se encontraron alteraciones de la inmunidad celular y humoral, así como la presencia de inmunocomplejos circulantes y activación de la vía alternativa del complemento.^{38,39} Por otra parte, se estudiaron las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los inhibidores del factor VIII en estos pacientes y algunas manifestaciones clínicas, como las complicaciones digestivas, neurológicas y ortopédicas, y su manejo terapéutico.⁴⁰⁻⁴²

Igualmente, se estudiaron los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos del hematoma del psoas,^{43,44} y se evaluaron los resultados obtenidos por la introducción de la sinovectomía quirúrgica en el tratamiento de la artropatía crónica.⁴⁵ Años más tarde, se incorporaría la artroscopia para la realización de este tipo de cirugía, con resultados excelentes en el tratamiento de la artropatía hemofílica;⁴⁶ actualmente también se aplica la radiosinoviortesis.

El estudio psicosocial en niños y adultos hemofílicos permitió establecer que la hemofilia es un trastorno somatopsíquico, y sentó las bases para un adecuado manejo terapéutico integral de estos pacientes.^{47,48} El Programa de Atención Integral al Paciente Hemofílico, que constituye una realidad en Cuba, asociado con la creación de la Sociedad Cubana de Pacientes Hemofílicos, como parte de la Sociedad Cubana de Hematología, en un trabajo estrecho de cooperación con la Federación Mundial de Hemofilia, ha tenido una repercusión notable en los avances en el manejo de esta enfermedad.

Actualmente, el tratamiento de los pacientes hemofílicos con Factor VIII recombinante y con el factor VIIa activado (Novoseven) en los pacientes con inhibidores para el factor VIII, constituye un logro para la calidad de vida y sobrevivencia de nuestros enfermos y de la salud pública cubana.

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Desde el año 1985 se ha desarrollado el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, autólogo y alogénico, en pacientes pediátricos y adultos, lo que ha permitido el tratamiento de pacientes con hemopatías malignas. Este proceder se ha extendido a otras instituciones de las provincias Ciudad de La Habana y Villa Clara, en concordancia con el desarrollo de las técnicas para determinar el grado de

histocompatibilidad, que también se han aplicado en el estudio de asociación con el diagnóstico de enfermedades y determinación de paternidad.

La introducción tecnológica del estudio de los sitios polimórficos del ADN (VNTR), ha permitido el estudio del quimerismo molecular en todos los pacientes trasplantados para verificar el resultado de este proceder terapéutico,⁴⁹ lo que ha ubicado a nuestro instituto a un nivel científico comparable con los centros más reconocidos del mundo.

MEDICINA REGENERATIVA

Desde el año 2004 se inició la terapia celular regenerativa con células madre hematopoyéticas adultas autólogas liderado por el IHI con la participación de otros centros de investigación y de asistencia médica del país. Su aplicación fundamental ha sido en enfermos con insuficiencia arterial en miembros inferiores,⁵⁰⁻⁵² y se ha extendido este tratamiento a 6 provincias cubanas.^{53,54} Se han tratado hasta el presente con este nuevo proceder terapéutico, 563 pacientes con esta dolencia angiológica, y los resultados han sido satisfactorios de manera general. También se ha aplicado esta terapéutica de avanzada en otras áreas de trabajo como en enfermedades del sistema nervioso,⁵¹ la cardiopatía isquémica,⁵⁵ las necrosis óseas⁵⁶ y otras entidades, que al cierre de mayo de 2010 totalizaban 1 478 los enfermos beneficiados.

MEDICINA TRANSFUSIONAL

Desde la década de los 70, en que se constituyó el Programa Nacional de Sangre en Cuba, se logró que el 100 % de las donaciones de sangre sean voluntarias y altruistas. Progresivamente se introdujo el pesquisaje individual en todos los bancos de sangre del país para todas las enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre, como la sífilis y los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2, las hepatitis B y, mediante un método ultramicroanalítico (Tecnología SUMA, Cuba) validado internacionalmente por el Centro de Inmunoensayo de La Habana, con métodos confirmatorios por biología molecular en casos dudosos o positivos.^{57,58} Actualmente se está introduciendo de manera gradual, el pesquisaje por las técnicas de ácidos nucleicos, lo que ha garantizado el suministro seguro de hemocomponentes a nuestro SNS: de plasma al laboratorio de fraccionamiento plasmático y de leucocitos al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología para la obtención del factor de transferencia leucocitario.

Se ha trabajado en todos los aspectos relacionados con la hemovigilancia, como la creación de los Comités Hospitalarios de Transfusiones y el diseño de un ensayo piloto en la provincia de Matanzas con estos fines,⁵⁹ actualmente en extensión a todo el país.

Desde sus inicios, los bancos de sangre han contado con un departamento de Aseguramiento de la Calidad, pero ya desde el 2002 se ha comenzado a trabajar en la implantación de los Sistemas de Gestión de Calidad en Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión, para una acreditación futura. Cuba cuenta con los Procederes Técnicos para Bancos de Sangre y Servicios de Transfusiones⁶⁰ y las Guías de Uso Clínico de los Hemocomponentes,⁶¹ a disposición de todos los centros hospitalarios del país.

El Programa Nacional de Sangre en Cuba ha contado con el reconocimiento de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), lo cual se ha logrado por el enfoque integral de procesos interrelacionados en esta actividad, coordinados y liderados por una unidad de elevado nivel científico- técnico.⁵⁷

INMUNOHEMATOLOGÍA

También en la década de los 70, se realizaron estudios de frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y de la prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en donantes de sangre, y se introdujeron métodos de detección de anticuerpos (AC) antiplaquetarios y antileucocitarios por las técnicas de aglutinación y linfocitotoxicidad.⁶²

En esta misma etapa se iniciaron las prácticas de la exanguinotransfusión y la plasmaféresis terapéutica de forma manual, en el tratamiento de las complicaciones en enfermos con anemia drepanocítica y algunas enfermedades autoinmunes con autoanticuerpos e inmunocomplejos circulantes. También se introdujeron nuevas técnicas que perfeccionaron los estudios de AC antieritrocitarios, tales como el uso de enzimas proteolíticas (papaína y bromelina), el empleo de policationes (polibrene y protamina) y de polietilenglicol 8 000, así como las técnicas de inmunofluorescencia y hemaglutinación en fase sólida para la detección de AC antiplaquetarios.⁶²

Un logro importante en los inicios de la década de los 80, fue la confección y conservación a -20 °C, de un panel de eritrocitos fenotipados que permitió optimizar la caracterización de AC antieritrocitarios, y consecuentemente, el estudio y la hemoterapia de los enfermos aloinmunizados.⁶²

Se obtuvieron sueros hemoclasificadores de diversas especificidades a partir de fuente animal (anti M y anti N en conejos) y humana a partir de enfermos o embarazadas aloinmunizadas (anti C y anti D, anti E, etc). En 1984 se obtuvo suero de Coombs anti C3 por la inmunización en aves y en 1986, suero de Coombs poliespecífico en caballo.

Se continuó desarrollando el estudio y manejo de problemas inmunohematológicos pre y perinatales como: la detección, identificación y monitoreo del título de AC eritrocitarios en embarazadas, el estudio de la protección brindada por la gammaglobulina anti D de producción nacional en la profilaxis de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), el uso terapéutico de las plasmaféresis y la gammaglobulina endovenosa en embarazadas aloinmunizadas, el diagnóstico y la búsqueda de sangre compatible a pacientes aloinmunizados, el diagnóstico inmunohematológico de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) y la EHRN, y el control de la calidad de los sueros hemoclasificadores y antiglobulínicos producidos por los diferentes bancos de sangre del país.⁶²

En los inicios de la década de los 90, se desarrollaron nuevas técnicas para optimizar el estudio de las AHAI, como una técnica inmunoenzimática para la detección de IgG y C3 que permite detectar un reducido número de estas moléculas en la superficie del hematíe, no detectado por la técnica de antiglobulina convencional; y la introducción del ensayo monocitoeritrocito para el seguimiento y pronóstico de estos casos.⁶²

Se realizan estudios para detectar AC anti *N-like* en enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a tratamiento hemodialítico, y la presencia de autoanticuerpos en pacientes con LMC después de tratamiento con interferón recombinante. También se perfeccionan los estudios de pacientes aloinmunizados.⁶²

Se introdujo el tratamiento de hematíes con ditioneitol (DTT) para la remoción de antígenos Kell y LW, entre otros, lo que resulta de utilidad en la identificación de AC eritrocitarios cuando desean discriminarse estas especificidades. Se realiza un estudio a gran escala de la frecuencia génica y fenotípica de los antígenos de los sistemas de grupos sanguíneos ABO y Rh en donantes de sangre y otro de las variantes del antígeno Rho (D) del sistema Rhesus, y sobre el control de la calidad de concentrados de plaquetas, por colaboración con el Centro de Transfusión del Norte de Londres.⁶²

Se inician los trabajos de obtención de anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos contra los antígenos de grupo sanguíneo A y B por parte de la Universidad de La Habana y el IHI, en colaboración con el Centro de Inmunología Molecular (CIM), con estudios de caracterización y su evaluación.

El Laboratorio de Inmunoematología participa en la detección y caracterización de anticuerpos eritrocitarios y pruebas de compatibilidad pretransfusionales dirigidos por el *National Institute for Biological Standards and Control* del Reino Unido; es además el Laboratorio de Referencia Nacional para el Control de la Calidad de los Diagnosticadores de la Red Nacional de Sangre y evaluador en la caracterización de nuevos patrones internacionales de reactivos (Comité de Expertos de Estandarización de Productos Biológicos de la OPS/OMS).⁶³⁻⁶⁶

INMUNOLOGÍA

En el área de la Inmunología, además del desarrollo de la tecnología para garantizar el inmunofenotipaje de las hemopatías malignas, el estudio inmunológico de estas y otras enfermedades hematológicas,⁶⁷⁻⁶⁹ la creación y desarrollo de la histocompatibilidad en el país para la tipificación de los antígenos de histocompatibilidad,⁷⁰ la cuantificación y caracterización celular en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y la medicina regenerativa; también se desarrolló el diagnóstico de diferentes enfermedades infecciosas y estudios epidemiológicos de diferentes infecciones virales en la población cubana.⁶⁷

Desde el año 1966 se establecieron las consultas médicas de Inmunología para pacientes pediátricos y adultos, y se ha perfeccionado el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias y secundarias, las enfermedades autoinmunes y el desarrollo de la inmunoepidemiología. Otras áreas como la evaluación de nuevos productos inmunomoduladores, incluidas las alternativas de productos biológicos naturales, han sido objeto de trabajo.⁶⁷

DOCENCIA Y PERFECCIONAMIENTO

La realización de todas estas actividades y subsecuentes logros, han sido posibles por contar con programas de capacitación de alto nivel en la formación de especialistas en Hematología e Inmunología para la cobertura nacional; así como de Tecnología de la Salud, programas de maestrías, cursos de posgrado, y todos

aquellos diseñados y orientados por la OPS para el desarrollo de la Medicina Transfusional a nivel nacional.

INVESTIGACIONES RELEVANTES

Además de las investigaciones y proyectos que mantiene para el desarrollo de las diversas ramas en que trabaja, el IHI ha tenido una participación importante, con resultados decisivos, en algunos desastres biológicos o físicos como: la epidemia de dengue hemorrágico; la neuropatía epidémica; el accidente en Goiania, Brasil; epidemia en Achuapa, Nicaragua; accidente en la Planta Electronuclear de Chernobil, Ucrania. El IHI ha recibido numerosos reconocimientos y premios nacionales e internacionales por su colaboración en estas y otras situaciones.

También participó en las investigaciones biomédicas realizadas con motivo del vuelo cósmico conjunto cubano-soviético que tuvo lugar en septiembre de 1980, con el experimento *Inmunidad*, dirigido a estudiar en tierra, antes y después del vuelo cósmico, los cambios en la respuesta inmune por el carácter estresante de la aventura espacial.

PROYECCIONES DE COLABORACIÓN 2010-2015

Para este período, en Cuba, nos hemos propuesto ampliar nuestra colaboración con los países de América Latina y el Caribe y de otras regiones, en los siguientes objetivos priorizados: hemofilia y otros trastornos hemostáticos, anemia drepanocítica, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y de cordón umbilical, desarrollo de la Medicina Regenerativa, diagnóstico de inmunodeficiencias, Medicina Transfusional y bancos de sangre, hemopatías malignas, y además la docencia de posgrado y educación continuada en nuestras ramas de trabajo.

Como un paso inicial, sugeriríamos la colaboración para el diagnóstico y tratamiento de la LPM, pues según datos epidemiológicos publicados, se conoce que la incidencia de esta enfermedad es mayor en los latinoamericanos. Hasta donde tenemos conocimiento, el tratamiento que actualmente es posible, no se ha generalizado en todos los países del área por el alto costo de los medicamentos. Los resultados en Cuba con el trióxido de arsénico (Arsenín) producido en el país, han sido muy beneficiosos, y esta posibilidad pudiera extenderse a los países del área.

Los intercambios que en el presente se realizan relacionados con la Medicina Transfusional, pueden llevarse a un plano integral de colaboración que fortalezca los vínculos y que propicie una mayor integración en este campo.

La experiencia acumulada durante más de 4 décadas y los positivos resultados alcanzados, además de la voluntad expresa por nuestra parte de desarrollar una colaboración integrada con otros países, en particular de nuestra región, nos permiten ofrecer la posibilidad del establecimiento de convenios bilaterales y multilaterales que contribuyan a elevar los conocimientos de las respectivas comunidades científicas, y optimizar los niveles de salud y la calidad de vida de nuestros pueblos, lo que constituirá un beneficio para todos los involucrados en esta colaboración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómis-Hernández I, Gautier du Defaix-Gómez H, Salazar-Antúnez A, Forrellat-Barrios M. Deficiencia de hierro y ácido fólico en mujeres en edad fértil. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1998;14:143-9. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol14_3_98/hih03398.htm
2. Gautier du Défaix-Gómez H, Forrellat-Barrios M, Fernández-Delgado N, Sánchez-Suárez Y, Gómis-Hernández I. Factores de riesgo de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes de un área de salud. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1999;15:175-81. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000300002&lng=es
3. Forrellat-Barrios M, Gautier du Defaix-Gómez H, Fernández-Delgado N, Sánchez-Suárez Y, Gómis-Hernández I. Deficiencia de hierro en lactantes de un área de salud. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1998;14:137-42. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol14_3_98/hih02398.htm
4. Colombo S, Svarch E, Martínez G. Introducción al estudio de las hemoglobinopatías. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1982.
5. Colombo B, Martínez G. Hemoglobin variants in Cuba. Hemoglobin. 1985;9:415-22.
6. Martínez G, Colombo B. Alfa-thalassemia in Cuba. Acta Haematologica. 1975;55:36-40.
7. Martínez G, Cañizares ME. Genetic haemoglobin abnormalities in 2363 Cuban newborns. Hum Genet. 1982;62:250-2.
8. De la Torre E, Colombo B, Hernández P, Heredero L, Svarch E. Taller de sicklemia. Rev Cubana Pediatr. 1974;46:249-61.
9. Heredero L, Granda H, Suárez JA, Atland K. An economic high-speed electrophoretic screening system for hemoglobin S and other proteins. Humangenetik. 1974;21:167-77.
10. Muñiz A, Puig A, Cabrera M, Fernández J, Martínez G. Marcadores genéticos en pacientes con anemia drepanocítica de la provincia de Cienfuegos: haplotipos del bloque β y α -talasemia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000;16:142-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000200010&lng=es
11. Muñiz A. Aplicación de las técnicas de biología molecular en el estudio de la anemia drepanocítica y de la β -talasemia. Tesis para la obtención del Grado Científico de Dr. en Ciencias Médicas. La Habana; 2001.
12. Menéndez A, Scherer C, Mesa F, Arencibia A, Nordet I, Pozo A, et al. Ultrasonografía doppler transcraneal en niños con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25 (Sup): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih05409.htm

13. Machín S, Svarch E, Agramonte O, Núñez A, Menéndez A, Hernández C, et al. Tratamiento con dosis moderadas de hidroxiaurea en la drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Svarch E, Machín S, Nieves RM, Mancía de Reyes AG, Navarrete M, Rodríguez H. Hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease in Central América and the Caribbean countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:111-2.
15. Espinosa E, Svarch E, Martínez G, Hernández P. La anemia drepanocítica en Cuba. Experiencia de 30 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1996;12:1-8. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol12_2_96/hih08296.htm
16. Svarch E, Nordet I, Valdés J, González A, Machín S, De la Torre E. Partial splenectomy in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2003;88:222-3.
17. Martínez G, Hernández A, Corral L, Muñiz A, Hernández A. Biología molecular en hemoglobinopatías y hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1996;12:81-6. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol12_2_96/hih02296.htm
18. González R, Estrada M, Colombo B. G6PD polymorphism and racial admixture in the Cuban population. *Humangenetik*. 1975;26:75-8.
19. González R, Ballester JM, Estrada M, Lima F, Martínez G, Wade M, et al. A study of the genetical structure of the Cuban population: Red cell and serum biochemical markers. *Am J Hum Genet*. 1976;28:585-96.
20. González R, Wade M, Estrada M, Svarch E, Colombo B. G6PD Pinar del Río: A new variant discovered in a Cuban family. *Biochem Genet*. 1977;15:909-13.
21. Estrada del Cueto M, Herrera García M, Mayo de las Casas C, Pérez Diez de los Ríos G, Estrada M, González R. Ictericia neonatal y deficiencia de G6PD en la Ciudad de La Habana. *Rev Invest Clin*. 1983;35:297-9.
22. Estrada del Cueto M, Herrera García M, Mayo de las Casas C, Pérez Diez de los Ríos G. Caracterización molecular de variantes de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) en la población cubana. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;24: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200006&lng=es
23. Elizondo J, Sáenz GF, Páez A, Ramón M, Gutiérrez A, Estrada M, et al. G6PD Puerto Limón: A new deficient variant of G6PD associated with congenital nonspherocytic hemolytic anemia. *Hum Genet*. 1982; 62:110-2.
24. Carbonel N. Estudio molecular de los linfomas. Trabajo de terminación de la Especialidad en Hematología. La Habana, 1989.
25. Duvergel E. Estudio molecular por PCR-heterodúplex en el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos. Trabajo de Terminación de la Especialidad en Hematología. La Habana, 2006.

26. Amor AM, Matos R, Martínez G. Diagnóstico de linfomas cutáneos mediante detección de clonalidad por PCR-heterodúplex. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Hernández A, Corral L, Muñiz A, Aláez C, Espinosa E, Martínez G, et al. Further evidence on the molecular heterogeneity of chronic myelocytic leukemia. Ann Hematol. 1991;62:17-22.
28. Corral L, Muñiz A, Aláez C, Hernández G, Espinosa E, González A, et al. Reordenamiento de los genes RAR alfa y PML en la leucemia promielocítica. Sangre. 1995;40:71-4.
29. Martínez G, Perdomo Y. Detección del gen híbrido PML-RARa por RT-PCR en la leucemia aguda promielocítica: consideraciones técnicas e importancia clínica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1998;14:117-20. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol14_2_98/hih09298.htm
30. Martínez G, Cayado N, Muñiz A, Espinosa E, Dorticós E, González A, et al. Diagnóstico molecular de la leucemia aguda promielocítica: resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000;16:125-31. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000200007&lng=es
31. Amor-Vigil AM, González-Medina Y, Menéndez-Veitía A, Robaina-Herrera TM, Pérez-Román G, Núñez-Quintana A, et al. Estudio de la mutación tipo a del gen nucleofosmina-1 en la leucemia mieloide aguda (Ima). Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [serie en internet]. 2009; 25(supl). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih07409.htm
32. González A, Fernández R, Martínez L, Campo M, Márquez E, Menéndez A, et al. Tratamiento en Cuba de la leucemia linfocítica aguda en el niño en Cuba con el protocolo ALLIC BFM 2002. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009; 25 (Supl): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hihsu409.htm
33. Pavón Morán V, Gómez Baute R, Hernández Ramírez P, Lam RM, Jaime JC, Macías I, et al. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con mesilato de imatinib (Glivec) en pacientes resistentes o intolerantes al interferón α recombinante. Resultados de Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25: Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm
34. Espinosa E, Espinosa EE, Pavón V, Hernández C, Ávila O, Ramón L, et al. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con mesilato de imatinib en pacientes resistentes o intolerantes al interferón α recombinante. Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010;26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
35. Hernández P, Martínez G, Espinosa E, Losada R, González A, Machín S, et al. Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido transretinoico y quimioterapia intensiva. Evolución clínica y molecular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2002:18. Disponible en:
-

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

36. Hernández-Padrón C, Machín-García S, Gómez-Carril M, Ramón-Rodríguez LG, Losada-Buchillón R, Agramonte-Llanes O, et al. Uso del trióxido de arsénico (Arsenin ®) en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2007;23: Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es

37. Rubio R, Almagro D, Cruz A, Corral JF. Prothrombin Habana: A new dysfunctional molecule of human Prothrombin associated with a True Prothrombin deficiency. Br J Haematol. 1983;54:553-60.

38. Villaescusa R, Calzadilla F, Rubio R, Segarra M, Guerreiro AM, Almagro D. Inmunocomplejos circulantes y activación del complemento en la hemofilia A. Rev Cubana Inmunol Hemoter. 1987;3:163-73.

39. Rivero R, Macías C, del Valle L, Lorigados L, Inclán G, Aranda RE, et al. Alteraciones inmunológicas en pacientes hemofílicos tratados con crioprecipitado no asociados con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1990;6:262-71.

40. Almagro D, Rubio R, González I, Díaz A, González A. Vida natural de los inhibidores del Factor VIII en pacientes hemofílicos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1990;6:343-55.

41. González A, Fernández R, Suárez E, Almagro D, Vázquez B. Alteraciones digestivas en la hemofilia A. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1985;1:209-14.

42. Espinosa E, Sagarra M, Suárez D, Carnot J, Almagro D, Hernández P. Complicaciones neurológicas en la hemofilia. Rev Cubana Med. 1985;24:414-9.

43. Sagarra M, Almagro D, Espinosa E, Palet CR. Hematoma del psoas en el hemofílico. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1986;2:62-7.

44. Sagarra M, Almagro D, Svarch E, González P. La sinovectomía en la artropatía hemofílica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1988;4:87-95.

45. Sagarra M, González J, Cantero D, Nordet I, Almagro D. Sinovectomía artroscópica en la artropatía hemofílica de la rodilla. Rev Iberoamer Tromb Hemost. 1992;5:29-32.

46. Sagarra-Veranes M. Sinovectomía con rifampicina en pacientes hemofílicos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2003;19(1). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

47. Loy A, Durán MA, Almagro D. Estudio psicosocial del niño hemofílico. Acta Hematol. 1981;5:3-46.

48. Loy A, Álvarez M, Durán MA, Almagro D. Consideraciones psicopatológicas en un grupo de hemofílicos adultos. Rev Cubana Med. 1981;20:38-44.

49. Amor AM, Jaime JC, Pavón V, Figueredo YE, Luna C, Wilford M, et al. Quimerismo molecular en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005;21: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
50. Hernández P, Artaza H, Díaz AJ, Cortina LD, Lam RM, Pol N, et al. Autotrasplante de células madre adultas en miembros inferiores con isquemia crítica. Rev Esp Invest Quirur. 2007;10:204-11.
51. Suárez-Monteaagudo C, Hernández-Ramírez P, Álvarez-González L, García-Maeso I, de la Cuétara-Bernal K, Castillo-Díaz L, et al. Autologous bone marrow stem cell neurotransplantation in stroke patients. An open study. Restor Neurol Neurosc. 2009;27:151-61.
52. Peix A, Hidalgo J, Dorticós E, Llerena L, Paredes A, Torres M, et al. Reparación del miocardio mediante la terapia con células madre. Article N° AJ 32-1 Alasbimn J [serial on the Internet]. 2006; 8: Disponible en: <http://worldwidescience.org/topicpages/a/autologous+cell+therapy.html>
53. Cabrera M, Fernández J, Marrero I, Ramírez N, Álvarez K, Guerra T, et al. Autotrasplante de células madre hematopoyéticas en miembros Inferiores isquémicos de pacientes con aterosclerosis obliterante en los estadios III-IV de la clasificación de Fontaine. Experiencia en Cienfuegos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25 (Supl.): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm
54. Aparicio Suárez JL, Alfonso Simón A, Rivera Ramos O, Reyes C. Extensión de la medicina regenerativa en Cuba. Experiencias Villaclareñas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25 (Supl.): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm
55. Obregón A, Wilford M, Ysla R, Aroche R, Figueredo Y, Luna C, Seguridad y eficacia de la implantación por vía coronaria de células madre hematológicas de sangre periférica obtenidas por aféresis en el infarto agudo del miocardio. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25 (Supl.): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm
56. Baganet A, Pérez E, Hernández P, Dorticós E, Luaces L, Del Valle L. Implante de células mononucleares hematopoyéticas en necrosis aséptica de la cadera. II Simposio Internacional de Medicina Regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25 (Supl.): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm
57. Ballester JM. El Programa de Medicina Transfusional de Cuba. Rev Panam Salud Pública. 2003;3:160-4.
58. Alfonso ME, Lam RM, Ballester J M, Cao W, Ballester L, Morales CJ. Estructura y funcionamiento de los bancos de sangre en 4 provincias cubanas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2004;20: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000100009&lng=es
59. Silva H, López JA, Cárdenas E, Ballester JM, Bencomo A, et al. Desarrollo de un sistema de hemovigilancia en el Hospital "Iluminado Rodríguez" del Municipio
-

Jagüey Grande, Matanzas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [serie en internet]. 2006;22: Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000300007&lng=es

60. Ballester JM, Alfonso ME, Ballester L, Bencomo A, Cortina L, Macías C, et al. Procederes para bancos de sangre y servicios de transfusiones. La Habana: Instituto de Hematología e Inmunología, Organización Panamericana de la Salud; 2004.

61. Ballester JM, Alfonso ME, Bencomo A, Castillo D, Cortina L, López de Roux MR, et al. ABC de la Medicina Transfusional. Guías Clínicas. La Habana: Instituto de Hematología e Inmunología, Comisión Nacional de Sangre, Organización Panamericana de la Salud; 2006.

62. Alfonso ME, Bencomo A, Alfonso Y, Ballester JM. Desarrollo de la hemoterapia y la inmunohematología en los 30 años del Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1996;12:154-60. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol12_2_96/hih12296.htm

63. Suárez L, Rivero RA, Bencomo AA, Díaz T, González J, Rodríguez T, et al. Ensayo de terreno de anticuerpos monoclonales hemoclasificadores obtenidos en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1997;13:63-9.

64. Suárez L, Rivero RA, Pérez R, Bencomo AA, Torres F, Martínez M, et al. Reactivo hemoclasificador monoclonal cubano Hemo-CIM anti-A: Estudio de estabilidad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1999;15:137-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000200010&lng=es

65. Suárez L, Hernández A, Rivero RA, Bencomo AA, Rodríguez T. Sistema analítico de evaluación de la actividad biológica y una base documental que garantice la producción y calidad del reactivo hemoclasificador Hemo-CIM anti-A. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000;16:132-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000200008&lng=es

66. Rivero RA, Suárez LE, Bencomo AA, González RA, González JM, Ballester JM, et al. Obtención de un reactivo monoclonal hemoclasificador Anti-A para el sistema de grupos sanguíneos ABO. Biotecnol Aplicada. 2004;21:167-9.

67. Macías C, Villaescusa R, Ustáriz C, Ballester JM. Tres décadas del desarrollo de la inmunología: su significación clínica y experimental. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1996;12:145-53. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol12_2_96/hih11296.htm

68. Marsán V, Cos Y, Sánchez M, Socarrás B, Macías C, del Valle L, et al. Relevancia biológica y clínica del inmunofenotipaje celular en la leucemia linfocítica aguda del niño. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;24: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000100006&lng=es

69. Sánchez M, Marsán V, Socarrás B, Cos Y, Rivero R, Martínez M et al. Caracterización inmunofenotípica de la leucemia linfocítica crónica-B. Rev Cubana

Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2007;23: Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000200004&lng=es

70. Morera LM, Ustáriz C, García MA, Díaz N, Lam RM, Guerreiro AM, et al. Frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA en una muestra de la población cubana. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005; 21: Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300005&lng=es

Recibido: 25 de agosto del 2010.

Aprobado: 10 de septiembre del 2010.

Prof. DrC. *José M. Ballester-Santovenia*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. Ciudad de La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu; ihi@infomed.sld.cu
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih/index.php>