

## Investigaciones relevantes en el Instituto de Hematología e Inmunología en la década 2000-2009

### Relevant researches in the Institute of Hematology and Immunology during 2000-2009

Dra. Rosa M. Lam-Díaz, Prof. DrC. Porfirio Hernández-Ramírez, Prof. DrC. José M. Ballester-Santovenia

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

---

#### RESUMEN

A partir de la creación en 1966 del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), se abrieron nuevas perspectivas para el desarrollo e integración de estas especialidades en Cuba. Con el decursar de los años, estas posibilidades se han ido haciendo realidad y se han aportado diversos resultados que han permitido incrementar en nuestro país, los conocimientos sobre diferentes aspectos vinculados con estas especialidades. En el IHI se hace una selección periódica de los temas priorizados de investigación y con estos se confeccionan los planes de investigación a corto, mediano y largo plazo. Sobre esta base, en la última década se han establecido los objetivos priorizados y se han seleccionado los resultados científico-técnicos más relevantes. El presente artículo muestra la relación de estos resultados y describe la contribución de cada uno de ellos al desarrollo científico-técnico alcanzado por la institución durante la década 2000-2009.

**Palabras clave:** investigaciones relevantes, leucemia, drepanocitosis, hemofilia, células madre, biología molecular, medicina transfusional, moléculas de adhesión.

---

#### ABSTRACT

From the creation in 1966 of the Institute of Hematology and Immunology (IHI) new perspectives were opened for the development and integration of these specialties in Cuba. In the course of time, these possibilities became reality yielding

different features linked to these specialties. In the IHI a periodic selection is made of the priority subjects of research and with its use the short, medium and long-term research plans are designed. On this base during the past decade have been established the priority objectives and the more relevant scientific-technical results have been selected describing the contribution of each to scientific-technical development for our institution during 2000-2009.

**Key words:** Relevant researches, leukemia, drepanocytosis, hemophilia, stem cells, molecular biology, transfusion medicine, adhesion molecules.

---

## INTRODUCCIÓN

Con la creación en 1966 del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), se abrieron nuevas perspectivas para el desarrollo e integración de estas especialidades en Cuba. Durante todo el tiempo transcurrido desde entonces, estas posibilidades se han ido haciendo realidad, y se han aportado diversos resultados que han permitido incrementar en nuestro país los conocimientos sobre diferentes aspectos vinculados con estas especialidades. Muchos de estos resultados fueron ya comunicados en el número especial de la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia editado para que sirviera como base histórica de futuras proyecciones y para celebrar y conmemorar el trigésimo aniversario de la fundación del instituto.<sup>1</sup>

En el IHI se hace una selección periódica de los temas priorizados y con estos se confeccionan los planes de investigación a corto, mediano y largo plazo. Sobre esta base, en la última década se han planteado los siguientes temas priorizados:

- Medicina transfusional y bancos de sangre.
- Hemopatías malignas.
- Hemofilia y otros trastornos hemostáticos.
- Drepanocitosis y otras hemoglobinopatías.
- Alteraciones enzimáticas de la membrana de las células sanguíneas.
- Deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12.
- Trasplante de médula ósea, de células madre hematopoyéticas y otras afines.
- Estudios inmunológicos aplicados al diagnóstico de enfermedades del sistema inmune y hematológicas.

A continuación se relacionan los resultados seleccionados como relevantes en los últimos 10 años.

## AÑO 2000

### Estudio molecular del gen MLL en 30 pacientes con leucemias agudas

Se realizó la introducción del estudio del gen MLL en nuestro país y se analizaron los ADN de 30 pacientes con leucemias agudas (LA), incluidos niños y adultos, que en el momento del estudio se encontraban en fase inicial o en recaída. Solo 1 de los

---

30 pacientes mostró bandas de reordenamiento con 2 enzimas de restricción diferentes. Este era un niño con leucemia mieloide aguda (LMA) subtipo M5b, lo cual concuerda con los datos existentes en la literatura.<sup>2</sup>

### **Autoanticuerpos en pacientes hematológicos tratados con interferón alfa**

Este estudio se realizó en 45 pacientes: 32 con leucemia mieloide crónica (LMC) y 13 con otras enfermedades linfoproliferativas (ELP). Todos los pacientes con ELP y 20 con LMC recibieron tratamiento con interferón alfa (IFN) natural o recombinante alfa 2b. Se detectaron autoanticuerpos eritrocitarios en el 80 % de los pacientes con LMC. En 5 pacientes se detectaron otros autoanticuerpos. No hubo manifestaciones de enfermedades autoinmunes. En los pacientes con ELP se encontraron autoanticuerpos en 3 pacientes (23 %) y autoanticuerpos antiparietales y antinucleares en 2 (14,3 %).<sup>3</sup>

### **Diagnóstico molecular de la leucemia aguda promielocítica. Resultados preliminares**

En 38 pacientes con leucemia aguda promielocítica (LPM) se realizó el estudio molecular del gen PML-RAR $\alpha$ . En 36 pacientes se demostró la presencia del gen híbrido y 2 fueron negativos. Del total de enfermos con resultados positivos, 19 (55 %) fueron bcr 1; 2 (5 %) fueron bcr 2; y 14 (40 %) bcr 3. Todos los pacientes con resultados positivos respondieron al tratamiento con ácido transretinoico (ATRA). En 1 de los 2 pacientes con resultados negativos se demostró la presencia de la t(11;17). Ninguno de estos 2 enfermos respondió al tratamiento con ATRA.<sup>4</sup>

### **Estudio del reordenamiento molecular de los genes TEL/AML1 en la leucemia linfocítica aguda. Resultados preliminares**

Mediante biología molecular se ha demostrado la existencia de una translocación críptica, la t(12;21) (p12;q22) en la leucemia linfocítica aguda (LLA) de tipo B, que no se detecta por las técnicas citogenéticas convencionales e involucra los oncogenes TEL y AML1. Esta alteración es actualmente la más común en esta leucemia y se observa en aproximadamente el 25 % de los casos. En este trabajo se incluyeron 20 pacientes pediátricos con LLA tipo B, que se encontraban en la fase de diagnóstico inicial o en recaída. Solo 5 pacientes mostraron reordenados los genes TEL/AML 1, lo que representa el 25 % de los casos, y que concuerda con lo comunicado en la literatura.<sup>5</sup>

## **AÑO 2001**

### **Frecuencia de la leucemia promielocítica en Cuba**

Se realizó el análisis de 1 112 pacientes con LA de todo el país: 714 adultos y 398 niños menores de 15 años de edad; 637 (554 adultos y 83 niños) presentaron LMA, y se diagnosticaron 98 (72 adultos y 26 niños) con LPM. La LPM representó el 8,9 % de todos los casos de LA en adultos y el 6,5 % de los niños. Su frecuencia en relación con el total de casos de LMA sin límite de edad representó el 15,3 %. En los niños fue del 31,3 %, mientras que en los adultos fue solo del 13 %. En nuestro estudio se pudo comprobar que de forma similar a lo que ocurre en ciertas regiones geográficas y grupos poblacionales, existe un incremento de la frecuencia de LPM en niños.<sup>6</sup>

### **Introducción del método inmunocitoquímico de la fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina para la clasificación inmunológica de los síndromes linfó y mieloproliferativos agudos**

El inmunofenotipaje celular en 30 pacientes con el diagnóstico de síndromes linfó y mieloproliferativos agudos, se realizó por el método inmunoenzimático fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina (APAAP) introducido en nuestros laboratorios. Los marcadores estudiados fueron: CD3, CD5, CD7, CD10, CD13, CD15, CD22, CD33, CD34 y CD41 mediante los anticuerpos monoclonales correspondientes, según cada caso. Se pudo comprobar que el APAAP resultó un método rápido y tan eficaz como otras técnicas enzimáticas para la clasificación inmunológica de los síndromes linfó y mieloproliferativos.<sup>7</sup>

### **Reordenamiento del gen MLL en pacientes pediátricos con leucemia aguda**

En 29 niños con LA se realizó el estudio molecular del gen MLL mediante la técnica de *Southern blot*. Se encontró reordenamiento genético en 3 pacientes menores de 1 año con LMA de tipo M5, con leucocitosis y visceromegalia. Estos pacientes fallecieron sin alcanzar la remisión, lo que confirmó el valor del reordenamiento del gen MLL como indicador de alto riesgo.<sup>8</sup>

## **AÑO 2002**

### **Comparación del ultramicrométodo inmunocitoquímico con el de la fosfatasa alcalina-anti fosfatasa alcalina para la cuantificación de subpoblaciones linfocitarias T**

Se realizó un estudio comparativo entre el método inmunoenzimático APAAP y el ultramicrométodo inmunocitoquímico (UMICIQ) utilizado para la detección de marcadores antigénicos y cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T. Se estudiaron los antígenos celulares CD3, CD4 y CD8 en 30 individuos adultos supuestamente sanos. Se concluyó que aún cuando la eficacia diagnóstica de ambos métodos es similar, el APAAP resultó más rápido, más económico y menos laborioso que el UMICIQ.<sup>9</sup>

### **Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes pediátricos con leucemias agudas**

Se estudiaron 117 niños con LA. El inmunofenotipaje (IFC) se realizó mediante el UMICIQ y el método inmunoenzimático APAAP. Del total de LA, 77(65,8 %) fueron LLA, 26 (22,2 %) LMA, 9 (8 %) LA indiferenciadas y 5 (4 %) se clasificaron como LA híbridas. Del total de LLA, 59 (76,6 %) fueron B y 18 (23,4 %) T. Se observó una mayor supervivencia en los pacientes de linaje B en relación con los de linaje T y mielóide.<sup>10</sup>

### **Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido transretinoico y quimioterapia intensiva. Evolución clínica y molecular**

Cuarenta y nueve pacientes con diagnóstico de LPM se trataron con ATRA (45-50 mg/m<sup>2</sup>/día) durante la inducción; después se hizo consolidación con rubidomicina y arabinósido de citosina, seguida de un mantenimiento con 6 mercaptopurina y metotrexate durante 2,5 años. Cuarenta y tres pacientes lograron remisión completa (88 %); 9 (47 %) de 19 enfermos, y 18 (90 %) de 20, se encontraban en remisión molecular después de la inducción y la consolidación, respectivamente. La supervivencia global a los 5 años fue del 65 % ± 8% y la supervivencia libre de evento fue

63 %  $\pm$  7 %. La sobrevida libre de enfermedad fue del 71 %  $\pm$  7 % en igual período.<sup>11</sup>

### **Efecto *in vitro* de la hemina sobre la proliferación de los linfocitos humanos**

Se estudió el efecto *in vitro* de la hemina sobre los linfocitos humanos procedentes de 30 donantes de sangre a los que se les realizaron las pruebas de roseta activa, transformación blástica con criterio de timidina tritiada y la expresión de los antígenos de activación HLA-DR y CD-25 por el UMICIQ en presencia y ausencia de la hemina. Se comprobó que la hemina sola es capaz de promover la transformación blástica, aumentar la formación de roseta activa y aumentar la expresión de los antígenos de activación HLA-DR y CD25.<sup>12</sup>

### **Estudio psicosocial en un grupo de pacientes hemofílicos adultos, 18 años después de haber sido estudiados en su niñez**

Se estudiaron las características de personalidad, el perfil psicopatológico, los aspectos psicosociales y el conocimiento sobre la enfermedad en 19 pacientes hemofílicos adultos que habían sido evaluados psicológicamente en su niñez. El perfil psicopatológico de este grupo fue característico de personas con depresión, tristeza, dificultad para expresar sus sentimientos, inseguridad y necesidad de afecto.<sup>13</sup>

### **Introducción de la esplenectomía parcial para el tratamiento de la crisis de secuestro esplénico en la drepanocitosis**

Esta intervención se realizó en 50 pacientes y solamente en 1 (0,5 %) se presentó una sepsis sin secuelas. En el 90 % de los pacientes se conservó la función esplénica como expresión del remanente de tejido esplénico y se apreció disminución del 75 % de la sepsis sobreaguda posesplenectomía. Se apreciaron las ventajas que proporciona el empleo de la esplenectomía parcial en lugar del tratamiento convencional con esplenectomía total.

### **Introducción de nuevos métodos terapéuticos en el tratamiento de las leucemias agudas. Incremento de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica**

A partir de 1973 se han ido introduciendo en Cuba los esquemas terapéuticos más avanzados para el tratamiento de la LLA. Con ello, el porcentaje de remisión completa se ha mantenido en alrededor del 90 % y la supervivencia libre de enfermedad se ha incrementado desde el 30 % a los 60 meses con los primeros protocolos, hasta el 60 % en igual período con la aplicación de los protocolos terapéuticos más recientes. Este incremento de la supervivencia se hace más manifiesto en los pacientes considerados de buen pronóstico, en quienes el porcentaje alcanza el 72 %. Estos resultados ponen en evidencia los avances obtenidos en el país en este campo, que han permitido la introducción de esquemas terapéuticos similares a los utilizados en países con alto desarrollo científico-técnico.

## **AÑO 2003**

### **Sinovectomía con rifampicina en pacientes hemofílicos**

Con este método se trataron 16 hemartrosis en 14 pacientes con hemofilia A y 2 con hemofilia B, con edades entre 7 y 18 años. Se inyectó rifampicina y lidocaína

intrarticular 1 vez por semana por un máximo de 7 semanas. Previamente, el paciente recibió tratamiento sustitutivo para elevar hasta el 30 % el factor deficiente. Los resultados fueron evaluados como satisfactorios y el método se consideró efectivo para el tratamiento de la hemartrosis.<sup>14</sup>

### **Incremento de la sobrevivencia global en adultos con drepanocitosis**

De acuerdo con la literatura, en 1973, la sobrevivencia media estimada de los pacientes con drepanocitosis era de 14,2 años. En el año 1996, en Cuba se había alcanzado un promedio de sobrevivencia en el adulto de 42 años en hombres y de 48 años en las mujeres (promedio general 45 años). En la actualidad, la sobrevivencia se ha incrementado como promedio a 53 años.

Esto puede relacionarse con el desarrollo de nuestro sistema nacional de salud, que permite una atención integral de los enfermos, asistencia periódica a consultas especializadas y un fácil acceso a los servicios de urgencia y de hospitalización.<sup>15</sup>

### **Precisión de las indicaciones y contraindicaciones de las transfusiones sanguíneas en los pacientes pediátricos con drepanocitosis**

Los conocimientos aportados sobre el estado actual de la terapia transfusional en los pacientes pediátricos con anemia drepanocítica (AD), han aportado datos de indudable valor que contribuirán a reducir la morbimortalidad de estos pacientes y al desarrollo de estrategias para racionalizar en ellos el empleo de la transfusión. Estos datos son de gran importancia para la confección de un programa de hemovigilancia selectiva para los pacientes con esta enfermedad y para el diseño de protocolos de prevención de las complicaciones que con mayor frecuencia, exigen el uso de la terapia transfusional.<sup>16</sup>

### **Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de riboflavina en recién nacidos con ictericia neonatal**

Se demostró que el 36 % de recién nacidos con ictericia neonatal incluidos en la investigación, presentaba deficiencia de riboflavina. El 100 % de estos casos tuvieron una rápida recuperación con la administración de esta vitamina. Estos resultados constituyen un aporte al conocimiento científico sobre una causa principal de producción de ictericia neonatal en nuestro medio, lo que sirve de apoyo a los médicos neonatólogos para la toma de decisiones terapéuticas basadas en la evidencia.

## **AÑO 2004**

### **Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis**

Se estudiaron 397 pacientes adultos con drepanocitosis, seguidos evolutivamente durante 24 años. De estos, 305 con AD, 63 con hemoglobinopatía SC y 29 con S $\beta$  talasemia. La media anual de ingresos y transfusiones fue menor en la hemoglobinopatía SC. Las crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD) fueron más frecuentes en la S $\beta$  talasemia y las infecciones en la anemia drepanocítica. Hubo un total de 134 embarazos en 87 enfermas y 4 muertes maternas, además de 10 muertes perinatales. Se encontraron diferencias en los valores de hemoglobina y reticulocitos entre las hemoglobinopatías, pero no entre los sexos ni grupos de edades (de 18 a 29 años, de 30 a 40 y mayores de 40). La hemoglobina fetal no mostró diferencias significativas entre los sexos y fue mayor en la anemia

drepanocítica. La sobrevida global fue de 53 años en la anemia drepanocítica, 59 en la hemoglobinopatía SC, y 48 en la S $\beta$  talasemia. Las causas de muerte más frecuentes fueron la crisis hepática, los accidentes vasculares encefálicos y las infecciones.<sup>17</sup>

### **Tratamiento de la leucemia aguda no linfoide del niño en Cuba**

En 62 niños con todas las variedades de leucemia aguda no linfoide, excepto en la variedad promielocítica, se hizo tratamiento con quimioterapia intensiva basada en los lineamientos del grupo BFM. Se obtuvo 56,4 % de remisión inicial. Durante la inducción fallecieron 26 niños y las causas más frecuentes fueron los sangramientos y las infecciones. La sobrevida a los 60 meses fue del 37 %. No existieron diferencias en la sobrevida entre los diferentes tipos morfológicos ni de acuerdo con la edad en el momento del diagnóstico. Estos resultados son similares a los comunicados en países desarrollados y exponentes de los logros alcanzados en nuestro Sistema Nacional de Salud.<sup>18</sup>

### **Función esplénica en la anemia drepanocítica**

En 30 niños con AD en condiciones basales se realizó gammagrafía esplénica con Tc 99m sulfuro coloidal y Tc 99m metildifosfonato. Se formaron 3 grupos: el primero incluyó niños entre 0 y 5 años, el segundo entre 6 y 10 años y el tercero entre 11 y 15 años. La mayoría de los niños hasta 5 años de edad presentaron estudios gammagráficos normales. El número de resultados anormales aumentó en el segundo grupo y en el tercero, todos los estudios fueron patológicos. En este grupo, 7 pacientes tuvieron asplenia funcional y en todos se demostró asplenia orgánica. Las cifras de hemoglobina y de reticulocitos no mostraron diferencias entre los grupos.<sup>19</sup>

### **Procederes para bancos de sangre y servicios de transfusión**

Este manual, elaborado por un grupo multidisciplinario de expertos con amplia experiencia, constituye la guía nacional para todos los Procederes de Bancos de Sangre y Servicios de Medicina Transfusional del país. Ofrece la información teórica y práctica que ha permitido optimizar la normalización, la medición, el aseguramiento y el control de la calidad de todas las actividades. Cubre las siguientes temáticas: instalaciones, personal, equipamiento, aseguramiento de la calidad, la bioseguridad, los reactivos y las técnicas en inmunohematología, la selección del donante, la donación de sangre, las pruebas que se realizan al donante, la preparación de componentes sanguíneos, la administración de sangre y sus componentes, las reacciones postransfusionales, el comité hospitalario y la hemovigilancia. Constituye la guía para la acción en todos los bancos de sangre y servicios de Medicina Transfusional del país.

## **AÑO 2005**

### **Frecuencia de hepatitis B y C en adultos con hemopatías malignas**

Se estudiaron 139 pacientes adultos con hemopatías malignas, diagnosticados y atendidos en el IHI. De los pacientes estudiados, 13 (9,35 %) fueron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag<sub>s</sub>HB) y en 19 (13,67 %) se detectaron anticuerpos para el virus de la hepatitis C (AcVHC), para un total de 32 pacientes

(23,02 %). La presencia del AgsHB no se relacionó con el tipo de enfermedad hematológica ni con las transfusiones. Sin embargo, esta asociación sí se demostró con la presencia de AcVHC.<sup>20</sup>

### **Trasplante de células madre autólogas en el miembro inferior isquémico de un paciente con arteriosclerosis obliterante crítica**

En un paciente masculino de 72 años con isquemia crítica de la extremidad inferior derecha y criterio de amputación mayor, se realizó la implantación de células mononucleares de la médula ósea (CMN-MO) en el miembro inferior isquémico. A las 72 horas de realizado el implante, se apreció una marcada mejoría del dolor, del edema, de la temperatura cutánea y de la eritrocianosis, mejoría que incrementó progresivamente y se evitó la amputación de la extremidad isquémica. La evaluación realizada a las 4 y 24 semanas, mostró significativa mejoría del estado clínico y de las pruebas funcionales.<sup>21</sup>

### **Detección y cuantificación de autoanticuerpos en los hematíes de pacientes con anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs negativa**

Se estudiaron 18 pacientes (15 adultos y 3 niños), con anemia hemolítica y sospecha de etiología inmune, en los cuales se observó una respuesta favorable al tratamiento con prednisona. Todos los pacientes habían mostrado resultados negativos en la prueba de antiglobulina directa e indirecta (Coombs). A las muestras de sangre se les realizó la técnica de polibreno directa (TPD), la detección de autoanticuerpos en el eluato de los hematíes en la técnica de microplacas (Mp), así como la cuantificación de autoanticuerpos asociados con los hematíes mediante la técnica de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas). La TPD detectó los anticuerpos en 5 casos (28 %), la Mp resultó positiva en 11 pacientes (61 %) y el ELISA demostró autoanticuerpos en todos los pacientes. El ELISA reveló la presencia de autoanticuerpos IgG en 17 casos (94,4 %), de IgA en 8 pacientes (44,4 %) y de IgM en un caso (5,5 %). En 10 pacientes (55,5 %) la cuantificación de autoanticuerpos IgG se comportó en un rango de 200 a 460 moléculas por hematíe y en el resto se obtuvieron valores superiores a 900 moléculas por hematíe.<sup>22</sup>

### **Quimerismo molecular en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Resultados preliminares**

Este trabajo expone los resultados de la introducción en Cuba del estudio del quimerismo molecular en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas, mediante el cual se puede conocer si las células del donante se implantaron en el receptor. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa. Este estudio se efectuó satisfactoriamente en 12 pacientes trasplantados, en quienes se pudo evaluar si el trasplante fue exitoso y seguir evolutivamente el comportamiento del injerto.<sup>23</sup>

### **Avances en el diagnóstico y tratamiento de la drepanocitosis. Tratamiento con hidroxiurea**

La introducción de este proceder terapéutico en Cuba constituye un aporte científico, pues se pudo comprobar que con dosis bajas del medicamento (15 mg/kg/día), se pueden obtener resultados satisfactorios sin manifestaciones secundarias importantes, posibilidad de uso durante períodos prolongados y pocos riesgos de procesos malignos secundarios. Teniendo en cuenta que la drepanocitosis es un problema de salud en Cuba, los resultados de esta

investigación han permitido lograr una mejoría de la calidad de vida de los pacientes, con su incorporación activa a las actividades familiares, docentes y socioeconómicas del país.

## **AÑO 2006**

### **"ABC de la Medicina Transfusional. Guías clínicas"**

En Cuba se realizan anualmente más de 400 000 procedimientos transfusionales, de los que se benefician miles de pacientes, por lo que la introducción de este libro resulta de gran utilidad como una guía orientadora sobre esta insustituible terapéutica. Estas guías proporcionan a todos los que deben hacer uso de este importante proceder, los principios básicos para la utilización adecuada de la sangre y sus componentes; además permite actualizar el conocimiento en esta disciplina para un uso racional, científico y oportuno de la hemoterapia, aspectos que contribuirán a la excelencia médica en la atención de estos servicios.<sup>24</sup>

## **AÑO 2007**

### **Anticuerpos naturales anti banda 3: participan en el fenómeno de vasooclusión en la drepanocitosis**

En un estudio previo se evidenció un nivel más bajo de estos anticuerpos en los pacientes con crisis vasooclusivas (CVO) comparados con aquellos en estado basal; sin embargo, estos resultados no mostraron diferencia significativa, lo que pudo estar relacionado con el pequeño número de enfermos estudiados con CVO.<sup>25</sup>

En el actual trabajo, en el que se incluyó un mayor número de pacientes, se demostró una disminución significativa de los niveles de los anticuerpos naturales anti banda 3 en el grupo de pacientes con CVOD, al compararlos con aquellos en estado basal y controles sanos. Este hallazgo sugiere la posible participación de estos anticuerpos en el fenómeno de vasooclusión en la drepanocitosis. El control de los niveles de estos anticuerpos aporta un potencial terapéutico interesante.

### **Purificación de la proteína banda 3 de eritrocitos humanos (AE 1)**

Se purificó la proteína banda 3 a partir de membranas de eritrocitos humanos con rapidez y eficiencia, mediante una combinación de cromatografía de intercambio iónico en DEAE-celulosa y de afinidad mediante el empleo de una columna pCMB-Sepharose. La obtención de esta proteína ha facilitado investigar su posible participación en los fenómenos oclusivos en la drepanocitosis.<sup>26</sup>

### **Uso del trióxido de arsénico (Arsenin ®) en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída**

Se trataron con trióxido de arsénico (TOA) de producción nacional, 10 pacientes (6 adultos y 4 niños) con LPM en recaída. Dos de los casos en recaída hematológica tuvieron muerte temprana a los 6 y 13 días, respectivamente, de iniciado el TOA. Los otros 3 (60 %) obtuvieron una nueva remisión hematológica en un promedio de 47 días (rango 38-63 días). Tanto en estos últimos como en los 5 casos que tenían solo recaída molecular, se pudo conseguir una nueva remisión molecular, lo que representó el 80 % del total de pacientes con intención de aplicar tratamiento. Los resultados obtenidos confirman la utilidad del TOA en el tratamiento de la LPM y avalan la efectividad del TOA de producción nacional.<sup>27</sup>

### **Estudio de las moléculas de adhesión en condiciones fisiológicas y patológicas**

Se demostró que la citocina IL-2 puede actuar como un regulador directo de los mecanismos adhesivos en las células NK en diferentes estados de activación; que la agregación inducida por la IL-2r sobre las células NK activadas es mediada por la vía de adhesión LFA-1/ICAM-1; y se describió una nueva vía de adhesión intercelular mediada por la molécula VLA-4. Por primera vez se demostró que los niveles elevados de la molécula de adhesión endotelial E-selectina medida en el momento del ingreso y días más tarde, podría ser un marcador para la angina inestable y ser útil en el diagnóstico diferencial con el infarto agudo del miocardio.

Por otra parte, se demostró mediante un estudio integrador de las moléculas de adhesión en la anemia drepanocítica, un estado de activación leucocitario y endotelial permanente, determinado por la continua inflamación subclínica existente en el estado basal; y en los enfermos con CVO, la activación de monocitos, linfocitos, neutrófilos y de células endoteliales, y la liberación de estas últimas a la sangre periférica.

Este trabajo aporta importantes conocimientos que pueden abrir nuevas perspectivas terapéuticas.

### **Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre. Método simplificado**

Se realizó un estudio prospectivo y exploratorio en pacientes con arteriosclerosis ocluyente de miembros inferiores, en el que se evaluó la seguridad y efectividad de un método manual de recolección y procesamiento de células mononucleares y de células CD34+ movilizadas a la sangre periférica, mediante la aplicación a los enfermos de factor estimulador de colonias granulocíticas; posteriormente se hizo la extracción sanguínea y la sangre se procesó en sistemas cerrados de recolección, utilizando el hidroxietilalmidón como potenciador de la sedimentación eritrocitaria. Se demostró que el método es eficaz y seguro, ya que logra niveles celulares adecuados, con elevada viabilidad y ausencia de contaminación bacteriana. Por otra parte, es sencillo y de bajo costo.<sup>28</sup>

### **Autotrasplante de células madre hematopoyéticas adultas en pacientes con arteriosclerosis obliterante crítica**

Se trataron 30 pacientes con isquemia crítica de un miembro inferior, en los que no existía ninguna posibilidad de revascularización por métodos tradicionales. En 13 de ellos se implantaron en el miembro isquémico CMN-MO autólogas, y en 17 se utilizaron células mononucleares de la sangre periférica (CMN-SP) movilizadas con factor estimulador de colonias granulocíticas. Veintiún pacientes tenían indicación de amputación mayor del miembro afectado y en 14 (67 %) de ellos, se logró evitar. Tanto en los pacientes en que se emplearon CMN-MO como en los que recibieron CMN-SP, hubo mejoría significativa. En ningún caso se observaron efectos adversos secundarios al tratamiento.<sup>29</sup>

### **El imatinib como tratamiento de primera línea en la leucemia mieloide crónica**

Este novedoso tratamiento se aplicó por primera vez en Cuba en pacientes con LMC. Fueron incluidos en el estudio 35 enfermos (14 niños y 21 adultos). De los 31 pacientes evaluables solamente en uno no se obtuvo respuesta. No se observaron manifestaciones secundarias de importancia. Las respuestas hematológicas y citogenéticas obtenidas fueron rápidas y excelentes comparadas con los tratamientos tradicionales.

La introducción del imatinib en el tratamiento de la LMC ha modificado la evolución y el pronóstico de la enfermedad, y puede considerarse un logro del sistema de salud cubano.<sup>30</sup>

### **Estudio neurológico en niños con drepanocitosis**

Se estudiaron 128 niños con drepanocitosis y 20 controles sanos. En todos se evaluó la velocidad del flujo sanguíneo cerebral mediante ultrasonido *Doppler* transcraneal. El flujo de las arterias estudiadas se apreció alterado en el 5,5 % de los pacientes. La introducción de esta técnica permite la detección precoz de alteraciones que pueden conducir a trastornos vasculares cerebrales en estos enfermos, lo que tiene un valor pronóstico que ofrece la posibilidad de aplicar medidas oportunas para evitar estas graves complicaciones.

### **Determinación de la frecuencia de inmunodeficiencias primarias (IDP)**

Se estudiaron todos los pacientes pediátricos y adultos atendidos en las consultas de Inmunología de nuestra institución y en la de los hospitales pediátricos de Ciudad de La Habana, en el período comprendido desde septiembre, 2004 hasta septiembre, 2007. A cada paciente se le realizó el estudio inmunológico acorde con el diagnóstico clínico presuntivo. Esta investigación permitió perfeccionar el diagnóstico de las IDP en nuestra institución, como centro de referencia nacional, y en los hospitales de Ciudad de La Habana, determinar la frecuencia de su aparición y la creación e informe preliminar del Registro Nacional Cubano de IDP como parte del desarrollo de la Inmunoepidemiología en Cuba.

## **La transfusión de sangre en la epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C y otros virus de transmisión sanguínea en Cuba**

En este estudio se incluyeron 318 pacientes procedentes de la Ciudad de La Habana, Pinar del Río y Villa Clara, que habían sido previamente tratados con 10 o más unidades de sangre alogénica o de componentes sanguíneos, al menos en 2 ocasiones diferentes. En ellos se investigó la existencia de AcVHC, la presencia del AgSHB y la existencia de anticuerpos contra el "Core" del virus de la hepatitis C, (anti-HBc) y contra los virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (HIV-1&2). Las prevalencias encontradas fueron las siguientes: AcVHC 51,6 %; presencia de AgSHB 5,3 %; anticuerpos anti-HBc 45,0 %; no se encontraron anticuerpos contra HIV-1&2 A. No se observó relación entre el número de unidades de sangre recibida y la prevalencia de AcVHC. Por otra parte, se demostró que los estuches cubanos UMELISA HCV, son tan buenos en sensibilidad y especificidad diagnóstica como sus similares comerciales que fabrican firmas reconocidas por la OMS/OPS.<sup>31</sup>

## **AÑO 2008**

### **Caracterización molecular de variantes de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en la población cubana**

Se realizó el estudio molecular de 50 variantes de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) con actividad enzimática disminuida, de portadores de variantes electroforéticas o de ambos tipos. De 38 pacientes con variantes rápidas, 33 fueron G6PD A<sup>-376/202</sup>; 3 G6PD A<sup>-376/968</sup> (clase 3); y 2 fueron variantes raras. Siete variantes deficientes con movilidad electroforética normal fueron clasificadas como G6PD Santamaría<sup>376/542</sup> (clase 2). De los 4 casos con variantes lentas, uno es portador de la G6PD Sao Borja<sup>337</sup> (clase 4); los otros 2 son variantes electroforéticas raras con actividad normal. En un paciente con anemia hemolítica congénita no esferocítica, no se pudo determinar la variante molecular (clase 1). La variante más frecuente en nuestra población fue la G6PD A<sup>-376/202</sup>, que es un marcador de la raza negra. No se encontró ningún paciente con la variante Mediterránea. Este es el primer estudio molecular de la G6PD realizado en Cuba.<sup>32</sup>

### **Aloanticuerpos contra células sanguíneas en embarazadas nulíparas antes y después de abortos provocados**

Se realizó un estudio prospectivo para conocer la prevalencia de aloinmunización contra células sanguíneas en 80 mujeres jóvenes nulíparas sin antecedentes de transfusiones sanguíneas ni abortos espontáneos, sometidas a un aborto provocado antes de las 12 semanas de gestación. Se determinó la presencia de aloanticuerpos contra antígenos eritrocitarios, leucocitarios y plaquetarios, antes y 6 meses después del aborto. No se detectaron anticuerpos eritrocitarios en ninguno de los casos. Se detectaron anticuerpos contra leucocitos, plaquetas o contra ambas células en el 30 % de los casos en el estudio inicial; y el 38,75 %, 6 meses después del aborto. No se encontró relación entre el número de embarazos y la presencia de aloanticuerpos.<sup>33</sup>

### **Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con mesilato de imatinib (*glivec*) en pacientes resistentes al interferón**

Se evaluaron 43 pacientes adultos con LMC, cromosoma Philadelphia positivo, que recibieron tratamiento con mesilato de imatinib como droga de segunda línea, por resistencia o intolerancia al interferón alfa recombinante. El mayor porcentaje de respuesta citogenética mayor (91,7 %) y completa (61,1 %), se alcanzó a los 18 y 24 meses de evolución. El 74,3 % no mostró respuesta molecular y el 5,1 %, ya presentaba respuesta molecular antes del tratamiento; el 26,5 % mostró pérdida de la remisión hematológica completa. La sobrevida global fue del 90,7 %, 83,3 %, 82,6 % y 78,9 % a los 5, 6, 7 y 8 años de evolución, respectivamente. La sobrevida global y la libre de eventos a los 3 años de iniciado el imatinib fueron del 92,3 % y 81,8 %, respectivamente. Las reacciones clínicas secundarias más frecuentes fueron dolores óseos, musculares o ambos; y las hematológicas: anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia.<sup>34</sup>

### **Tratamiento de la leucemia linfoide aguda en la infancia con un protocolo BFM**

Se incluyeron en el estudio 170 pacientes menores de 18 años. La remisión fue del 91,6 % en el total de pacientes; su distribución por grupo fue del 96,6 % para los pacientes de riesgo estándar, 94,5 % para los de riesgo intermedio y 68,2 % para los niños de riesgo alto. Solo 29 (1 %) pacientes han tenido recaídas. La incorporación de este protocolo terapéutico ha permitido obtener resultados similares a los conseguidos en países de alto desarrollo, pero con la particularidad de que su aplicación ha sido realizada en todos los servicios hematológicos pediátricos de Cuba, dada la integración nacional para la atención a los niños con esta enfermedad. La aplicación de este nuevo protocolo puede considerarse como un nuevo logro institucional y por extensión, del sistema nacional de salud.

### **Introducción del estudio del gen NPM1 para la evaluación de existencia de variantes moleculares del gen en leucemias mieloides agudas y seguimiento de la enfermedad residual**

La introducción en Cuba de esta técnica molecular de avanzada, basada en el uso de las sondas moleculares y evaluación mediante PCR, constituyó un importante logro tecnológico, pues los resultados que ofrece son un importante indicador para evaluar la evolución pronóstica de algunos tipos de LMA, particularmente de los adultos, y para el seguimiento de la enfermedad mínima residual en aquellos pacientes en que se identifique la mutación molecular que puede detectar (NPM1). La presencia de esta mutación molecular con ausencia de alteraciones del gen FLT3, constituye un elemento de buen pronóstico, particularmente en mujeres con LA de la estirpe monocítica.

### **Contribución de la institución a la introducción y extensión del trasplante de células madre adultas derivadas de la médula ósea en alteraciones óseas**

Los estudios realizados en la institución sobre obtención y aplicación de células madre hematopoyéticas adultas autólogas, han facilitado su extensión a otras unidades asistenciales para su uso terapéutico en diferentes enfermedades. En particular, para su empleo en alteraciones óseas, se extendió al Hospital General Docente "Enrique Cabrera", al Complejo Científico Ortopédico "Frank País", a las provincias de Pinar del Río, Matanzas y Villa Clara, con buenas perspectivas de extensión también a otras provincias. Los resultados preliminares de la terapia celular en pacientes con quistes óseos, fracturas múltiples, pseudoartrosis y osteonecrosis de la cadera, entre otras lesiones, han sido favorables en los centros en que se ha extendido este nuevo proceder. La extensión realizada a otros centros asistenciales del país permitirá beneficiar a un mayor número de pacientes.

## **AÑO 2009**

### **Limitación cognitiva en niños con anemia drepanocítica sin historia de afectación neurológica**

Se estudiaron 29 pacientes con anemia drepanocítica sin ningún elemento recogido en sus historias clínicas que evidenciara afectación del sistema nervioso central. Se aplicó la escala de inteligencia de Wechsler y los resultados se compararon con los de niños sanos. Se observó disminución en los cocientes de inteligencia de la escala total y de la escala ejecutiva, y también en las subescalas semejanzas, ordenar figuras y diseño de bloques, lo que evidenció un déficit neurocognitivo.<sup>35</sup>

### **Expresión de las moléculas de adhesión en la anemia drepanocítica (AD)**

En esta última década se ha profundizado en el estudio de las moléculas de adhesión en diferentes tipos celulares y su importancia en la fisiopatología de la AD. Se realizó un estudio integrador de la expresión de las moléculas de adhesión en los pacientes con AD en 2 estados clínicos: basal y con crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD). Se estudió la expresión, en células mononucleares (CMN) y neutrófilos, de las moléculas de adhesión LFA-1, VLA-4, L-selectina e ICAM-1; en sangre periférica (SP), los marcadores endoteliales VCAM-1 y CD34; y en fracciones de hematíes con diferente densidad, las moléculas VLA-4 y Lutheran, con anticuerpos monoclonales específicos mediante inmunofluorescencia indirecta por citometría de flujo. Este estudio permitió corroborar un estado de activación leucocitaria y endotelial permanente determinado por la continua inflamación subclínica de los pacientes en estado basal, la participación activa del neutrófilo en el fenómeno vasooclusivo y en los pacientes con CVOD, un predominio de la activación de linfocitos, monocitos y células endoteliales. Se describen por primera vez en Cuba, la expresión de las moléculas de adhesión en la AD y su relación con la fisiopatología de la enfermedad.<sup>36</sup>

### **Validación del ultramicrométodo inmunocitoquímico mediante la citometría de flujo para el diagnóstico de la leucemia linfoide crónica CD5+**

El inmunodiagnóstico en estos pacientes se realiza por UMICIQ, normalizado en nuestro laboratorio, por lo que, con el objetivo de validar los resultados obtenidos por este método, se hizo una comparación con la citometría de flujo (CF)<sup>8</sup> (tecnología recomendada internacionalmente por consenso), en cuanto al porcentaje de expresión de los marcadores antigénicos específicos para el diagnóstico de la leucemia linfoide crónica B, CD5+. Se encontró similitud en los resultados al comparar ambos métodos. Estos resultados permiten concluir que el método UMICIQ utilizado en nuestro laboratorio resulta confiable y es una variante técnica alternativa para la caracterización fenotípica en esta y otras enfermedades, fundamentalmente en los laboratorios en los que, por su alto costo, no se dispone de CF.<sup>37</sup>

### **Significado biológico y clínico de la expresión de antígenos mieloides en la leucemia linfoide aguda pediátrica**

En 238 niños con LLA se estudió la posible asociación entre la expresión de antígenos mieloides con determinadas características biológicas y clínicas al inicio de la enfermedad. El inmunofenotipaje celular se realizó mediante un método ultraimmunocitoquímico. Del total de LLA diagnosticadas, 21,8 % fueron LLA-Mi+, y en ellas se encontró un predominio de linfadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia. Se observó además un ligero predominio de adenopatías mediastinales, infiltración del sistema nervioso central y manifestaciones hemorragíparas. Los resultados demostraron que en nuestros pacientes, la expresión de antígenos mieloides por los blastos linfoides influyó en la aparición de determinadas características morfológicas y clínicas.<sup>38</sup>

### **Evaluación de la respuesta inmune en la leucemia aguda promielocítica**

En este trabajo se evaluó la respuesta inmune humoral en pacientes con LPM en diferentes fases de la enfermedad. Se demostró la presencia de anticuerpos anti PML-RAR $\alpha$  en 7 (36,8 %) de los 19 pacientes estudiados con LPM PML-RAR $\alpha$ (+), 3 sin tratamiento y 4 en fase de inducción, no así en los pacientes estudiados que estaban en fase de mantenimiento y consolidación. Estos resultados amplían los conocimientos sobre la respuesta inmune en los pacientes con LPM y la capacidad de generación de anticuerpos contra la proteína híbrida PML-RAR $\alpha$  específica de este tipo de leucemia; además, abren la posibilidad del desarrollo de un nuevo proceder terapéutico para esta enfermedad.<sup>39</sup>

### **Introducción de la aplicación de células madre adultas autólogas en artrosis de la rodilla**

En 10 pacientes con osteoartrosis de la rodilla que no habían tenido respuesta favorable con los tratamientos tradicionales, se realizó la implantación percutánea intrarticular de CMN-MO autólogas y movilizadas a la sangre periférica mediante un factor estimulador de colonias granulocíticas de producción nacional (*Leukocim* o *Hebervital*). En estos enfermos se observó una respuesta clínica favorable que se

mantenía a los 3 meses de evolución. El tratamiento fue factible y sin manifestaciones secundarias importantes. El método empleado resulta simple y abre nuevas perspectivas para el tratamiento de esta afección crónica y frecuente.

Todas las investigaciones relevantes resumidas en este trabajo, evidencian los avances obtenidos en la institución en los últimos 10 años, que han resultado en un notable beneficio para la atención a nuestra población en las especialidades de Hematología e Inmunología, y abren nuevas perspectivas de investigación para los próximos años.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballester JM. Editorial. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1996;12(2):77-80. Disponible en:  
[http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol12\\_2\\_96/hih01296.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol12_2_96/hih01296.htm)
2. Levón-Herrera R, González-Otero A, Espinosa-Martínez E, Hernández-Ramírez P, Martínez-Antuña G. Estudio molecular del gen MLL en 30 pacientes con leucemias agudas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000;16(1):38-44. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-0289200000100004&lng=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289200000100004&lng=es&nrm=iso&tIng=es)
3. Bencomo-Hernández A, Alfonso-Valdés ME, Munster-Infante A, Lasanta-Otero P, Espinosa-Martínez E, Hernández-Ramírez P. Autoanticuerpos en pacientes hematológicos tratados con interferón alfa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000;16(1):49-55. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-0289200000100006&lng=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289200000100006&lng=es&nrm=iso&tIng=es)
4. Martínez-Antuña G, Cayado-Gutiérrez N, Muñoz-Fernández A, Espinosa-Martínez E, Dorticós-Balea E, González-Otero A, et al. Diagnóstico molecular de la leucemia aguda promielocítica: resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000;16(2):125-31. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-0289200000200007&lng=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289200000200007&lng=es&nrm=iso&tIng=es)
5. Cayado-Gutiérrez N, Muñoz-Fernández A, González-Otero A, Svarch E, Martínez-Antuña G. Estudio del reordenamiento molecular de los genes TEL/AML1 en la leucemia linfocítica aguda: Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000;16(3):206-210. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-0289200000300006&lng=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289200000300006&lng=es&nrm=iso&tIng=es)
6. Milanés-Roldán MT, Hernández-Ramírez P, Svarch E, Martínez-Antuña G, Ballester-Santovenia JM. Frecuencia de la leucemia promielocítica en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2001;17(1):49-54. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892001000100007&lng=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000100007&lng=es&nrm=iso&tIng=es)
7. Socarrás-Ferrer BB, Marsán-Suárez V, Sánchez- Segura M, Macías- Abraham C. Introducción del método inmunocitoquímico de la fosfatasa alcalina-antifosfatasa

alcalina para la clasificación inmunológica de los síndromes linfocíticos y mieloproliferativos agudos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2001;17(1):65-9. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892001000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

8. Levón-Herrera R, González-Otero A, Hernández-Ramírez P, Martínez-Antuña G. Reordenamiento del gen MLL en pacientes pediátricos con leucemia aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2001;17(2):108-14.

Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892001000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

9. Socarrás-Ferrer BB, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Gramatges-Ortiz A, Villaescusa-Blanco R, Macías-Abraham C. Comparación del ultramicrométodo inmunocitoquímico (UMICIQ) con el de la fosfatasa alcalina-anti fosfatasa alcalina (APAAP) para la cuantificación de subpoblaciones linfocitarias T. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2002;18(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000100008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000100008&lng=es)

10. Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, Rivero-Jiménez R, Sánchez-Segura M, Socarrás-Ferrer BB, Gramatges-Ortiz A, et al. Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes pediátricos con leucemias agudas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2002;18(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000100003&lng=es)

11. Hernández-Ramírez P, Martínez-Antuña G, Espinosa-Martínez E, Losada-Buchillón R, González-Otero A, Machín-García 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(2).

Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200002&lng=es)

12. Del Valle-Pérez LO, Macías-Abraham C, Torres-Leyva I, Marsán-Suárez V, Socarrás-Ferrer BB, Sánchez-Segura M, et al. Efecto in vitro de la hemina sobre la proliferación de los linfocitos humanos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2002;18(2). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200008&lng=es)

13. Martínez-Triana R, Sierra-Felipe LM, Castillo-Duranza Y, Loy-Espinosa A, Almagro-Vázquez D. Estudio psicosocial en un grupo de pacientes hemofílicos adultos 18 años después de haber sido estudiados en su niñez. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2002;18(3). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000300007&lng=es)

14. 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](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100004&lng=es)

15. Svarch E, Hernández-Ramírez P, Ballester-Santovenia JM. La drepanocitosis en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2004;20(2):

Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200009&lng=es)

16. Cortina-Rosales L, García-Peralta T, Bencomo-Hernández A, López-de Roux MR, Vilarrubia-Montes de Oca OL, Svarch E. Terapia transfusional en pacientes pediátricos con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2003;19(2-3): Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892003000200012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200012&lng=es)

17. Machín-García S, Guerra-Alfonso T, Svarch E, Espinosa-Martínez E, Mesa-Cuervo JR, Dorticós-Balea E, et al. Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2004;20(2): Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200004&lng=es)

18. Menéndez-Veitía AF, González-Otero A, Corona-Rodríguez P, Vergara-Domínguez B, Nordet-Carrera I, Lam-Díaz RM, et al. Tratamiento de la leucemia aguda no linfocítica del niño en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2004;20(2). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200005&lng=es)

19. Nordet-Carrera I, Núñez-Quintana A, Menéndez-Veitía A, Machín-García S, García-Peralta T, Torres la Roche L, et al. Función esplénica en la anemia drepanocítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2004;20(3). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000300005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300005&lng=es)

20. Ustáriz-García C, Rodríguez-Lay LA, Delgado-González G, Ávila-Cabrera O, Gautier du Défaix-Gómez H, Bencomo-Hernández A, et al. Frecuencia de hepatitis B y C en adultos con hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005;21(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000100004&lng=es)

21. Hernández-Ramírez P, Dorticós-Balea E, Hernández-Padrón C, Cortina-Rosales L, Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, et al. Trasplante de células madre autólogas en el miembro inferior isquémico de un paciente con arteriosclerosis ocluyente crítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005;21(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000100007&lng=es)

22. Bencomo-Hernández A, Alfonso-Valdés ME, Ávila-Cabrera OM, Jaime-Fagundo JC, Hernández-Ramírez P. Detección y cuantificación de autoanticuerpos en los hematíes de pacientes con anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs negativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005;21(3)). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300006&lng=es)

23. Amor-Vigil AM, Jaime-Fagundo JC, Pavón-Morán V, Figueredo-Peguero YE, Luna-Conde C, Wilford de León M, et al. Quimerismo molecular en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas: Resultados preliminares. Rev Cubana

Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005;21(3). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300007&lng=es)

24. Ballester-Santovenia JM, Alfonso-Valdés ME, Bencomo-Hernández A, Castillo-González D, Cortina-Rosales L, López de Roux MR, Macías-Abraham C. ABC de la Medicina Transfusional. Guías Clínicas. Ciudad de La Habana. OPS; 2006.

25. Villaescusa-Blanco R, Arce-Hernández AA, Merlín-Linares JC, Herrera- Rolo T, Espinosa-Martínez E. Anticuerpos naturales anti banda 3: participan en el fenómeno de vasooclusión de la drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2007;23(1). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892007000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100005&lng=es)

26. Arce-Hernández AA, Villaescusa-Blanco R, Merlín-Linares JC. Purificación de la proteína banda 3 de eritrocitos humanos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2007;23(1). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892007000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100006&lng=es)

27. Hernández-Padrón C, Machín-García S, Gómez-Carril M, Ramón- Rodríguez LG, Losada-Buchillón R, Agramante-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(1). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es)

28. Cortina-Rosales L, Hernández-Ramírez P, López- De Roux MR, Artaza-Sanz HM, Dorticós-Balea E, Macías-Abraham C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: método simplificado. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;24(3). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es)

29. 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 Española de Investigaciones Quirúrgicas 2007;10(4):2004-11.

30. Pavón-Morán V, Hernández-Ramírez P, Jaime-Fagundo JC, Agramonte-Llanes O. Imatinib en leucemia mieloide crónica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005;21(3). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000300004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300004&lng=es)

31. Ballester-Santovenia JM, Rivero-Jiménez RA, Villaescusa-Blanco R, Merlín-Linares JC, Arce-Hernández AA, Castillo-González D, et al. Hepatitis C virus antibodies and other markers of blood-transfusion-transmitted infection in multi-transfused Cuban patients. J Clin Virol. 2005;34(Suppl 2):S39.

32. 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 fostato deshidrogenasa (G6PD) en la población cubana. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;24(2). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892008000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200006&lng=es)

---

33. Alfonso-Valdés ME, Muñiz E, Bencomo-Hernández A, López de Roux MR, Cruz-Tamayo F, Morera-Barrios LM, et al. Aloanticuerpos contra células sanguíneas en embarazadas nulíparas antes y después de abortos provocados. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;24(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892008000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200007&lng=es)
34. Espinosa-Martínez E, Espinosa-Estrada E, Pavón-Morán V, Hernández-Padrón C, Ávila-Cabrera O, Ramón-Rodríguez LG, et al. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con mesilato de imatinib en pacientes resistentes o intolerantes al interferón alfa recombinante: resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010;26(1):12-26. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892010000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
35. Martínez-Triana R, Svarch E, Menéndez-Veitía A. Limitación cognitiva en niños con anemia drepanocítica sin historia de afectación neurológica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100009&lng=es)
36. Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, Socarrás-Ferrer BB, Badía-Martínez T, Espinosa-Martínez E, Svarch E, et al. Expresión de las moléculas de adhesión en la anemia drepanocítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000200007&lng=es)
37. Socarrás-Ferrer BB, Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Palma-Salgado L, et al. Validación del ultramicrométodo inmunocitoquímico mediante la citometría de flujo para el diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica CD5+. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000200009&lng=es)
38. Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Socarrás-Ferrer BB, del Valle-Pérez LO, Macías-Abraham C, Núñez-Quintana A, et al. Significado biológico y clínico de la expresión de antígenos mieloides en la leucemia linfocítica aguda pediátrica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009;25(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000300007&lng=es)
39. Villaescusa-Blanco R, Arce-Hernández AA, Merlín-Linares JC, Guerreiro-Hernández AM, Socarrás-Ferrer BB, del Valle-Pérez LO, et al. Detección de anticuerpos contra la proteína de fusión PML/RARa en la leucemia promielocítica: /RARa fusion protein in promyelocytic leukemia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010;26(1):27-32. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892010000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Recibido: 18 de agosto del 2010.  
Aprobado: 4 de septiembre del 2010.

Dra. *Rosa M. Lam-Díaz*. 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](mailto:ihidir@hemato.sld.cu); [ihi@infomed.sld.cu](mailto:ihi@infomed.sld.cu)  
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih/index.php>