

Avances en el estudio de la hemostasia en el Instituto de Hematología e Inmunología. Resultados en los últimos 10 años

Advances in the study of hemostasis in the Institute of Hematology and Immunology: Results in the past 10 years

Prof. DraC. Delfina Almagro-Vázquez, Dra. Dunia C. Castillo-González, Dra. Olga M. Agramonte-Llanes, Lic. Yaneth Zamora-González, Lic. Loreta Rodríguez-Pérez

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

RESUMEN

En los últimos años se ha producido un extraordinario avance en el conocimiento de los complejos mecanismos del proceso hemostático y de los aspectos genéticos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. El Departamento de Hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología ha logrado en este último decenio, resultados satisfactorios en la investigación, la asistencia y la docencia. Se han introducido nuevas técnicas para el diagnóstico de enfermedades hemorrágicas y trombóticas, se han ejecutado diferentes proyectos de investigación sobre diferentes temáticas: hemofilia, púrpura trombocitopénica inmune, valoración de aspectos psicosociales, introducción de nuevas terapéutica, entre otras. Se ha impartido docencia en cursos nacionales e internacionales, se ha contribuido a la formación de especialistas en hematología y de otras especialidades, así como de técnicos de laboratorio clínico. Nuestro grupo de trabajo ha brindado asistencia médica continuada a pacientes con tendencia hemorrágica y trombótica y ha participado activamente en la presentación y publicación de trabajos científicos en eventos y revistas nacionales y extranjeras. El desarrollo del Programa de Atención Integral al Hemofílico ha constituido uno de los aspectos relevantes de la actividad del departamento en esta etapa.

Palabras clave: hemostasia, hemofilia, trombosis, trombocitopenia.

ABSTRACT

In past years has been an extraordinary advance in the knowledge of the complex mechanisms of hemostatic process and of the genetic, pathophysiological, clinical, diagnostic and therapeutic features of hemorrhagic and thrombotic diseases. The Department of Hemostasis of the Institute of Hematology and Immunology has achieved in this past ten years satisfactory results in the research, assistance and teaching. New techniques have been introduced for the diagnosis of hemorrhagic and thrombotic diseases applying different research projects on different subject matters: hemophilia, purpura, immune thrombocytopenia, assessment of psychosocial features, and introduction of new therapies, among others. Teaching has been given in national and international courses, contribution to training of specialists in hematology and of other different specialties, as well as of clinic laboratory technicians. Our working group has supplied continued medical assistance to patients with hemorrhagic and thrombotic trend and has been involved in an active way in the presentation and publication of scientific papers in events and national and foreign journals. The development of the Integral Care Program for hemophilic patients has been one of the relevant features of the activity of the department during this stage.

Key words: hemostasis, hemophilia, thrombosis, thrombocytopenia.

En los últimos años se ha producido un extraordinario avance en el conocimiento de los complejos mecanismos del proceso hemostático y de los aspectos genéticos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas.

A pesar de las condiciones económicas adversas que enfrenta Cuba, el Departamento de Hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), ha logrado en este último decenio resultados satisfactorios en la investigación, la asistencia médica y la docencia.

La incorporación de profesionales y técnicos, así como la adquisición de equipos y reactivos de laboratorio, contribuyó de manera decisiva al desarrollo de proyectos de investigación y al perfeccionamiento del estudio y tratamiento de pacientes con enfermedades hemorrágicas y trombóticas.

Durante esta etapa, el trabajo de investigación del departamento se desarrolló en varias vertientes. Los estudios relacionados con la hemofilia y enfermedades afines los abordaremos más adelante.

El estudio de la púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), que es uno de los trastornos hemorrágicos adquiridos más frecuentes y en la que se presenta una marcada variabilidad en la evolución y la respuesta terapéutica, condujo a la realización de varios trabajos. En un grupo de pacientes con PTI se demostró la presencia de anticoagulante lúpico (AL) en el 21,4 % de los individuos estudiados.¹ En los aspectos terapéuticos, se confirmó la utilidad del uso del Intacglobin en la preparación de los pacientes para la esplenectomía y se encontraron respuestas favorables en el 63,2 % de los casos con crónica refractaria, con la administración de dexametasona (DXM) en altas dosis. En el estudio de estos pacientes se observó como efecto adverso importante al tratamiento con danazol, la hipertrofia del

clítoris en una paciente de 10 años de edad.² En la actualidad, se encuentra en ejecución una investigación sobre el uso de la DXM como primera línea de tratamiento de estos pacientes y se comenzó un estudio sobre la caracterización clínica, epidemiológica y de laboratorio de la PTI.

La presencia de AL también fue investigada en otras enfermedades autoinmunes y se encontró en el 16 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y en el 40 % con anemia hemolítica autoinmune (AHAI). En este estudio se demostró que el 56,3% de los pacientes con AL positivo presentaron alguna manifestación del síndrome antifosfolípido (SAF).¹

Con la adquisición del concentrado de factor VII activado recombinante (FVIIar), además de posibilitar el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores, permitió su uso en trastornos hemorrágicos graves en otras enfermedades, utilizado por primera vez en algunos de ellos.^{3,4}

El estudio de la tendencia trombótica en determinados procesos patológicos fue también abordado durante esta etapa. En el estudio de la fibrinólisis en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 no controlados, se halló un aumento significativo de fibrinógeno e inhibidores del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y una disminución del activador tisular del plasminógeno (t-PA) con respecto a los pacientes diabéticos controlados y al grupo control, lo que evidencia una tendencia al desarrollo de complicaciones trombóticas en estos enfermos.

Se describió el primer caso comunicado en Cuba de tromboprolifaxis exitosa en una paciente gestante con deficiencia de antitrombina (AT).⁵

Actualmente se encuentra en ejecución un proyecto sobre el estudio de la hemostasia en mujeres con menorragia, problema de salud que afecta entre el 1-5 % de la población femenina en edad reproductiva y según algunos autores, más del 50 % se deben a una alteración congénita de la hemostasia.⁶ Hasta el momento han predominado los trastornos plaquetarios y la enfermedad de von Willebrand (EvW).

Otro aspecto abordado por el departamento se refiere a algunos estudios relacionados con la introducción y perfeccionamiento de nuevas técnicas de laboratorio,^{7,8} particularmente relacionadas con el fibrinógeno⁹ y el diagnóstico de la EvW.

PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL AL HEMOFÍLICO

El desarrollo de este programa ha constituido del uno de los aspectos relevantes de la actividad del departamento. Durante esta etapa se incorporaron al grupo que ha venido atendiendo a estos pacientes: 2 hematólogos, 2 ortopedicos, 1 genetista, 1 tecnólogo, 1 profesional no médico, 1 psicopedagoga, 1 técnico en fisioterapia, lo que ha permitido mejorar de una manera importante la atención a pacientes hemofílicos en los aspectos genéticos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y psicosociales.

Un hecho decisivo en la atención de estos pacientes ha sido la disponibilidad de concentrados de factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX) y en menor medida, de concentrado de FVIIar, lo que ha contribuido a una mejoría notable de la calidad de vida de los hemofílicos.

Nuestro departamento realiza la función de laboratorio de referencia nacional para las enfermedades hemorrágicas, particularmente para la hemofilia y trastornos afines. La implantación de un registro nacional de hemofílicos ha favorecido, con la colaboración de hematólogos de resto del país, un adecuado control de la atención de estos pacientes.

Con la incorporación de una genetista a dicho grupo multidisciplinario, se logró la ampliación y sistematización del diagnóstico prenatal y de portadora de hemofilia y la generalización del asesoramiento genético a pacientes y familiares.

Los resultados de los estudios genéticos han sido presentados en eventos científicos nacionales e internacionales. El estudio de las bases moleculares de la hemofilia se encuentra entre las perspectivas futuras del grupo de atención integral.

Los trastornos musculoesqueléticos y sus secuelas constituyen una de las manifestaciones clínicas más relevantes de la hemofilia. La atención a este tipo de trastorno se vio incrementada con la integración al grupo de atención de estos pacientes, de 2 ortopedicos y un técnico en fisioterapia, que junto con la especialista en ortopedia que desde el inicio del programa en 1975 se venía ocupando de estas alteraciones en los hemofílicos, han logrado una notable mejoría en el manejo clínico, quirúrgico y de rehabilitación de estos enfermos. Durante esta etapa se realizó por primera vez el tratamiento quirúrgico de un pseudotumor hemofílico con el uso de hidroxiapatita.¹⁰ Se sistematizó el uso de la sinoviortesis química con buenos resultados y se comunicaron los resultados de la órtesis en pacientes hemofílicos. Se inició un proyecto de investigación sobre el uso de la radiosinoviortesis en la artropatía hemofílica.

En relación con el tratamiento sustitutivo, se colaboró en la obtención de concentrado de complejo protrombínico, crioprecipitado liofilizado según el método de *Project SELF*, y la purificación del factor IX recombinante expresado en leche de cerdas transgénicas con la obtención entre 1 y 2g de esta proteína por litro.¹¹

La introducción del uso de concentrado de FVIIar en pacientes hemofílicos con inhibidores resultó un importante avance en la atención de la hemofilia en nuestro país. En un estudio realizado en 35 episodios hemorrágicos leves o moderados en pacientes hemofílicos con inhibidores, se obtuvo una buena respuesta en el 59 % de los niños y en el 37,5 % de los adultos, con la administración de una dosis única de FVIIar. Este producto también fue utilizado en intervenciones quirúrgicas en estos pacientes.

En la actualidad se encuentra en desarrollo un proyecto de colaboración entre el IHI y la Fundación NovoNordisk para la Hemofilia (NNHF) relacionado con la extensión de la atención integral a estos pacientes en las provincias de Pinar del Río y Villa Clara, y que tiene como objetivo, optimizar el cuidado de los pacientes hemofílicos en estos territorios y actualizar a los especialistas en los aspectos relacionados con el manejo de la hemofilia y enfermedades afines. Como parte del proyecto, se han organizado seminarios a los que ha asistido un número importante de hematólogos y otros especialistas de todo el país relacionados con la atención de la hemofilia, se revisaron y actualizaron los aspectos más importantes de la atención integral de los pacientes hemofílicos y se ha brindado entrenamiento teórico y práctico en el laboratorio del IHI, a hematólogos, profesionales no médicos y técnicos de las regiones mencionadas, todo lo cual ha contribuido a mejorar la atención integral, así como la calidad de vida de estos pacientes. Otro aspecto importante fue la confección de materiales informativos y de orientación para pacientes y familiares.

Otro proyecto que se encuentra en ejecución es la caracterización clínico-genética-epidemiológica y bioquímica de la hemofilia en Cuba, parte del cual ha sido presentado en eventos científicos nacionales e internacionales.

El estudio de algunas complicaciones del tratamiento de la hemofilia y otros trastornos congénitos de la coagulación, fue también abordado durante estos últimos años.

Se realizó un estudio a 318 pacientes politransfundidos para determinar la prevalencia de los virus de la hepatitis B, C y VIH entre ellos y reconocer los posibles factores de riesgo, con el objetivo de optimizar el sistema nacional de hemovigilancia. En el grupo de pacientes estudiados, el 26,1 % presentaba alguna coagulopatía congénita, constituyendo la mayoría los pacientes con hemofilias A y B. De estos pacientes con trastornos congénitos de la hemostasia, el 59 % presentó positividad para el anticuerpo contra el virus de hepatitis C.¹²

En relación con la atención psicosocial de los pacientes hemofílicos, se han logrado notables avances. La incorporación de una psicopedagoga al grupo de atención integral, ha permitido atender a los niños hemofílicos durante su estancia en el hospital, lo que evita el retraso escolar. Se ocupa, además, de asesorar a los padres en la educación de sus hijos, su relación con la escuela, y sobre los mecanismos establecidos de ser necesaria la atención de los niños en sus casas en períodos de incapacidad para asistir a la escuela, lo cual está previsto en la legislación del país, que da facilidades a los padres de manera de minimizar su posible afectación económica.

La evaluación psicológica y la orientación a los casos de reciente diagnóstico, se realiza de manera sistemática, como también la de aquellos pacientes que sean remitidos por los hematólogos.

Con el estudio del estado psicosocial de un grupo de pacientes hemofílicos 18 años después de haber sido evaluados en su niñez, se encontraron algunos hallazgos interesantes, entre ellos, la demostración de que aquellos pacientes que habían sido educados con un modelo de disciplina autoritaria por sus padres lograron alcanzar un nivel escolar más alto que los que fueron tratados de forma persuasiva. También se encontró un nivel mayor de conocimientos acerca de la enfermedad, que se corresponde con una situación psicosocial más favorable y una atención más integral de la enfermedad.¹³ Los estudios realizados sobre algunos aspectos neurocognoscitivos en un grupo de niños hemofílicos, mostró ligeras afectaciones neuropsicológicas subclínicas. Se comenzó a realizar un trabajo cooperativo entre el IHI y el *Mountain States Regional Hemophilia Center* de Tucson, Arizona, sobre la actitud ante la enfermedad de niños con hemofilia y su relación con la madre. Se observó una valoración negativa sobre su salud en el grupo de pacientes que realizó la autoevaluación de este aspecto. Desde hace varios años se participa en la creación de un instrumento iberoamericano específico para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en hemofilia, en la que están integrados 8 países latinoamericanos y 10 centros de atención a estos enfermos.¹⁴ Resultados de estos trabajos se han presentado en eventos científicos nacionales e internacionales.

Se ha implementado una consulta semanal para la evaluación integral del paciente hemofílico por hematólogos, ortopedicos y psicólogos, que es independiente de las consultas programadas para el resto de los enfermos con trastornos hemorrágicos y trombóticos.

Se logró establecer una coordinación con estomatólogos de los hospitales Pediátrico Docente "William Soler" y General Docente "Enrique Cabrera", para la atención

estomatológica tanto profiláctica como intervencionista, a pacientes con hemofilia y otras enfermedades hemorrágicas.

Una de las actividades relevantes realizadas durante este período fue la organización, con la participación de la Sociedad Cubana de Hemofilia, de 3 talleres internacionales de hemofilia y enfermedades afines, con una numerosa asistencia de profesionales y pacientes de varios países y una representación de los directivos de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), que incluyó su presidente, vicepresidente médico y otros altos funcionarios. En estos eventos se presentaron numerosas ponencias que abarcaron todos los aspectos relacionados con la atención integral del paciente hemofílico y que propiciaron un amplio intercambio de experiencias.

Por otra parte, se han ofrecido varios cursos de posgrado y entrenamiento acerca de la hemofilia y se confeccionó y distribuyó la guía terapéutica de la hemofilia y la EVW y otros materiales, dirigidos no solo a hematólogos, sino también a otros especialistas, así como a los médicos de la comunidad y otros profesionales vinculados con la atención a estos pacientes.

OTRAS TAREAS Y ACTIVIDADES

En adición a las consultas ya mencionadas, el departamento se ocupa de la atención a pacientes con trastornos hemorrágicos y trombóticos ingresados en nuestro centro y en otras instituciones del país. La atención a la paciente embarazada con trastornos de la hemostasia congénitos y adquiridos, tiene un peso importante dentro del trabajo asistencial del departamento.

La docencia es otra de las tareas importantes desarrolladas por el departamento. En la etapa en la que nos referimos, nuestro grupo de trabajo ha participado en la formación de 48 especialistas en hematología y de un número importante de otros profesionales y técnicos medios, y se comenzó la formación de tecnólogos de la salud.

Por la naturaleza abarcadora de la hemostasia, se han organizado varios cursos para otros especialistas, entre ellos: pediatras, clínicos, intensivistas y obstetras. Dos de los especialistas del departamento comenzaron a recibir maestrías sobre distintos aspectos relacionados con la temática de su trabajo.

Las revisiones bibliográficas publicadas en nuestra revista sobre diferentes materias, han contribuido a divulgar los conocimientos más actuales sobre los temas más relevantes de la hemostasia.¹⁵⁻²² Nuestro grupo de trabajo ha mantenido la colaboración en las publicaciones de algunos libros,^{23,24} y durante el período que abarca este artículo, se han publicado 27 trabajos científicos y se ha participado en 55 eventos de la rama con la presentación de 65 trabajos.

Nuestro departamento mantiene la realización del control de calidad externo de algunas pruebas de laboratorio, por estar integrados al panel de la IEQAS/OMS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo D, Almagro D, Díaz A. Anticoagulante lúpico en enfermedades autoinmunes. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. Ago

2004 [citado 2 junio 2010]; 20(2). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

2. Castillo D, López J, González M. Hipertrofia del clítoris secundaria al uso del danazol: Presentación de un caso. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. Dic 2004 [citado 2 junio 2010]; 20(3). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

3. Agramonte O, Almagro D, Garrote H, Sarduy S, Zamora Y. Uso del FVIIa recombinante en la enfermedad de Rendú Osler y sangramiento digestivo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;23:31-34. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

4. Agramonte O, Almagro D, Ballester JM, Castillo D, Espinosa E, Núñez A, et al. Uso del factor VII a recombinante en pacientes no hemofílicos en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008;23:26-30. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

5. Castillo D, Caunedo P, Díaz A, Roque R, Torres W. Trombopprofilaxis exitosa en una gestante con deficiencia de antitrombina III: Primer caso reportado en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. Dic 2003 [citado 2 junio 2010]; 19(2-3). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=es

6. Kouides PA. Bleeding symptom assessment and hemostasis evaluation of menorrhagia. Curr Opin Hematol. 2008;15:465-72.

7. Díaz A, Almagro D, Brito A. Evaluación de la sensibilidad del tiempo parcial de tromboplastina activado a las deficiencias de factores VIII y IX y a la heparina. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2001;17:41-8.

8. Díaz M, Bencomo A, Castillo D, Levón R, Alfonso Y, Orbeal L, et al. Desarrollo de ensayos inmunoenzimáticos para la detección de anticuerpos antiplaquetarios de las clases de IgG, IgA e IgM. Rev Argentina Tans. 2002;XXVIII(12):49-55.

9. Zamora Y, Rodríguez L, Almagro D, Castillo D, Agramonte A, Fonseca C, et al. Introducción del método de von Clauss para la determinación del fibrinógeno en el Instituto de hematología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010; 26(3). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

10. Sagarra M, Lucas M, de la Torre E, Almagro D, González R, García T, et al. Successful surgical treatment of haemophilia pseudotumor filling with hydroxyapatite. Haemophilia. 2000;6:55-6.

11. Cádiz A, Moya A, Velander W, Limonta M, Joo L, Rodríguez A, et al. Purificación del factor IX recombinante expresado en leche de cerdas transgénicas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. Ago 2006 [citado 2 junio 2010]; 22(2). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

12. Ballester JM, Rivero RA, Villaescusa R, Merlín JC, Arce AA, Castillo D, et al. Hepatitis C virus antibodies and other marker of blood transfusion transmitted infectin in multitransfuser Cuban patients. J Clin Virol 2005;34(Suppl 2): S39-S46.

13. Martínez R, Sierra LM, Castillo Y, Loy Alberto, Almagro 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]. Dic 2002 [citado 2 junio 2010]; 18(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

14. Remor R. Desarrollo de una medida específica para la evolución de la calidad de vida de pacientes adultos con hemofilia en América Latina: el Hemolatin-QoL. Rev Interam Psicol/ Interam J Phychol. 2005; 39:211-20.

15. Almagro D. La hemostasia en el embarazo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2000;16:90-8.

16. Díaz A, Almagro D. Estado actual del mecanismo de la coagulación sanguínea. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2001;17:77-89.

17. Almagro D. Hemostasia y Cáncer. I. Participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. Ago 2005 [citado 2 junio 2010]; 21(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol21_2_05/hih01205.htm

18. Castillo D. Síndrome HELLP. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. Abr 2007 [citado 2 junio 2010]; 23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

19. Almagro D. Algunas consideraciones acerca de la púrpura trombocitopénica trombótica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. Abr 2007 [citado 2 junio 2010]; 23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

20. Castillo D. Algunas consideraciones clínico genéticas del síndrome TAR. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010; 26 (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

21. Almagro D. Uso del Factor VIIa recombinante como agente hemostático. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010; 26 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

22. -----, Hemofilia adquirida. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010; 26 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es

23. Ballester JM, Alfonso ME, Bencomo A, Castillo D, Cortina L, López R. ABC de la medicina transfusional: Guías clínicas. La Habana; 2006.

24. Almagro D. Hemostasia En: Pediatría. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2007. p. 1147-69.

Recibido: 13 de agosto del 20120.

Aprobado: 30 de agosto del 2010.

Prof. DraC. *Delfina Almagro-Vázquez*. 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>