

## Experiencia en el desarrollo y la aplicación de la Inmunología en los últimos 10 años

### Experience in development and application of Immunology in the past 10 years

DraC. Consuelo Macías-Abraham, DrCS. Rinaldo Villaescusa-Blanco, Prof. DrC. Porfirio Hernández Ramírez, Prof. DrC. José M. Ballester-Santovenia

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

---

#### RESUMEN

Se presentan los resultados alcanzados en las investigaciones inmunológicas realizadas en el Instituto de Hematología e Inmunología en los últimos 10 años. Se describen las investigaciones básicas fundamentales relacionadas con el estudio de las moléculas de adhesión en condiciones fisiológicas y patológicas, como el síndrome coronario agudo y la anemia drepanocítica (AD). Se refieren los trabajos relacionados con el diagnóstico inmunológico de los síndromes linfoproliferativos que aportaron datos a la inmunoepidemiología de las hemopatías malignas, especialmente en sus características fenotípicas; los aspectos de mayor interés en el estudio de la AD, como la disminución de los niveles de los anticuerpos naturales anti-banda 3 en los enfermos con crisis vasooclusivas y su posible participación en el fenómeno de vasooclusión, así como la importancia de las moléculas de adhesión en su etiopatogenia. Se describen los resultados del estudio de detección de anticuerpos contra la proteína de fusión PML/RAR $\alpha$  en la leucemia promielocítica y su posible utilidad como marcador de diferenciación celular a partir de la presencia o ausencia de la proteína de fusión en la célula leucémica. Los resultados obtenidos han contribuido notablemente al desarrollo de la Inmunología en Cuba y servirán de pauta para el desarrollo futuro de la especialidad.

**Palabras clave:** Inmunología, inmunofenotipaje, inmunodeficiencias, anticuerpos, moléculas.

## ABSTRACT

Authors showed the results achieved in immunological researches in the Institute of Hematology and Immunology during past 10 years. The main basic researches are described in relation to the study of adhesion molecules under physiological and pathological conditions like in the case of the acute coronary syndrome and the drepanocythemia (D). The papers related to the immunological diagnosis of lymphoproliferative syndromes are referred which provide data to the immunoepidemiology of malignant hemopathies, specially in its phenotypic characteristics; the features of more interest in the study of the D, e.g. the decrease of levels of anti-band 3 natural antibodies in patients with vaso-occlusive crisis and its possible participation in the phenomenon of vaso-occlusion, as well as the significance of adhesion molecules in its etiopathogenesis. The results from the study of antibodies detection to PML/RAR $\alpha$  fusion protein in the promyelocyte leukemia and its possible usefulness as marker of cellular differentiation from the presence or absence of fusion protein in the leukemic cell are described. The results achieved have contributing very much to development of Immunology in Cuba and will become standard for the future development of the specialty.

**Key words:** Immunology, immunophenotypic process, immunodeficiencies, antibodies, molecules.

---

## INTRODUCCIÓN

La Inmunología se encuentra entre las disciplinas biológicas que ha tenido cambios relevantes durante el pasado siglo, que ha transitado desde una actividad médica relacionada con la vacunación y ciertas reacciones serológicas, a una ciencia interdisciplinaria. Sus técnicas son de uso multidisciplinario en diferentes ramas de la ciencia y actualmente constituye una herramienta de investigación fundamental y de aplicación práctica, que asociada con el desarrollo de la genómica y la proteómica, abre nuevos caminos de extraordinario interés en su aplicación al diagnóstico y al tratamiento de diferentes enfermedades.

Desde la fundación del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en 1966, comienza a desarrollarse la especialidad de Inmunología en el país, y a lo largo de estos años se han realizado numerosos estudios de investigación básica y de aplicación clínica, lo que ha permitido el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias y secundarias, de las enfermedades autoinmunes, el estudio inmunológico de enfermedades infecciosas, el desarrollo de la histocompatibilidad y su aplicación en el trasplante, el estudio del efecto inmunomodulador de diferentes productos biológicos, así como el estudio inmunológico de las hemopatías y otras enfermedades de interés. En los últimos 10 años, las investigaciones de mayor interés han sido las que a continuación se mencionan.

## DESARROLLO

En el campo de la investigación básica se destacó el "Estudio de las moléculas de adhesión en condiciones fisiológicas y patológicas" que fue reconocida con el Premio Anual de Investigación Básica del Concurso del MINSAP en el 2005 y Premio de la Academia de Ciencias de Cuba en el año 2006.<sup>1-5</sup> En este trabajo se evaluó la expresión y la actividad funcional de las moléculas de adhesión  $\beta_2$  integrinas y el antígeno de activación tardía 4 (del inglés *very late activation*, VLA-4) en las células citotóxicas naturales (NK) humanas en diferentes estados de activación, con un panel de anticuerpos monoclonales (AcMo) de especificidades para las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de estas moléculas y mediante citometría de flujo. Además, se estudió la acción inmunorreguladora de estos AcMo en ensayos de proliferación y citotoxicidad celular, así como la acción de un panel de AcMos con especificidad para diferentes epítopes de la molécula VLA-4 en la inducción de agregación intercelular homotípica y la adhesión a la fibronectina (FN) mediada por esta molécula. Los resultados demostraron que las células NK frescas y activadas tienen una elevada expresión de las moléculas LFA-1 y VLA-4, que la activación con IL2r disminuye o modula la expresión de las cadenas CD11b y CD11c (moléculas Mac-1 y p 150/95, respectivamente), e incrementa la expresión de LFA-1 y VLA-4. Además, se describió que las células NK frescas y activadas se adhieren a la FN a través de la molécula VLA-4, que la agregación celular homotípica de las células activadas es dependiente de la interacción LFA-1/ICAM-1 y que la agregación intercelular mediada por la molécula VLA-4 constituye una nueva vía de adhesión leucocitaria en estas células. Los resultados obtenidos brindan una nueva evidencia de que las células NK en diferentes estados de activación mantienen disímiles niveles de expresión de las moléculas de adhesión integrinas y la posibilidad de una diferente regulación funcional de las células NK que expresan las moléculas VLA-4 y LFA-1, en la expresión de sus epítopes y la capacidad de interactuar con sus ligandos.<sup>1</sup>

Otro resultado de interés fue el estudio de las moléculas de adhesión en el síndrome coronario agudo,<sup>2,3</sup> caracterizado por un síndrome oclusivo vascular. Se determinaron las concentraciones séricas de las moléculas de adhesión endoteliales solubles ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en enfermos con infarto agudo de miocardio (IAM) y angina inestable (AI) en el momento del diagnóstico y 10 días más tarde. Se observó un incremento significativo de la E-selectina en los pacientes con AI al diagnóstico y 10 días más tarde. Sin embargo, en los pacientes con IAM no se observaron diferencias significativas de las concentraciones de E-selectina a la admisión y 10 días después al compararlos con el grupo control. Se demostró un incremento significativo de los niveles de VCAM-1 en ambos grupos de pacientes y de los de ICAM-1 en el IAM en relación con el grupo control. No hubo correlación entre los niveles de las moléculas de adhesión endoteliales solubles y la severidad del daño miocárdico estimado por enzimas cardíacas y cambios electrocardiográficos. Se sugirió, por primera vez, que la E-selectina podría ser un marcador para la AI en el diagnóstico diferencial con el IAM.<sup>2,3</sup>

Otros resultados de interés de esta investigación se relacionan con el estudio de las moléculas de adhesión en la anemia drepanocítica.<sup>4,5</sup>

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

Se estudiaron todos los pacientes pediátricos y adultos atendidos en las consultas de Inmunología de nuestra institución y en la de los hospitales pediátricos y clínico quirúrgicos de Ciudad de La Habana, en el período comprendido desde septiembre 2004 hasta septiembre 2007, lo cual se ha extendido al resto del país hasta la actualidad. 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,<sup>6-9</sup> como Centro de Referencia Nacional; y en los hospitales del resto del país, 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.

### **Estudio inmunológico de hemopatías**

#### *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 fisiopatogenia de la AD.<sup>4,5</sup> Se realizó un estudio integrador de la expresión de las moléculas de adhesión en los pacientes con AD en 2 estados clínicos, estado basal y 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 describieron 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>4,5</sup>

Se realizó un estudio longitudinal para detectar anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en pacientes con AD en CVOD y en estado basal, mediante un método de inmunofluorescencia indirecta.<sup>10</sup> Los resultados obtenidos permitieron sugerir la posible participación de los p-ANCA en el daño isquémico, así como la importancia de su medición en el diagnóstico de las CVOD en estos enfermos.

En los estudios del sistema complemento<sup>11</sup> se determinó la actividad de las vías clásica y alternativa, la cuantificación de algunos de sus componentes sin y con complicaciones clínicas, considerando como límite un año anterior a la toma de muestra de sangre. Se demostró una disminución significativa de la actividad de la vía alternativa, del factor B y del componente C3 en el grupo de pacientes con complicaciones clínicas. Se observó una correlación significativa entre el número de CVOD e infecciones y la actividad de la vía alternativa, el factor B y el C3.

Estos resultados sugieren que los fenómenos inflamatorios que pueden persistir en pacientes con AD en estado basal, fundamentalmente aquellos con historia anterior de complicaciones clínicas, pueden provocar alteraciones en la actividad del complemento.

Se cuantificaron los niveles de subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, mediante inmunodifusión radial simple en un grupo de pacientes con AD<sup>12</sup> en estado basal, sin complicaciones clínicas y con complicaciones, considerando como límite un año anterior a la toma de muestra de sangre. Se demostró un aumento significativo de IgG1 e IgG2 en el grupo de pacientes con complicaciones clínicas y una correlación significativa entre el número de CVOD y las concentraciones de IgG1, IgG2 e IgG4. Estos resultados sugieren la posibilidad de que algunos fenómenos inflamatorios que pueden persistir en pacientes con AD en estado basal, fundamentalmente en aquellos con historia anterior de complicaciones clínicas, provocaron un aumento en la síntesis de IgG1 e IgG2.

Otro aspecto estudiado ha sido el referido a las alteraciones de la solubilización e inhibición de la precipitación de inmunocomplejos en un grupo de 39 pacientes con AD en crisis hepática (13) y en estado basal (26), utilizando como modelo el complejo 125 I-toxoide tetánico/anti-toxoide tetánico.<sup>13</sup> La inhibición de la precipitación estuvo disminuida en la crisis hepática y en el estado basal, con valores normales de la actividad hemolítica de la vía clásica y de los niveles séricos del C4, mientras que la disminución de la solubilización en la crisis hepática estuvo relacionada con una disminución de la actividad hemolítica de la vía alternativa, la actividad hemolítica del factor B y los niveles del componente C3, y un aumento de los inmunocomplejos circulantes. Estos resultados sugieren la posible utilidad de estos mecanismos para evaluar otras funciones del complemento, no detectadas mediante una determinación de la actividad hemolítica, como medida de la función de las vías clásica y alternativa.

Un resultado relevante en este período ha sido la purificación de la proteína banda 3<sup>14</sup> a partir de membranas de eritrocitos humanos mediante una combinación de cromatografía de intercambio iónico en DEAE-celulosa y de afinidad mediante el empleo de una columna pCMB-Sepharose y de los anticuerpos naturales anti banda 3 de la clase IgG mediante cromatografía de afinidad a partir de una mezcla de inmunoglobulinas humanas de uso parenteral.<sup>15</sup> Esto permitió la detección de anticuerpos naturales anti banda 3 mediante un ensayo inmunoenzimático en microplacas acopladas con la proteína banda 3 en 60 pacientes con drepanocitosis, 30 con CVOD y 30 en estado basal. Se demostró una disminución significativa ( $p = 0,000005$ ) de los niveles de los anticuerpos naturales anti banda 3 en el grupo de pacientes en CVOD al compararlos con los pacientes en estado basal y controles normales, lo que puede estar relacionado con un consumo elevado de estos en el proceso de aclaramiento de eritrocitos con hemoglobina SS oxidados o senescentes.<sup>16</sup> Los resultados obtenidos sugieren la posible participación en el fenómeno de vasooclusión en la AD, y se recomendó el estudio longitudinal de un número mayor de pacientes para profundizar en este aspecto.

#### *Síndromes linfoproliferativos.*

En este período se trabajó en la validación de la metodología de inmunofenotipaje por el ultramicrométodo inmunoenzimático (UMICIQ) mediante anticuerpos monoclonales, utilizada en nuestra institución como herramienta fundamental de trabajo en estudios comparativos con la citometría de flujo.<sup>17</sup>

Se estudiaron 18 pacientes adultos con el diagnóstico de LLC-B, CD5+ procedentes del IHI y del Servicio de Hematología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Para comparar ambos métodos, se determinaron en paralelo los porcentajes de expresión de las moléculas CD3, CD5 y CD19 en la membrana celular de estos pacientes y se corroboró la similitud en los resultados al comparar ambos métodos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para una  $p \leq 0,01$ . Los resultados de este trabajo demostraron una expresión antigénica similar en el inmunofenotipaje de la LLC-B, CD5+ por ambos métodos, lo que nos permitió concluir que el método UMICIQ utilizado en nuestro laboratorio resulta confiable para el diagnóstico inmunológico de esta hemopatía maligna y constituye 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 un citómetro de flujo.<sup>17</sup>

La caracterización inmunológica ha permitido aportar datos de importancia en la epidemiología de las hemopatías malignas. Nos referiremos a los resultados de mayor interés.

*Leucemia linfoblástica aguda.*

Se estudió el significado biológico y clínico de la expresión de antígenos mieloides en la leucemia linfocítica aguda (LLA) pediátrica.<sup>18</sup> En 238 niños con LLA se estudió la posible asociación entre la expresión de antígenos mieloides con determinadas características biológicas y clínicas al *debut* de la enfermedad. Del total de LLA diagnosticadas, 21,8 % fueron LLA-Mi+. Se encontró un predominio de linfadenopatías (71,2 %), esplenomegalia (65,4 %) y hepatomegalia (57,7 %) en enfermos con LLA-Mi+, con diferencias altamente significativas  $p=0,003$ ,  $p=0,0068$  y  $p=0,000$ , respectivamente. Se observó, además, un ligero predominio de adenopatías mediastinales, infiltración del sistema nervioso central y manifestaciones hemorrágicas en enfermos con LLA-Mi+, sin significación estadística. Los resultados demostraron que en nuestros pacientes la expresión de antígenos mieloides sobre los blastos linfocíticos influyó en la aparición de determinadas características morfológicas y clínicas de presentación de la LLA en el niño.

También se estudió la relevancia biológica y clínica del inmunofenotipaje celular en un estudio de 238 niños con LLA en un período de 13 años.<sup>19</sup> Del total de LLA estudiadas, 81,4 % fueron de fenotipo B y 18,5 % de fenotipo T. El 48,4 % de los niños con LLA de fenotipo B se encontraron en edades comprendidas entre 2-5 años, mientras que el 65,9 % con LLA-T presentaron 6 o más años de edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizaron el sexo y el color de la piel en relación con el fenotipo celular leucémico. Al diagnóstico de la enfermedad, el 59,3 % de los pacientes con LLA-B mostraron cifras de leucocitos en sangre periférica  $< 20 \times 10^9/L$ ; y en el 61,4 % con LLA-T, cifras superiores a  $50 \times 10^9/L$ . Se observó una mayor incidencia de organomegalia, adenopatías mediastinales, manifestaciones hemorrágicas e infiltración inicial del sistema nervioso central (SNC) en enfermos con LLA-T en relación con los de LLA-B, con diferencias altamente significativas. Estos resultados demostraron que el fenotipo leucémico en la LLA del niño pudiera considerarse como un factor pronóstico positivo o negativo de la enfermedad.

Se estudiaron las características biológicas, clínicas, de laboratorio y fenotípicas de 87 niños con LLA común (LLA-c) en un período de 17 años.<sup>20</sup> Se observó una mayor incidencia (52,9 %) en el grupo de edad entre 2-5 años. Los niños varones blancos fueron los más afectados. El 98,8 % de los enfermos presentó la variedad L1. En el 79,3 %, los leucocitos fueron  $< 20 \times 10^9/L$  y no se demostraron adenopatías mediastínicas al inicio de la enfermedad. El 4,6 % de los enfermos presentó infiltración del SNC al inicio. Se encontraron: hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías en el 47,1 %, 24,1 y 31 %, respectivamente. Los antígenos CD10, CD19 y Tdt se encontraron en el 100 % de los pacientes, el CD22 en el 98,8 %, el HLA-DR en el 96,5 % y el CD20 en el 6,9 %. Se diagnosticaron 14 (16,1 %) LLA-c Mi+; de estas, 6 (42,8 %) presentaron leucocitos  $> 20 \times 10^9/L$ . Estos resultados demostraron que la LLA es una enfermedad clínica y fenotípicamente heterogénea, que presenta expansiones clonales de linfoblastos en distintos estadios de maduración.

Se demostró la heterogeneidad biológica y clínica de la LLA pediátrica de fenotipo T mediante un estudio de 31 niños con LLA-T en un período de 14 años.<sup>21</sup> Se observó una mayor incidencia (38,5 %) en el grupo de edad entre 2-5 años. Los niños varones blancos fueron los más afectados. El 61,3 % de los pacientes mostró leucocitos  $< 20 \times 10^9/L$  al inicio de la enfermedad. La cifra media de hemoglobina fue de 8,8 g/dL. El 71 % mostró linfadenopatías y esplenomegalia. Se encontró masa mediastinal, hepatomegalia y hemorragias en el 32,2 %, 83,9 % y 16,1 %, respectivamente. El 25,8 % mostró infiltración del sistema nervioso central. La clasificación inmunológica reveló un predominio de la variedad de LLA-T tardía

(45,2 %) sobre la temprana (29 %) y la cortical (25,8 %). Se diagnosticaron 2 (6,4 %) LLA-T Mi+. Estos resultados demostraron que la LLA-T del niño es una enfermedad clínica y biológicamente heterogénea.

Se realizó la caracterización biológica y clínica de pacientes pediátricos con LLA pro-B mediante el estudio de 19 niños en un periodo de 14 años.<sup>22</sup> Se observó una mayor incidencia en el grupo de 2-5 años. La distribución por raza en este trabajo fue la misma que en la población normal. Los niños varones de piel blanca fueron los más afectados. El 73,7 % de los pacientes mostró leucocitos  $< 20 \times 10^9/L$  al inicio de la enfermedad y el 57,9 % mostró hepatomegalia y esplenomegalia. Se observaron adenopatías y manifestaciones hemorrágicas en el 47,4 % y en el 2 %, respectivamente. El antígeno CD19 se expresó en el 100 % de los pacientes, el CD22 citoplasmático en el 89,5 %, la enzima Tdt en el 68,4 % y el HLA-DR en el 57,9 %. Del total de pacientes estudiados, 4 (21 %) expresaron antígenos mieloides y fueron clasificados como LLA pro-B Mi+. Los antígenos mieloides expresados fueron: en un paciente el CD13 y CD33 (5,3 %); y el CD15 en 2 casos (10,5 %). Estos resultados demostraron que la LLA es una enfermedad heterogénea con subtipos biológicos y clínicos diferentes.

Otro estudio de interés realizado consistió en determinar la frecuencia de los distintos subtipos inmunológicos de leucemias agudas (LA) y su posible relación con la supervivencia global de los pacientes.<sup>23</sup> Se estudiaron 117 niños con LA entre 1983 y 1999. Del total de LA, 77(65,8 %) fueron linfoides agudas (LLA), 26 (22,2 %) mieloides agudas, 9 (8 %) LA indiferenciadas y 5 (4 %) se clasificaron como LA híbridas. Del total de LLA, 59 (76,6 %) fueron de fenotipo B y 18 (23,4%) de fenotipo T. Se observó una mayor sobrevida en los pacientes de linaje B en relación con los de linaje T y mieloides, con una diferencia altamente significativa ( $p < 0,001$ ). La supervivencia también se analizó entre las diferentes variedades de LA de linaje B y se observó una menor sobrevida de los pacientes con fenotipos más inmaduros.

#### *Leucemia linfóide crónica.*

La caracterización inmunofenotípica de la leucemia linfóide crónica-B (LLC-B)<sup>24</sup> de 115 pacientes, de células procedentes de médula ósea y sangre periférica durante un período de 13 años y medio, demostró que los antígenos más frecuentemente expresados fueron: HLA-DR (98 %), CD5 (94 %), CD19 (93 %), CD20 (90 %), CD22 (84 %) e IgS (76 %). En 7 pacientes no se expresó el antígeno CD5. Se halló una pobre expresión de antígenos mielomonocíticos como el CD11b (2/27) (7,4 %) y el CD11c (5/13) (38,4 %). Hubo baja expresión de IgS y de CD22 de membrana, ya que estos antígenos solo estuvieron sobreexpresados en 12,5 % y 32 % de los enfermos, respectivamente. Se encontró un predominio en la expresión de cadenas ligeras *kappa*. El comportamiento fenotípico de los pacientes con LLC-B se correspondió con lo comunicado por otros autores para esta enfermedad. También en este período se demostró la similar expresión fenotípica de las moléculas CD5 y CD6 en la LLC-B CD5+, lo que, asociado con que ambos receptores linfocitarios se encuentran físicamente vinculados, permitió sugerir que la molécula CD6 constituye un marcador biológico de interés en la evaluación del pronóstico y la posibilidad de nuevas variantes terapéuticas en esta enfermedad.

El inmunofenotipaje de 217 pacientes con el diagnóstico de síndromes linfóide y mieloproliferativos,<sup>25</sup> de células procedentes de médula ósea y de sangre periférica, demostró que del total de casos estudiados, 143 (62,44 %) fueron leucemias agudas (LA): 70 linfoides (LLA) y 38 mieloides (LMA). En 15 pacientes no se encontraron antígenos específicos de linaje y fueron clasificados como LA indiferenciadas. Entre las LLA, el 75,71 % fueron de fenotipo B, y la común, la más

frecuente. En 17 pacientes (11,88 %) los blastos expresaron antígenos de células T; 66 enfermos (30,41 %) presentaron síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPc) y de estos, el 71,21 % fueron de fenotipo B. La frecuencia encontrada de síndromes linfo y mieloproliferativos agudos y crónicos en nuestros pacientes se comportó de acuerdo con lo descrito por otros autores.

Se estudió la posible participación del sistema complemento en el desarrollo de manifestaciones autoinmunes en la leucemia linfocítica crónica.<sup>26</sup> Se efectuó la medición de la actividad de la vía clásica, alternativa, factor B, factor D, así como la cuantificación de C1q, C3 y C4 del sistema complemento en 27 pacientes LLC-B CD5+ estadificados en 2 grupos: 12 pacientes en fase poco avanzada de la enfermedad (estadios 0, I, II) y 15 en fase avanzada (estadios III, IV). Se demostró una disminución de la actividad de la vía clásica y de la concentración de C1q y C4 en 10 pacientes en fase avanzada, 7 de los cuales tenían asociada una anemia hemolítica autoinmune (AHAI); en el grupo en fase poco avanzada de la enfermedad no se demostraron deficiencias de complemento ni manifestaciones autoinmunes. Los datos obtenidos sugieren la posible participación del sistema complemento en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica, cuya ruptura pudiera provocar la síntesis de anticuerpos antieritrocitarios y, por lo tanto, la anemia hemolítica que se asocia en determinados pacientes en fase avanzada de la enfermedad.

#### *Leucemia mieloide aguda.*

Se analizó el inmunofenotipo de las células leucémicas en 72 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) atendidos en el IHI en un periodo de 13 años y se evaluó la expresión de antígenos mieloides y linfoides.<sup>27</sup> Del total de LMA estudiadas, el 22,2% pertenecía a las variedades M1 y M4. El resto de las variedades diagnosticadas fueron: M3 (19,4%), M0 (15,3%), M5 (11,1%), M2 y M7 (4,2%) y M6 (1,4%). La expresión de antígenos linfoides se encontró en el 31,9% de estos pacientes. La enzima desoxinucleotidil transferasa terminal fue positiva en el 56,5% de los casos.

#### *Leucemia promielocítica.*

Un resultado de gran interés ha sido la detección de anticuerpos contra la proteína de fusión PML/RAR $\alpha$  en la leucemia promielocítica (LPM).<sup>28</sup> La LPM está asociada con características genéticas únicas que incluyen la translocación recíproca t(15;17)(q22;q12) con la formación del complejo PML-RAR $\alpha$ , el que representa más del 95 % de las proteínas de fusión en la LPM y resulta una diana potencial de la respuesta inmune. Los tratamientos actuales conocidos como terapias de diferenciación, combinan el ácido trans retinoico (ATRA) y las antraciclinas, así como el trióxido de arsénico; resultan en una sobrevida a largo plazo y la cura potencial aproximadamente entre el 70 y 80 % de los pacientes. En estudios realizados en ratones con LPM inmunizados con una vacuna de ADN elaborada mediante la fusión del oncogen PML-RAR $\alpha$  al fragmento C de la toxina tetánica como adyuvante, conjuntamente con ATRA, se produjeron títulos elevados de anticuerpos. Este resultado detectó la presencia de anticuerpos contra la proteína de fusión PML-RAR $\alpha$  en diferentes fases del tratamiento, lo que indica la capacidad de respuesta de estos pacientes frente al antígeno tumoral. Los anticuerpos anti PML-RAR $\alpha$  se detectaron en aquellos pacientes sin tratar y en fase de inducción, no así en la consolidación y mantenimiento, de ahí su posible utilidad como marcador de diferenciación celular a partir de la presencia o ausencia de la proteína de fusión en la célula leucémica.

#### *Linfomas cutáneos T.*

La aplicación de la citometría de flujo en el diagnóstico inmunológico de los linfomas cutáneos T<sup>29</sup> permitió la caracterización inmunofenotípica de 7 pacientes (5 del sexo masculino y 2 del femenino) con el diagnóstico clínico-morfológico de linfomas cutáneos de células T, atendidos en el IHI. Nuestros resultados mostraron que en la mayoría de los pacientes predominó el patrón general de los linfocitos T con función auxiliadora (CD3+, CD4+, CD8-).

#### *Enfermedad de Hodgkin.*

Se determinaron las concentraciones de IgG, IgA e IgM en el suero de 24 pacientes adultos con enfermedad de Hodgkin.<sup>30</sup> Se detectó una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) de las 3 inmunoglobulinas en el grupo total de pacientes al compararlas con los controles normales. Se demostró una disminución de las inmunoglobulinas estudiadas en todos los enfermos en los estadios clínicos más avanzados, IIIB y IVB; la IgG e IgM se mantuvieron dentro de límites normales en el estadio IIA, no así la IgA, que estaba disminuida. Los datos obtenidos en nuestro trabajo sugieren una posible asociación entre los niveles de IgG e IgM con la extensión de la enfermedad.

Se determinó la actividad hemolítica de las vías clásica, alternativa, del factor B, del factor D, así como los niveles de C1q, C3 y C4, en el suero de 24 pacientes adultos con enfermedad de Hodgkin en diferentes estadios clínicos.<sup>31</sup> Se detectó una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) de las vías clásica, alternativa, factor B y la concentración de C3 y C4 en los estadios más avanzados de la enfermedad, IIIB y IVB. Los datos obtenidos sugieren una posible asociación entre las alteraciones del sistema complemento con la extensión de la enfermedad.

En este período se realizó un estudio de la frecuencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgSHB) y la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (AcVHC) con estuches UMELISA en 101 niños con hemopatías malignas.<sup>32</sup> En la relación del AgSHB con el diagnóstico, se evaluó el tiempo de evolución de la enfermedad, la etapa de tratamiento y la transfusión de componentes sanguíneos. De los pacientes estudiados, 7 (6,93 %) fueron positivos para el AgSHB y 2 (1,98 %) fueron positivos al AcVHC, para un total de 9 pacientes (8,91 %). Debido a que solo 2 pacientes fueron positivos al AcVHC, no se realizó el análisis estadístico de estos parámetros. Esto demostró la baja incidencia de esta enfermedad en enfermos con elevada frecuencia de invasiones diagnósticas y terapéuticas.

#### **Sistema principal de histocompatibilidad y enfermedad**

La existencia de ciertas enfermedades de carácter autoinmune, infeccioso y de otras condiciones clínicas, ocurre con mayor frecuencia en aquellos individuos que expresan determinados alelos del sistema principal de histocompatibilidad (SPH).

#### *Estudio de la población cubana.*

En este período se determinó la frecuencia de antígenos HLA en la población cubana<sup>33</sup> según características étnicas, mediante un estudio de 721 personas supuestamente sanas que se agruparon en blancos y no blancos (462 y 259, respectivamente) debido al gran mestizaje de nuestra población. Se analizó la distribución de 87 antígenos HLA clase I y 25 clase II mediante las técnicas de microlinfocitotoxicidad descrita por *Terasaki* y modificada por la NIH (tipaje serológico para antígenos de clase I) y las técnicas de biología molecular para las de clase II. Se compararon los 2 grupos (blancos y no blancos) y se realizó el

análisis estadístico utilizando el *test* de  $X^2$  con la corrección de Yates para una  $p < 0,001$ , lo cual reportó diferencias significativas para los antígenos de clase: A9 (23), A28, A11, A19 (29, 30, 33) y A36; y B5, B7, B53, B42, B17, B35 (blancos y no blancos). En los antígenos de clase II solo mostró diferencia significativa el DR5.

#### *Linfomas.*

Se realizó un estudio preliminar de la frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA clase I en pacientes con linfomas en 25 enfermos diagnosticados en el IHI y en los servicios de hematología del país.<sup>34</sup> Tanto en el grupo control como en los pacientes, se estudiaron 67 antígenos de clase I (*loci* A, B y C): 18 del *locus* A, 47 del *locus* B, y 8 del *locus* C. Se determinó el riesgo relativo (RR) de padecer la enfermedad, además, la fracción etiológica (FE), que es una medida relativa que indica la cuantía en que la asociación se debe al marcador en cuestión. Se consideró asociación significativa para una  $p$  corregida menor de 0,01. La comparación de los 67 antígenos HLA de clase I (*loci* A, B y C), en pacientes y controles, no mostró valores estadísticamente significativos. Sin embargo, en los pacientes con linfomas, cuando se compararon los antígenos HLA A1, A2, HLA B5 y B12, estaban incrementados; además el RR era más alto que en los demás y la fracción etiológica se acercaba más a 1 al comparar con el resto de los antígenos.

#### *Enfermedad Voght-Koyanagi-Harada.*

Se realizó un estudio preliminar de la frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA en la enfermedad de Voght-Koyanagi-Harada.<sup>35</sup> Se determinó la frecuencia de 67 antígenos HLA de clase I (*loci* A, B y C) y 18 de clase II en 15 pacientes con el síndrome de Voght-Koyanagi-Harada diagnosticados en los servicios de Oftalmología del Hospital General Docente "Enrique Cabrera" y el Hospital Oftalmológico "Ramón Pando Ferrer". Se utilizaron como controles, 276 personas sanas procedentes de diferentes regiones de Cuba. Al analizar los resultados no se observó asociación entre los antígenos HLA de clases I y II y la enfermedad en la muestra de pacientes, en comparación con los controles sanos.

### **Estudios de autoinmunidad**

#### *Anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica autoinmune.*

Como parte del estudio del diagnóstico de las enfermedades autoinmunes, en nuestro centro se realizó la determinación de anticuerpos antinucleares en la anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombocitopénica autoinmune.<sup>36</sup> Se detectó la presencia de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia indirecta en uno de los 18 pacientes estudiados con anemia hemolítica autoinmune y en 3 de los 16 pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune. Los resultados establecieron la importancia de la detección de los anticuerpos antinucleares como elemento indicador de la existencia o desarrollo de otra enfermedad autoinmune asociada.

#### *Vasculitis.*

Mediante inmunofluorescencia indirecta se estudió la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) específicos para la proteinasa 3 (cANCA) y la mieloperoxidasa (pANCA), en 166 pacientes: 45 con vasculitis no precisadas y el resto con diferentes enfermedades asociadas con procesos inflamatorios, fenómenos autoinmunes e infecciones.<sup>37</sup> Se detectó la presencia de cANCA en 12 casos con vasculitis, y pANCA en 8 con enfermedades autoinmunes y en 14 con anemia drepanocítica. Nuestros resultados sugieren la posibilidad de cierto grado

de participación de estos autoanticuerpos en el daño del endotelio vascular que se observa en estas enfermedades debido a la activación de los neutrófilos y sugiere una herramienta importante en el diagnóstico de las vasculitis.

### **Estudios del efecto inmunomodulador de diferentes productos biológicos sobre el sistema inmunológico**

El uso alternativo de productos naturales en la inmunomodulación generó durante este período el estudio del efecto *in vitro* de diferentes productos biológicos sobre el sistema inmunológico como son: la jalea real, un extracto de *Calendula officinalis* L, y el atermixol,<sup>38-40</sup> los cuales no provocaron efectos inmunomoduladores sobre la proliferación de los linfocitos humanos y la expresión de marcadores de membrana linfocitarios.

También se estudió el efecto *in vitro* de la espirulina (Spirel, Génix, Ciudad de La Habana, Cuba) sobre la respuesta imune,<sup>41,42</sup> en 30 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia celular y en 20 donantes sanos del IHI, mediante las pruebas de transformación linfoblástica con criterio de timidina tritiada, en la expresión de los antígenos de activación HLA-DR y CD25 y la formación de roseta activa. No se observaron variaciones en la proliferación de los linfocitos humanos sin espirulina y con este producto, tanto en los pacientes con inmunodeficiencias celulares como en los donantes sanos; mientras que se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) tanto sin espirulina como con esta, en la expresión de los antígenos de activación y en la formación de roseta activa en ambos grupos analizados. Se concluyó que la espirulina de producción cubana influye positivamente en el proceso de activación de los linfocitos humanos.

En el estudio del efecto *in vitro* de la hemina<sup>43</sup> sobre la proliferación de los linfocitos humanos en 30 donantes del Banco de Sangre del IHI 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 en presencia y ausencia de la hemina, se observó que existen diferencias estadísticamente significativas en las condiciones experimentales con hemina y sin esta. 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. En la literatura revisada no se hallaron resultados similares, por lo que podemos concluir que la hemina es un producto capaz de activar a los linfocitos humanos induciendo su proliferación y, por lo tanto, la expresión de antígenos de activación. Se sugiere realizar estudios preclínicos y clínicos para evaluar la hemina como un probable medicamento para el tratamiento de las inmunodeficiencias celulares.

El VIMANG® es un producto desarrollado por el Centro de Química Farmacéutica de Ciudad de La Habana a partir de la corteza de ciertas variedades de árboles de mango (*Mangifera indica* L). Se estudió el efecto *in vitro* del VIMANG®<sup>44</sup> sobre los linfocitos de 20 donantes voluntarios de sangre y de 20 enfermos con diagnóstico de inmunodeficiencia celular, mediante la prueba de transformación linfoblástica, con el empleo de timidina tritiada y la técnica de roseta activa. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones experimentales sin VIMANG® (25mg/mL) y con diluciones de este (desde 1:2 hasta 1:2048) en la prueba de transformación blástica. En la roseta activa se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los linfocitos sin VIMANG® y los cultivados con la dilución (1:512), tanto en los donantes sanos como los enfermos.

Por todo lo anterior, consideramos que los resultados de las investigaciones realizadas en los últimos 10 años han contribuido notablemente al desarrollo de la

Inmunología en Cuba y servirán de pauta para el desarrollo futuro de la especialidad, en el campo de la Inmunología y de la Hematología, con aplicación clínica en el diagnóstico, el pronóstico, el seguimiento evolutivo y para nuevas perspectivas terapéuticas en diferentes enfermedades.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macías C, Ballester JM, Hernández P. Expression and functional activity of the very late activation antigen a4 molecule on human natural killer cells in different states of activation. *Immunology* 2000;100:77-83.
2. Macías C, Villaescusa R, del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, et al. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:137-44.
3. Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, Hernández-Ramírez P, Ballester-Santovenia JM. Moléculas de adhesión. Importancia en el síndrome coronario agudo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2009 [citado 26 julio 2010]; 25(2):18-28. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000200003&lng=es)
4. 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 [citado 26 julio 2010]; 25(2):59-74. 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)
5. Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, Socarrás-Ferrer BB, Hernández-Ramírez P, Ballester-Santovenia JM. Importancia de las moléculas de adhesión en la fisiopatogenia de la anemia drepanocítica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2008 [citado 26 julio 2010]; 24(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892008000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200002&lng=es)
6. Marsán-Suárez V, Valcárcel-Llerandi J, Macías-Abraham C, Sánchez-Segura M, Insua-Arregui C, del Valle-Pérez LO, et al. Leucoplasia oral en un paciente pediátrico con deficiencia primaria de linfocitos T. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2010 [citado 26 julio 2010]; 26(1):62-69. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892010000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000100007&lng=es)
7. Sánchez-Segura MC, Marsán-Suárez V, Socarrás-Ferrer BB, Ojeda de León N, Núñez-Quintana A, Insua-Arregui C, et al. Hipogammaglobulinemia congénita asociada con trastornos de los granulocitos: Presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2009 [citado 26 julio 2010]; 25(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000300010&lng=es)
8. Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, Cos-Padrón Y, del Valle-Pérez LO, Socarrás-Ferrer BB, Sánchez-Segura M, et al. Inmunodeficiencia primaria combinada asociada con síndrome de Conradi-Hunermann-Happle. *Rev Cubana*

Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2006 [citado 26 julio 2010]; 22(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100009&lng=es)

9. Marsán-Suárez V, Villaescusa-Blanco R, del Valle-Pérez LO, Arce-Hernández AA, Torres-Leyva I, Macías-Abraham C. Inmunodeficiencia primaria combinada: Presentación de un caso. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2001 [citado 26 julio 2010]; 17(1):55-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892001000100008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000100008&lng=es)

10. Guerreiro-Hernández AM, Villaescusa-Blanco R, Arce-Hernández AA, Merlín-Linares JC, Morera-Barrios LM, Pavón-Morán V, et al. Estudio longitudinal de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en pacientes con anemia drepanocítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000 [citado 26 julio 2010]; 16(2):122-4. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892000000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000200006&lng=es)

11. Villaescusa-Blanco R, Arce-Hernández AA, Serrano-Barrera O, Merlín-Linares JC, Guerreiro-Hernández AM, Morera-Barrios LM, et al. Alteraciones del sistema complemento en pacientes con anemia drepanocítica en estado basal. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2001 [citado 26 julio 2010]; 17(2):123-7. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892001000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000200006&lng=es)

12. Villaescusa-Blanco R, Arce-Hernández AA, Merlín-Linares JC, Guerreiro-Hernández AM, Morera-Barrios LM, Espinosa-Martínez E, et al. Alteraciones de las subclases de IgG en pacientes con anemia drepanocítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2001 [citado 26 julio 2010]; 17(3):189-93. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892001000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000300006&lng=es)

13. Merlín-Linares JC, Villaescusa-Blanco R, Arce-Hernández AA, Guerreiro-Hernández AM, Espinosa-Martínez E. Alteraciones de la solubilización e inhibición de la precipitación de inmunocomplejos en la anemia drepanocítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2003 [citado 26 julio 2010]; 19(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892003000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100005&lng=es)

14. Arce-Hernández AA, Villaescusa-Blanco R, Merlín-Linares JC. Purificación de la proteína banda 3 de eritrocitos humanos (AE 1). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2007 [citado 26 julio 2010]; 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)

15. Merlín-Linares JC, Villaescusa-Blanco R, Arce-Hernández AA. Purificación de anticuerpos naturales anti banda 3 de la clase IgG. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2007 [citado 26 julio 2010]; 23(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892007000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100007&lng=es)

16. 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 [citado 26 julio 2010]; 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)

17. Socarrás-Ferrer BB, Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura MC, 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 [citado 26 julio 2010]; 25(2):86-9. 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)

18. 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 [citado 26 julio 2010]; 25(3). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

19. Marsán-Suárez V, Cos-Padrón Y, Sánchez-Segura M, Socarrás-Ferrer BB, Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, 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 [citado 26 julio 2010]; 24(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892008000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000100006&lng=es)

20. Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Socarrás-Ferrer BB, Martínez-Machado M, Cos-Padrón Y, del Valle-Pérez LO, et al. Leucemia linfocítica aguda común: Estudio del inmunofenotipo y las características clínicas y morfológicas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2004 [citado 26 julio 2010]; 20(2). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200006&lng=es)

21. Marsán-Suárez V, Cos- Padrón Y, Fuentes de Armas LT, Socarrás-Ferrer BB, Sánchez-Segura M, Núñez-Quintana A, et al. Heterogeneidad biológica y clínica de la leucemia linfocítica aguda pediátrica de fenotipo T. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005 [citado 26 julio 2010]; 21(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

22. Marsán-Suárez V, Cos-Padrón Y, Socarrás-Ferrer BB, Sánchez-Segura M, Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, et al. Caracterización biológica y clínica de pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda pro-B. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2006 [citado 26 julio 2010]; 22(2). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200009&lng=es)

23. 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 [citado 26 julio 2010]; 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)

24. Sánchez-Segura M, Marsán-Suárez V, Socarrás-Ferrer BB, Cos-Padrón Y, Rivero-Jiménez R, Martínez-Machado M, et al. Caracterización inmunofenotípica de

la leucemia linfocítica crónica-B. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2007 [citado 26 julio 2010]; 23(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892007000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000200004&lng=es)

25. Sánchez-Segura M, Rivero-Jiménez R, Marsán-Suárez V, Martínez-Machado M, Espinosa-Martínez E, González-Otero A, et al. Inmunofenotipaje en el diagnóstico de síndromes linfocíticos y mieloproliferativos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2000 [citado 26 julio 2010]; 16(3):198-205. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892000000300005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000300005&lng=es)

26. Villaescusa-Blanco R, Bencomo-Hernández A, Arce-Hernández AA, Merlín-Linares JC, Guerreiro-Hernández AM, Morera-Barrios LM, et al. Posible participación del sistema complemento en el desarrollo de manifestaciones autoinmunes en la leucemia linfocítica crónica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2002 [citado 26 julio 2010]; 18(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000100006&lng=es)

27. Cos-Padrón Y, Marsán-Suárez V, Socarrás-Ferrer BB, Sánchez-Segura M, Martínez-Machado M, del Valle-Pérez LO, et al. Inmunofenotipaje celular en el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2005 [citado 26 julio 2010]; 21(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000300008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300008&lng=es)

28. 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/RAR $\alpha$  en la leucemia promielocítica: /RAR $\alpha$  fusion protein in promyelocytic leukemia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010 [citado 26 julio 2010]; 26(1):27-32. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892010000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000100003&lng=es)

29. Socarrás-Ferrer BB, del Valle-Pérez LO, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Alonso-Ramírez R, Macías-Abraham C. Aplicación de la citometría de flujo en el diagnóstico inmunológico de los linfomas cutáneos T. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008 [citado 26 julio 2010]; 24(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892008000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000100004&lng=es)

30. Arce-Hernández AA, Villaescusa-Blanco R, Merlín-Linares JC, Guerreiro-Hernández AM, Hernández-Ramírez P. Alteraciones de las inmunoglobulinas en pacientes con enfermedad de Hodgkin. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2003 [citado 26 julio 2010]; 19(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892003000100008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100008&lng=es)

31. Villaescusa-Blanco R, Arce-Hernández AA, Merlín-Linares JC, Guerreiro-Hernández AM, Hernández-Ramírez P. Hipocomplementemia en pacientes con enfermedad de Hodgkin. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2003 [citado 26 julio 2010]; 19(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892003000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100007&lng=es)

32. 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 [citado 26 julio 2010]; 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)
33. Morera-Barrios LM, Ustáriz-García C, García-García MA, Díaz- Báez N, Lam-Díaz RM, Guerreiro-Hernández 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 [citado 26 julio 2010]; 21(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
34. Morera-Barrios LM, Ustáriz-García C, García-García MA, Díaz-Báez N, Lam-Díaz RM, Guerreiro-Hernández AM, et al. Estudio preliminar de la frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA clase I en pacientes con linfomas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2006 [citado 26 julio 2010]; 22(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000300009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000300009&lng=es)
35. Morera-Barrios LM, Verdura-González T, Ricardo-Lorenzo R, Vilches-Piedra D, Martínez-Legón ZC, Guerreiro-Hernández AM. Estudio preliminar de la frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA en la enfermedad de Voght-Koyanagi-Harada. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2001 [citado 26 julio 2010]; 17(2):128-31. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892001000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000200007&lng=es)
36. Guerreiro-Hernández AM, Villaescusa-Blanco R, Bencomo-Hernández A, Morera-Barrios LM, Merlín-Linares JC, Arce-Hernández AA, et al. Determinación de anticuerpos antinucleares en la anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombocitopénica autoinmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2002 [citado 26 julio 2010]; 18(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000100009&lng=es)
37. Guerreiro-Hernández AM, Villaescusa- Blanco R, Morera-Barrios LM, Arce-Hernández AA, Merlín-Linares JC. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): una herramienta importante en el diagnóstico de las vasculitis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2002 [citado 26 julio 2010]; 18(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000300006&lng=es)
38. Del Valle-Pérez LO, Macías-Abraham C, Esquivel-Suárez I, Rodríguez- Amado J, Alpízar-Olivares Y, Torres- Leyva I. Efecto de la jalea real sobre la proliferación de los linfocitos humanos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2001 [citado 26 julio 2010]; 17(1):31-34. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892001000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000100004&lng=es)
39. Del Valle-Pérez LO, Torres-Leyva I, Sánchez-Segura M, Socarrás- Ferrer BB, Sagarra-Veranes M, Marsán-Suárez V, et al . Efecto in vitro de un extracto de *Calendula officinalis* L: sobre linfocitos humanos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2002 [citado 26 julio 2010]; 18(3). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000300005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000300005&lng=es)

40. Del Valle-Pérez LO, Torres-Leyva I, Socarrás-Ferrer BB, Marsán-Suárez V, Cos-Padrón Y, Macías-Abraham C, et al . Efecto in vitro del Ateromixol sobre los linfocitos y neutrófilos humanos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2007 [citado 26 julio 2010]; 23(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892007000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100004&lng=es)

41. Del Valle-Pérez L, Macías-Abraham C, Torres-Leyva I, Socarrás-Ferrer BB, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M. Efecto in vitro de la espirulina sobre la respuesta inmune. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2002 [citado 26 julio 2010]; 18(2). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200006&lng=es)

42. Del Valle-Pérez LO, Socarrás-Ferrer BB, Marsán-Suárez V, Torres-Leyva I, Sánchez-Segura MC, Cos-Padrón Y, et al. Efecto in vitro de la espirulina sobre los linfocitos humanos de donantes sanos y pacientes con inmunodeficiencia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008 [citado 26 julio 2010]; 24(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892008000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000100005&lng=es)

43. 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 [citado 26 julio 2010]; 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)

44. Del Valle-Pérez LO, Socarrás-Ferrer BB, Torres-Leyva I, Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, Hernández-Ramírez P, et al. Efecto in vitro del VIMANG® sobre los linfocitos humanos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2003 Dic [citado 26 julio 2010]; 19(2-3). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892003000200014&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200014&lng=es)

Recibido: 25 de agosto del 2010.

Aprobado: 10 de septiembre del 2010.

DraC. *Consuelo Macías-Abraham*. 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>

