

Actualización en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos en los últimos 15 años

Updating in transplant of hematopoietic progenitor cells in pediatric patients during the past 15 years

Dra. Elvira Dorticós-Balea, Dr. Juan C. Jaime-Fagundo, Dra. Valia Pavón-Morán, Lic. Mercedes Reboledo-Domínguez, Prof. DrC. Porfirio Hernández-Ramírez

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

RESUMEN

En el pasado año 2010 se conmemoró el 25º aniversario de la introducción en Cuba del trasplante de médula ósea, y su desarrollo ha seguido la secuencia de la historia universal del trasplante hematopoyético. En este trabajo nos referimos a los logros más importantes que se han alcanzado en los últimos 15 años, como ha sido la introducción del trasplante con células movilizadas hacia la sangre periférica. Se exponen los resultados parciales de un estudio comparativo de 2 grupos de pacientes pediátricos, uno que recibió células progenitoras hematopoyéticas obtenidas de médula ósea y otro con células movilizadas hacia la sangre periférica mediante factores de crecimiento hematopoyéticos. Otros avances han sido: la introducción del trasplante no mieloablativo en el año 2002, la aplicación de factores recombinantes producidos en Cuba en el manejo de los pacientes trasplantados, y la introducción de técnicas de quimerismo. Se analizan diferentes aspectos relacionados con la histocompatibilidad y los requerimientos para mejorar los resultados del trasplante. Se señala la contribución que ha tenido la experiencia obtenida con este proceder, para el desarrollo de la medicina regenerativa.

Palabras clave: trasplante, alogénico, autólogo, médula ósea, sangre periférica.

ABSTRACT

In the past year 2010, it was commemorate the 25 Anniversary of introduction in Cuba of the bone marrow transplantation and its development has followed the sequence of the universal history of the hematopoietic transplantation. In present paper authors made reference to more important achievements over the past 15 years including the introduction of the transplantation with mobilized cell to peripheral blood. Partial results of a comparative study of 2 groups of pediatric patients are showed; one received hematopoietic progenitor cells obtained from the bone marrow and other with cells mobilized to the peripheral blood by means of hematopoietic growth factors. Other advances include: the introduction of non-myeloablation transplantation in 2002, the application of recombinant factors produced in Cuba in the management of transplanted patients and the introduction of chimerism. Different features related to histocompatibility are analyzed as well as the requirements to improve the transplantation results. It is indicated the contribution of the experience obtained with this procedure for the development of the regenerative medicine.

Key words: Transplantation, allogenic, autologous, bone marrow, peripheral blood.

ANTECEDENTES

En el pasado año 2010 se celebró el 25º aniversario de la introducción en Cuba del trasplante de médula ósea realizado con los requisitos de la ciencia en ese momento. El primer trasplante fue alogénico y se practicó en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). Meses después, en ese mismo año, en el hospital "Hermanos Ameijeiras" (HHA) se realizó el primer trasplante autólogo.¹ Desde entonces, las investigaciones y el trabajo en este campo no han cesado y nuevas instituciones se han incorporado a la aplicación de esta terapéutica: el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) y el Hospital Docente Provincial "Arnaldo Milián" en la provincia de Villa Clara.

El desarrollo del trasplante hematopoyético en Cuba ha seguido la secuencia de la historia universal del trasplante. Esta tiene un poco más de 50 años, de modo que el 12 de septiembre del 2007 se cumplió el 50º aniversario de los estudios iniciales de *Donald Thomas*, que comunicó una terapéutica para tratar el cáncer, novedosa en aquel momento, y que consistía en radiación y quimioterapia seguida de infusión endovenosa de médula ósea.²

Esta publicación representó el inicio de un largo camino en investigaciones clínicas y de laboratorio que fructificaron más de una década después, en que se lograron los primeros éxitos con este proceder. Así, en el año 2008 se cumplieron 40 años de los primeros trasplantes exitosos a 2 pacientes con diferentes tipos de inmunodeficiencias.^{3,4}

Un año después, en 1969, el grupo de *Thomas* realizaría el primer trasplante a un paciente con leucemia que había recibido irradiación total letal, que resultó en un implante eficaz.⁵

Desde entonces, se fueron perfeccionando estos procedimientos a medida que se logró un mejor conocimiento de los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad y

un uso más efectivo de la terapia inmunosupresora; igualmente mejoría del tratamiento de sostén.

En el transcurso de estos 50 años, se ha asistido a varios cambios espectaculares en este campo. Entre ellos están:

- La introducción del trasplante autólogo, que fue utilizado primero en pacientes con linfomas en los años 70 y su uso se amplió en todo el mundo en la década de los 80.^{6,7}
- La fuente de obtención de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), que inicialmente se nombró trasplante de MO y ahora debe denominarse trasplante de CPH (TCPH), ya que la fuente de obtención de las células se ha diversificado.
- La fuente más empleada actualmente es la sangre periférica (SP). Las bases que sustentan el trasplante de SP fueron comunicadas en 1962 y su uso se amplió después de descubrir que los factores de crecimiento hematopoyéticos causaban una liberación transitoria de CPH que migraban a la SP.⁸ En los años 80 se introdujeron los primeros trasplantes utilizando como fuente la SP: inicialmente en autólogos⁹ y después también en alogénicos.¹⁰
- La otra fuente usada son las células procedentes del cordón umbilical (SCU). En 1989 se cumplieron 20 años del primer trasplante de SCU realizado en París por *Eliane Gluckman* y otros, a un niño norteamericano con una anemia de Fanconi utilizando las células colectadas y criopreservadas en el momento del nacimiento de su hermana HLA idéntica.¹¹

Desde estas primeras comunicaciones se ha hecho evidente que la SCU es una fuente efectiva para los trasplantes hematopoyéticos, y existen aproximadamente 350 000 unidades conservadas en los bancos de cordón que existen en el mundo. El uso de la SCU ha representado la posibilidad de extender este proceder y beneficiar fundamentalmente a minorías étnicas.¹²

- A finales de los años 70 se comenzaron los primeros trasplantes utilizando donantes no familiares, lo que dio inicio al establecimiento de los registros internacionales de donantes que hoy cuentan con más de 12 millones de donantes controlados.¹³
- Además, las investigaciones clínicas han hecho este proceder más seguro con el desarrollo de regímenes preparatorios menos agresivos que permiten disminuir la toxicidad y lograr en los pacientes un estado de quimera parcial o total. Los estudios iniciales permitieron afirmar que podía lograrse el implante después de una inmunosupresión intensa pero con citotoxicidad reducida, trasplante no mieloablativo, que se introdujo a finales de la década de los años 90.^{14,15}

Estos han sido los pasos más relevantes en la historia del trasplante hematopoyético en las últimas décadas.¹⁶ Nuestra experiencia data de 25 años, y muchos de los resultados iniciales ya han sido reflejados en publicaciones anteriores,¹ por lo que nos concretaremos a los logros más importantes que se han alcanzado en nuestro medio en los últimos 15 años.

El IHI es el único centro que realiza trasplantes pediátricos en el país, por lo tanto, los resultados obtenidos han sido fundamentalmente en pacientes de este grupo de edades.

INTRODUCCIÓN DEL TRASPLANTE CON CÉLULAS MOVILIZADAS HACIA LA SANGRE PERIFÉRICA MEDIANTE FACTORES DE CRECIMIENTO

En los pacientes trasplantados desde de 1985 se utilizó MO, y a partir del 2002 se introdujo la SP para el trasplante, tanto autólogo como alogénico.

Se estudiaron 41 pacientes, entre 3 y 19 años de edad, que recibieron TCPH desde junio de 1986 hasta julio de 2008; de ellos, 21 autólogos y 20 alogénicos.

Se conformaron 2 grupos según la fuente de CPH empleada. En 23 enfermos se utilizó la MO y en 18, progenitores hematopoyéticos obtenidos de SP. Se compararon ambos grupos con los siguientes resultados:

- La SP aportó mayor número de células mononucleares (promedio $9 \times 10^8/\text{kg}$) que la MO (promedio de $2,87 \times 10^8/\text{kg}$).
- El momento de la recuperación hematológica fue más corto cuando se utilizó la SP con una media de 11 días, pues en los que se usó la MO fue de 18 días.
- Hubo una disminución de los requerimientos transfusionales de glóbulos rojos, pues en los de SP el promedio fue de 2,3 transfusiones, mientras que en los de MO fue de 6,3 unidades por paciente ($p > 0,05$). Igualmente en cuanto a las plaquetas, que fueron de 10,2 con SP y 35 unidades de concentrado con MO ($p > 0,05$); hubo 2 pacientes que no tuvieron necesidad de la administración de este hemoderivado.
- La probabilidad de supervivencia global con MO a los 100 días fue de 0,8261; y con SP de 0,9286. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ([fig.](#)).

En este estudio se observó que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas movilizadas a la sangre periférica ofrece ventajas cuando se compara con el trasplante de médula ósea. Sin embargo, el pequeño número de pacientes estudiado y el hecho de que no se trata de un estudio aleatorizado, no permiten establecer conclusiones definitivas, por lo que es un estudio abierto al que se irán incorporando nuevos pacientes.¹⁷

EXTENSIÓN DE TRASPLANTE AUTÓLOGO, TANTO DE MÉDULA ÓSEA COMO DE SANGRE PERIFÉRICA

La introducción del trasplante autólogo ha permitido la aplicación de esta terapéutica a alrededor de 200 pacientes en todo el país, tanto adultos como niños.

Las células progenitoras hematopoyéticas son viables cuando se criopreservan a $-196\text{ }^\circ\text{C}$; también pueden ser conservadas a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ por períodos más cortos.

Los estudios realizados en el IHI entre 1970 y 1972 en ratas Wistar, con el objetivo de determinar la conservación de la médula ósea autóloga a $4\text{ }^\circ\text{C}$, sentaron las bases para la aplicación clínica de este proceder.¹⁸ Experiencias extranjeras avalan también la utilidad de este sistema de conservación de la MO a $4\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48 a 56 horas.¹⁹ Con este método se han realizado hasta el momento todos los trasplantes autólogos en Cuba²⁰ y ha demostrado ser eficaz, económico y seguro. Tiene la limitación del tiempo en que pueden conservarse las células y por ello se desarrollan otras técnicas de criopreservación.

INTRODUCCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE QUIMERISMO

En este período se introdujeron las técnicas de quimerismo utilizando la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar zonas del ADN altamente polimórficas. Esta técnica permitió evaluar si el trasplante había sido exitoso, así como la evolución del injerto y las posibilidades de detectar precozmente la pérdida del implante. Se estudiaron 12 pacientes entre niños y adultos, de ambos sexos. En el grupo de pacientes estudiados se pudo determinar, según el caso, la aparición de quimera completa, de quimera mixta y la no aparición de quimera alguna, indicativa del fallo primario del injerto.²¹

INTRODUCCIÓN DEL TRASPLANTE NO MIELOABLATIVO EN EL AÑO 2002

A partir de esa fecha comenzaron a realizarse trasplantes no mieloablativos, fundamentalmente en pacientes con leucemia mieloide crónica y hemoglobinopatías.

Aunque el número de pacientes es pequeño y no permite evaluar los resultados, contribuyó a mantener el trasplante de CPH al nivel del desarrollo mundial de este proceder.²²

APLICACIÓN DE FACTORES RECOMBINANTES EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS

Los factores de crecimiento han contribuido al desarrollo de los trasplantes y cada día surgen nuevas aplicaciones dentro de este campo, así como nuevos factores y combinaciones de estos.²³ Es un aspecto de la trasplantología en constante desarrollo,²⁴ por lo que la posibilidad de utilizarlo en nuestros pacientes es un logro, y aunque inicialmente se emplearon factores de crecimiento comerciales, estos han sido sustituidos progresivamente por los producidos por la industria biotecnológica cubana.

Se utilizó el factor de crecimiento de colonias de granulocitos, tanto para la movilización de las CPH en el caso de los donantes para los trasplantes alogénicos, como para los pacientes que se realizaron trasplante autólogo. También se emplearon posteriormente al trasplante para acelerar la recuperación hematopoyética. No se encontraron reacciones secundarias importantes ni en los pacientes ni en los donantes, y se alcanzó una buena movilización.

Se comenzó con el uso de la eritropoyetina recombinante con el propósito de disminuir los requerimientos de transfusiones con glóbulos rojos, aunque aún el número de pacientes en que se ha utilizado es muy pequeño para llegar a conclusiones sobre la efectividad de esta conducta.

Debe señalarse la utilidad del factor de crecimiento epidérmico producido por HerberBiot SA (La Habana, Cuba) en un paciente con una cistitis hemorrágica refractaria a todos los tratamientos convencionales recibidos y que curó con el uso de este producto en forma de irrigación vesical continua mediante catéteres suprapúbicos.²⁵

MEJORÍA DE LOS ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD

Un aspecto a destacar es el desarrollo en el IHI de una técnica para el estudio serológico de los *loci* A, B y C con el empleo de células de MO en lugar de sangre periférica (SP). Se conocen las dificultades que se enfrentan para el estudio de compatibilidad en los pacientes politransfundidos o recientemente transfundidos. Con el empleo de células de MO se han obtenido resultados similares a los de SP, lo que ha permitido la correcta clasificación de los enfermos en estas situaciones.²⁶

Una de las mayores limitaciones para la extensión del TMO alogénico es el hecho de que solo el 25 % de los pacientes que necesitan un trasplante tienen un hermano HLA idéntico que pueda utilizarse como donante. Sin embargo, la gran mayoría puede tener un familiar que haya heredado algunos cromosomas en común con el paciente. Ante la posibilidad de encontrar un donante relacionado parcialmente compatible, se ha ampliado la búsqueda del donante en los familiares de los pacientes que tienen indicación precisa de TMO. A partir de la década de los 70 se iniciaron en el mundo los estudios de familiares. Se encontró alrededor del 3 al 5 % de donantes compatibles²⁷ y esta baja incidencia propició el estudio y creación de los bancos de donantes no familiares. Siguiendo esta línea, en nuestro centro se realizó un estudio familiar extendido (que además de los padres y hermanos incluye a familiares de segundo grado), que fueron 60 tíos (32 paternos y 28 maternos) y 85 primos (48 paternos y 37 maternos), para un total de 145 familiares estudiados. Al analizar nuestros resultados, puede observarse que del total de familiares estudiados el 4,8 % fue compatible,²⁸ cifra similar a la reportada en la literatura.

Los tipajes serológicos para el trasplante de médula ósea comenzaron a realizarse en el IHI a partir del año 1984. Durante este tiempo se han realizado 573 estudios familiares que incluyen al paciente, los hermanos y los padres, que representan un total de 2 529 personas. De los 1 077 hermanos incluidos, el 30,45 % evidenció compatibilidad.²⁹

Más recientemente se han estado ensayando en el IHI las técnicas de biología molecular para la tipificación de los *loci* DR y DQ. Este paso es imprescindible para crear un registro de donantes que pueda utilizarse para la adecuada selección para los trasplantes no relacionados.

CONTRIBUCIÓN A LA MEDICINA REGENERATIVA

La experiencia obtenida con el trasplante ha sido de utilidad para el desarrollo de la medicina regenerativa, lo que ha permitido que Cuba se haya podido incorporar a los países que actualmente en el mundo han introducido esta novedosa técnica, como se expone en otro artículo publicado en este número de la revista.

FUTURO

El futuro del trasplante en nuestro país debe ir dirigido a la mejoría de los estudio de histocompatibilidad mediante la aplicación de las técnicas de biología molecular, lo que propiciará la incorporación a los registros internacionales de donantes no

relacionados y de cordón umbilical, y así aumentar las posibilidades de que los pacientes que lo requieran, puedan tener un trasplante de donante no familiar.

Es importante el desarrollo de la criopreservación para los trasplantes autólogos de forma que puedan incorporarse nuevas enfermedades en las que el régimen de acondicionamiento es de varios días de duración.

Se continuará aplicando el trasplante no mieloablativo y se incorporarán otros grupos de enfermedades, como son las autoinmunes.

Se trabajará en lograr mejorar los regímenes de acondicionamiento, así como el tratamiento de las complicaciones, profundizando en la enfermedad injerto contra hospedero, que es aún una de las mayores causas de mortalidad en el trasplante. Se mejorarán las condiciones de aislamiento y los medios para lograr una terapia anti-infecciosa más efectiva.

El objetivo final es lograr mejorar los resultados del trasplante y poder extender este proceder a todos los pacientes de diferentes lugares de nuestro país que lo requieran.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dorticós Balea E, González Otero A, Hernández Ramírez P. El trasplante de médula ósea en Cuba. Aportes del Instituto de Hematología e Inmunología Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1996;12(2): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol12_2_96/hih08296.htm
2. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957;257:491-6.
3. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet. 1968;2:1366-9.
4. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet. 1968;2:1364-6.
5. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med. 2007;357(15):1472-5.
6. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. Blood. 1978;52:85-95.
7. Kessinger A, Armitage J, Lansmark J, Smith D, Weisenburger D. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. Blood. 1988;71:723-7.
8. Rizzo JD. Current trends in BMT. ABMTR Newsletter. 1998;5:4.

9. Bell A, Figs A, Oscier D, Hamblin T. Peripheral blood stem cell autografting. *Lancet*. 1986;1(8488):1027.
10. Körbling M, Burke P, Braine H, Elfenbein G, Santos G, Kaizer H. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 1981;9:684-90.
11. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution of a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA identical sibling. *N Engl J Med*. 1989;321:1174-8.
12. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: Place of umbilical cord blood. *Br J Haematol*. 2009;147:246-61.
13. Rocha V, Locatelli F. Searching for alternative donors of haematopoietic stem cell for paediatric patients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:207-14.
14. Sweeney PA, Niederwieser D, Shizuro J. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high dose cytotoxic therapy with graft versus tumor effects. *Blood*. 2001;97:3390.
15. McCarthy NJ, Bishop MR. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation: Early promise and limitations. *The Oncologist*. 2000;5:487-96.
16. Porta F, Locatelli F, Burgio GR. Hematopoietic stem cell transplantation: 40 years of continuous progress and evolution. *Haematologica*. 2008;93:1607-10.
17. Jaime Fagundo JC, Dorticós Balea E, Pavón Morán V. Trasplante hematopoyético de médula ósea y sangre periférica. Estudio comparativo de SP sobre el de MO. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2009;25 (Supl.): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm
18. Hernández P, Callejas J, Carmena A. Injerto de médula ósea isogénica, utilizando médula fresca y conservada, en ratas aplasiadas con ciclofosfamida. *Sangre*. 1972;17:53-8.
19. Law P, Meryman H. Cryopreservation of human bone marrow grafts. En: Gee AP, editor. *Bone marrow processing and purging: A practical guide*. Boca Ratón, FL: CRC Press; 1991. p. 331-40.
20. Carnot J, Muñío J, Rodríguez I, de Castro R, Taquechel Y, Machado JR, et al. Hematological reconstitution following non-cryopreserved autologous bone marrow transplantation. *Rev Invest Clin*. 1994;(Suppl):290.
21. Amor Vigil, AM, Jaime Facundo JC, Pavón Morán V, Figueredo Peguero Y, 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
22. Pavón-Morán V, Dorticos-Balea E, Jaime-Fagundo JC, Carnot-Uría J. Trasplante no mieloablativo de células hematopoyéticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol*

Hemoter [serie en internet]. 2003;19: Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

23. Trivedi M, Martínez S, Corringham S, Medley K, Ball ED. Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2009;43:895-908.

24. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. Br J Haematol. 2010 Jul 16. [Epub ahead of print]. no. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08313.x Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2010.08313.x/abstract>

25. Dorticós E, Pavón V, Jaime JC, López Saura P, Berlanga J, Hernández P. Successful application of epidermal growth factor for treatment of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;31:615-6.

26. Morera Barrios LM, Guerreiro Hernández AM, Espinosa Martínez E, Dorticós Balea E, González Otero A, Hernández Ramírez P, et al. Tipificación HLA: un estudio comparativo en sangre periférica y médula ósea. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 1998;14:124-5. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol14_2_98/hih11298.htm

27. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, Beatty PG, Champlin R, Filipovich A, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. N Engl J Med. 1993;328:593-602.

28. Morera-Barrios LM, Ustáriz-García CR, García-García MA, Lam-Díaz RM, Guerreiro-Hernández AM, Hernández-Ramírez P. Probabilidad de encontrar donantes HLA idénticos en familiares no relacionados para posible trasplante de células hematopoyéticas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2008; 24: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000100008&lng=es

29. Ustáriz C, Morera LM, García MA, Macías C, del Valle L, Paradoa M, et al. Programa nacional de histocompatibilidad para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Cuba. Resultados. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009; 25 (Supl): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih06409.htm

Recibido: 30 de agosto del 2010.

Aprobado: 16 de septiembre del 2010.

Dra. *Elvira Dorticós-Balea*. 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>