

50 años de trabajo y logros científicos del Instituto de Hematología e Inmunología

50 years of work and scientific results of Institute of Hematology and Immunology

El día 1 de diciembre de 1966, mediante la resolución 500 emitida por el Dr. Machado Ventura se fundó el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), por los profesores Ernesto de la Torre Montejo, Wilfredo Torres Iribar, José Fermín Corral y José Manuel Ballester Santovenia, quien fuera su director por más de 30 años, a partir de 1981. A su labor, se sumaron otros colegas prestigiosos que impulsaron esta maravillosa institución, la que aún después de 50 años, se caracteriza por su competencia, rigor científico y elevado sentido de pertenencia incondicional de sus trabajadores.

En este 50 aniversario, el IHI se vistió de gala para hacer historia de los logros premiados por el Ministerio de Salud Pública y la Academia de Ciencias de Cuba. Todos ellos resultado del trabajo de muchos, que dedicaron y dedican la mayor parte de sus vidas al quehacer de la salud pública cubana.

Como principales resultados relevantes se debe mencionar el desarrollo de las especialidades de Hematología e Inmunología en Cuba y de sus servicios en todas las provincias del país.

El Programa Nacional de Sangre en Cuba surge y se desarrolla en el IHI bajo la dirección y asesoría del Prof. José Manuel Ballester y alcanzó el 100 % de donaciones de sangre voluntarias y altruistas en la década del 60 y la pesquisa del 100 % de las donaciones para enfermedades virales de transmisión sanguínea como la hepatitis B y C; la sífilis y más tarde para el virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, mediante el sistema ultramicroanalítico (SUMA) de producción nacional por el Centro de Inmunoensayos. En el año 2008, se introdujo la biología molecular para la pesquisa de enfermedades infecciosas por técnicas de ácidos nucleicos en el Banco Provincial de Ciudad de La Habana, bajo la asesoría del IHI.

Lo anterior se asoció a la implementación de los procedimientos técnicos y clínicos para la Hemoterapia y su control a través de los Comités Hospitalarios de Medicina Transfusional; la implementación de los Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC) en Bancos de Sangre y Servicios de Transfusiones; la docencia y perfeccionamiento en la formación de los especialistas en Hematología, Inmunología, otras especialidades y de licenciados en Tecnología de la Salud.

Entre los resultados destacados se encuentran el estudio de las poblaciones de riesgo para la deficiencia de hierro y las recomendaciones profilácticas y terapéuticas en los niños y en las mujeres embarazadas⁽¹⁾; los aportes al conocimiento de la epidemiología de la anemia drepanocítica (AD), de portadores de HbS: 3,1 %; la determinación de las frecuencias de alfa-talasemia (5 %) y beta-talasemia (0,9 %) y el estudio de la historia natural de la enfermedad; el diagnóstico prenatal de la AD mediante la aplicación de la técnica del ADN recombinante para realizar el programa de prevención desde la década del 80 del pasado siglo y su extensión al Programa de Genética en Cuba⁽²⁻⁴⁾.

También en la AD, la introducción del tratamiento con hidroxiurea en bajas dosis no escalonada con resultados clínicos satisfactorios⁽⁵⁾, la evaluación pronóstica mediante la oximetría de pulso y la ultrasonografía de doppler transcraneal⁽⁶⁾, la esplenectomía parcial y la creación del Programa Nacional de Atención Integral al paciente con AD en Cuba y la atención a la embarazada con AD⁽⁷⁾.

En el estudio de las hemoglobinas, la caracterización de más de 50 variantes moleculares en Cuba, de ellas 3 nuevas: HbJ Habana, HbJ Guantánamo y HbJ Camagüey; la caracterización de las variantes de Costa Rica, Rusia, Hungría y Mozambique; el estudio de las frecuencias de los diferentes haplotipos del bloque Beta asociados a la HbS: Benin 51 %, Bantú 41 % y Senegal 8 %⁽³⁾; el estudio de las enzimas eritrocitarias, como la G6PD y la frecuencia de su deficiencia en la población, con interés clínico y genético; así como la descripción de variantes moleculares raras de G6PD en la población: Santiago de Cuba, Pinar del Río, Ciudad de La Habana, Varadero, Matanzas, Baire, Guantánamo, Girón, Cienfuegos, Altahabana; y de otros países, como la de Puerto Limón de Costa Rica⁽⁸⁾.

Desde 1985, se introdujo el estudio molecular de las hemopatías malignas en el reordenamiento de genes de las inmunoglobulinas (Ig) y del receptor de células T⁽³⁾, así como de oncogenes y antioncogenes; del reordenamiento del oncogen BCR en la traslocación 9:22 y el antioncogen p53; así como el PML y RAR en la leucemia promielocítica; el estudio del gen NPM1 para conocer el pronóstico de la leucemia mieloide aguda, así como de la enfermedad mínima residual⁽⁹⁻¹²⁾.

Desde 1985, se inició el trasplante de médula ósea, proceder que se ha extendido a otras instituciones de La Habana, Villa Clara y Holguín⁽¹³⁾. De destacar ha sido la creación del llamado Centro de Ingeniería Celular y Trasplante de Órganos y Tejidos (CICEL), como centro especializado de referencia nacional en inmunología del trasplante y el desarrollo del estudio de la histocompatibilidad mediante las técnicas moleculares y por citometría de flujo durante los últimos tres años^(14,15); así como el estudio de diferentes marcadores moleculares citogenéticos mediante la hibridización in situ por fluorescencia^(16,17).

La introducción de drogas de primera línea como el imatinib, el ácido retinoico y el trióxido de arsénico en el tratamiento de las leucemias que ha repercutido en el

aumento de la sobrevivida en el país, específicamente en la leucemia mieloide crónica y la leucemia promielocítica aguda ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

La aplicación de protocolos terapéuticos internacionales para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda ha permitido alcanzar el 80% de curación de la enfermedad en Cuba ^(21,22).

La creación y el fortalecimiento del Programa de Atención Integral al Paciente Hemofílico y la generalización del tratamiento sustitutivo específico, así como en las complicaciones por inhibidores y la introducción del tratamiento con radiosinoviortesis ^(23,24). *La creación de dos centros provinciales para la atención integral de los hemofílicos, proyecto premiado internacionalmente por la fundación de Hemofilia Novonordisk. El estudio de la enfermedad de Von Willebrand, las trombotopatías y la trombofilia, y la prevención de las pérdidas de embarazos recurrentes en las mujeres con el síndrome de plaquetas pegajosas* ⁽²⁵⁻²⁸⁾.

La obtención de hibridomas secretores de anticuerpos monoclonales contra antígenos de grupos sanguíneos del sistema ABO; así como la obtención y registro del primer reactivo hemoclasificador cubano basada en anticuerpos monoclonales ⁽²⁹⁾.

La introducción de la citometría de flujo en el MINSAP para su uso en estudios inmunológicos, que ha permitido el diagnóstico de alto nivel en estudios básicos de expresión y función de moléculas de adhesión en condiciones fisiológicas, describiendo nuevas vías de activación en los linfocitos y células citotóxicas naturales y en condiciones patológicas como el síndrome coronario agudo y la AD ⁽³⁰⁻³²⁾. *De gran importancia ha sido la introducción de esta tecnología en el estudio del inmunofenotipo de las leucemias agudas de acuerdo a los protocolos internacionales* ⁽³³⁾ *y en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias (IDP)* ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Desde el 2004, se comenzó a perfeccionar el diagnóstico de las IDP, que se ha extendido al país. Actualmente cuenta con un Programa de Atención Integral, la introducción de nuevas pruebas diagnósticas, la creación del Registro Nacional y su incorporación al Latinoamericano.

En el propio 2004, la terapia regenerativa con células madre hematopoyéticas adultas que se ha extendido a diferentes especialidades y al resto del país; alcanzando 15 provincias y el municipio especial en el 2016 ⁽³⁷⁾.

Participación con resultados decisivos en situaciones de desastres biológicos o físicos como la epidemia de dengue hemorrágico en Cuba; la neuropatía epidémica en Cuba; el accidente nuclear en Goiania, Brasil; la epidemia en Achuapa, Nicaragua y el accidente en la planta electronuclear de Chernobil, Ucrania ⁽³⁸⁾.

También se han obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de la leucemia aguda no linfocítica del niño en Cuba y en los últimos tres años en el adulto con altas dosis de antraciclinas ^(39,40).

El estudio inmunológico del enfermo con insuficiencia renal crónica en espera de trasplante renal en Cuba y la optimización del estudio y aumento de la supervivencia del injerto ⁽⁴¹⁾.

No han faltado los aportes a la colaboración médica internacional de Cuba en Angola, Argelia, Arabia Saudita, Barheim, Bolivia, Brasil, El Salvador, Guatemala, Guyana, Haití, Jamaica, Nicaragua, Panamá, Qatar, Rusia, Sudáfrica, Ucrania y Venezuela, así como la atención médica internacional a pacientes de todo el mundo a través de 165 servicios científico-técnicos.

Una vez más se reitera el compromiso incondicional por lograr y mantener los servicios del más alto nivel y continuar cumpliendo con la misión encomendada desde hace 50 años, alcanzando nuevos logros científicos que permitan la excelencia de la salud pública cubana para nuestro pueblo y el mundo.

Prof. DrCM. Consuelo Macías Abraham
Instituto de Hematología e Inmunología

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gautier du Defaix H. En el XXX aniversario del instituto de hematología e inmunología: recuento de 20 años de experiencia en el estudio de las anemias nutricionales. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1996;12(2):91-6.
2. Espinosa E, Svarch E, Martínez G, Hernández P. La anemia drepanocítica en Cuba. Experiencia de 30 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1996;12(2):97-105.
3. Martínez G, Hernández A, Corral L, Muñiz A, Hernández A. Biología molecular en hemoglobinopatías y hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1996;12(2):81-5.
4. Machín García S, Cutiño Martínez M, Svarch E, Arencibia Núñez A, Menéndez Veitía A, Hernández Padrón C, et al. Morbilidad y mortalidad de la hemoglobinopatía SC en el Instituto de Hematología e Inmunología. Experiencia de 36 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(2):125-36.
5. Machín-García S, Menéndez Veitía A, Scherle Matamoros C, Svarch E, Arencibia Núñez A, Gutiérrez Díaz A, et al. Moderate dose of hydroxyurea in children with sickle cell disease and stroke. Preliminary results. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(1):21-6.
6. Menéndez Veitía A, Arencibia Núñez A, Chaviano de León M, Svarch E, Scherle Matamoros C, Gonzalez Otero A, et al. Ultrasonido Doppler transcraneal en la prevención del accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemot. 2015;31(4):405-16.
7. Agramonte Llanes OM, Hernández Pdrón C. Atención hematológica a la embarazada con drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016;32(1):110-8.
8. Estrada M, González R, Gutiérrez A, Pérez Diez G. Bioquímica y genética molecular de enzimas y membrana de células sanguíneas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1996;12(2): 86-90.
9. Amor Vigil AM, Díaz Alonso CA, Garrote Santana H, Suárez González Y, Fernández Delgado N, Avila Cabrera OM, et al. Introducción del estudio molecular de la mutación V617F del gen JAK2 en neoplasias mieloproliferativas clásicas BCR-ABL negativas. RevCubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;29(4): 398-406.
10. Amor Vigil AM, Díaz Alonso CA, Hernández Cabezas A, Garrote Santana H, Marsán Suarez V, Espinosa Martínez E. Gen de fusión AML-1/ETO y mutación NPM-1A en leucemia mieloide crónica en crisis blástica mieloide. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015;31(1):71-8.

11. Garrote Santana H, Amor Vigil AM, Díaz Alonso C, Suárez González Y, Arencibia Núñez A. RUNX1-RUNX1T1: comportamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda en nuestro medio. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015;31(4):417-25
12. Amor Vigil AM, Díaz Alonso C, Garrote Santana H. Mutación NPM1-A en pacientes cubanos con leucemia mieloide aguda, su coexistencia con otras alteraciones moleculares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016;32(2):249-54.
13. Dorticós E, González A y Hernández P. El trasplante de médula ósea en Cuba. Aportes del instituto de hematología e inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1996;12(2):119-29.
14. Bencomo Hernández A. A propósito del primer año del Centro de Ingeniería Celular y Trasplante de Órganos y Tejidos (CICEL). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014; 30(3):192-5
15. Macías Abraham C. Histocompatibilidad: pasado, presente y futuro. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015;31(1):53-8.
16. Lavaut Sánchez K, Hernández Aguilar N. Hibridación *in situ* fluorescente: herramienta en el diagnóstico de las hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016;32(1):99-109.
17. Hernandez Aguilar N, Lavaut Sánchez K, Ruiz Moleón V. Patrones de hibridación del gen de fusión BCR-ABL en pacientes cubanos con leucemia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016;32(2):215-22.
18. Avila Cabrera OM, Expósito Delgado Y, González Pinedo L, Espinosa Estrada E, Hernández Padrón C, Ramón Rodríguez LG, et al. Aspectos diagnósticos, evolutivos y terapéuticos de la leucemia mieloide crónica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(1):47-58.
19. Hernández Padrón C. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la leucemia promielocítica en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014; 30(1):1-3
20. Hernández Padrón C, Dorticós Balea E, Machín García S, Menéndez Veitía A, González Otero A, Avila Cabrera OM, et al. Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional. (ARSENIN®). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(4):346-59.
21. González Otero A, Menéndez Veitía A, Machín García S, Svarch E, Campo Díaz M, Fernández Nodarse R, et al. Resultados del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del niño en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014; 30(1):36-46.
22. González Otero A, Arencibia Núñez A, Machín García S, Menéndez Veitía A, Gutiérrez Díaz AI, Nordet Carrera I, et al. Protocolo ALLIC-BFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología: experiencia de 10 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016; 32(1):70-85.
23. Almagro D, Rubio R, Díaz A, González A y González X. Experiencia en el estudio de la hemostasia en el instituto de hematología e inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1996;12(2):106-11.
24. Castillo González D. La hemofilia: situación actual en Cuba y perspectivas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;29(2):112-3.

25. Pérez L, Castillo González D, Pérez Sesma N, Zamora González Y. Respuesta a la desmopresina en pacientes con enfermedad de von Willebrand. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013; 29(1):99-103.
26. Cabrera Payne Y, Castillo González D, Rodríguez-Pérez L, Tejeda-González M, Fonseca Polanco C, Rubio Blanco Y. Mutación G20210A del gen de la protrombina: presentación clínica en dos gestantes. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015; 31(4): 459-65.
27. Rodríguez-Pérez L, Castillo-González D, Tejeda-González M, Zamora-González Y, Cabrera-Payne Y, Fonseca-Polanco C. Frecuencia del síndrome de plaquetas pegajosas en pacientes con pérdidas fetales recurrentes. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014; 30(4): 374-80.
28. Castillo González D, Rodríguez Pérez L, Rodríguez López R, García del Collado A, Tejeda González M. Seguimiento de gestante con síndrome de plaquetas pegajosas: primer caso comunicado en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015; 31(4): 452-8.
29. Suárez L, Rivero R, Bencomo A, Díaz T, González J, Fernández J, et al. Ensayo de terreno de anticuerpos monoclonales hemoclasificadores obtenidos en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1996; 13(1):63-9.
30. Macías C, Ballester JM and Hernández P. Expression and functional activity of the very late activation antigen-4 molecule on human natural killer cells in different states of activation. *Immunology.* 2000 May; 100(1): 77-83. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00994.x.
31. Macías C, Villaescusa R, del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, y cols. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(2): 137-44. DOI: 10.1157/13043219
32. 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.* 2009; 25(2):59-74.
33. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C, Machin García S, Lam Díaz RM, et al. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfoide Aguda infantil. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [revista en Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 7];32(4): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/445>
34. Sánchez Segura M, Marsán Suárez V, Macías Abraham C, Pino Blanco D, Socarrás Ferrer BB, de Valle Pérez LO, et al. Agammaglobulinemia ligada al X o de Bruton. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014; 30(4): 395-404.
35. Sánchez Segura M, Marsán Suárez V, Macías Abraham C, García García A, Valcárcel Llerandi J, del Valle Pérez LO, et al. Atrofia hemifacial progresiva o Síndrome Parry Romberg asociado a inmunodeficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013; 29(3):289-97.
36. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Macías Abraham C, Palma Salgado L, García García I, Sánchez Segura M, et al. Enfermedad granulomatosa crónica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014;30(3):280-7.

37. Hernández Ramírez P. Décimo aniversario del fructífero empleo de la medicina regenerativa en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015; 31(3):221-5.
38. Macías Abraham C, Villaescusa R, Ustáriz C, Ballester JM. Tres décadas del desarrollo de la Inmunología: su significación clínica y experimental. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. 1996; 12(2): 145-53.
39. González Otero A, Machín García S, Arencibia Núñez A, Collazo Acosta J, Rivera Keeling C, Bravo Pérez de Ordaz L, et al. Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfóide aguda que recibieron antraciclinas durante la edad pediátrica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [citado 2017 Ene 10]; 32(4): [aprox. 0 p.]. Disponible en:
<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/472>
40. Menéndez Veitía A, González Otero A, Svarch E, Rosell E, Campo Díaz M, Arencibia Núñez A, et al. Resultados del tratamiento de la Leucemia mieloide aguda del niño en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2012; 29(2):189-97.
41. Bencomo Hernández A. Avances en los estudios de histocompatibilidad en el trasplante en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015; 31(1):86-8.