

50 años dedicados al desarrollo de la Inmunología

50 years dedicated to the development of Immunology

Consuelo Macías Abraham

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En el presente trabajo, dedicado a los 50 años de trabajo del Instituto de Hematología e Inmunología, se describe el desarrollo de la especialidad de Inmunología, sus principales alcances y logros científicos en las líneas de desarrollo fundamentales como: la introducción de técnicas de avanzada, el estudio inmunológico de hemopatías y el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias y secundarias. Dentro de estos se destacan la introducción de la citometría de flujo que permitió resultados relevantes en inmunología básica, en su aplicación al estudio de hemopatías como la anemia drepanocítica y el perfeccionamiento del diagnóstico inmunológico de las leucemias agudas del país. También, la caracterización de células madre procedentes de la médula ósea, utilizadas en la terapia celular regenerativa, y el estudio inmunológico del enfermo con insuficiencia renal crónica en espera de trasplante renal en Cuba.

Palabras clave: inmunología, inmunodeficiencias, hemopatías, histocompatibilidad.

ABSTRACT

The present work, devoted to the 50 years of work of the Institute of Hematology and Immunology, describes the development of the Immunology specialty, its main achievements and scientific results on the fundamentals development lines, such as the introduction of advanced techniques, the immunological study of hemopathies and the diagnosis of primary and secondary immunodeficiencies. Among these, we highlight the introduction of flow cytometry that allowed relevant results in basic immunology, in its application to the study of hemopathies such as sickle cell anemia and the improvement of the immunological diagnosis of acute leukemias in the

country. Also, the characterization of stem cells from the bone marrow used in regenerative cell therapy and the immunological study of the patient with chronic renal failure pending renal transplantation in Cuba.

Keywords: immunology, inmunodeficiencias, hemopatías, histocompatibilidad.

INTRODUCCIÓN

La Inmunología es una de las especialidades médicas con mayor interdisciplinariedad y la aplicación de su propio desarrollo tecnológico desempeña una función prominente en el desarrollo de la investigación fundamental y aplicada¹.

A partir de 1966, con el objetivo de desarrollar la especialidad de Inmunología en el país, se organizó un pequeño grupo de trabajo en el Instituto de Hematología e Inmunología (IH) dirigido por el Dr. *José M. Ballester Santovenia*, que con la ayuda de especialistas extranjeros desarrollaron la formación de profesionales y la introducción de técnicas de avanzada que permitieron iniciar estudios de aplicación clínica y la investigación científica¹.

De manera progresiva se desarrollaron diferentes líneas priorizadas de trabajo e investigación: introducción y desarrollo de técnicas de avanzada; estudio inmunológico de hemopatías; la caracterización inmunológica de los síndromes linfoproliferativos; el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias y secundarias; estudios de enfermedades infecciosas y el desarrollo de la histocompatibilidad para el trasplante¹.

INTRODUCCIÓN DE TÉCNICAS DE AVANZADA

En el área de inmunoquímica se destacan: la inmunolectroforesis de proteínas, que permitió el diagnóstico de las discrasias de células plasmáticas por primera vez en el país; la inmunodifusión radial simple para la cuantificación de las principales inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA y otras proteínas séricas como el tercer (C3) y el cuarto (C4) componentes del complemento (C); métodos para determinar la actividad hemolítica total del C como la vía clásica, la vía alterna, el factor B y el factor D; la cuantificación de los niveles de inmunocomplejos circulantes (ICC) mediante la precipitación en polietilenglicol 6 000; la prueba de desviación de C1q y C1q ELISA; los métodos para determinar la inhibición de la formación y solubilización de inmunocomplejos¹; así como una batería de pruebas para la detección de anticuerpos (ANA, anti DNA, ANCA) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes específicas e inespecíficas, que en los últimos 5 años se han sustituido por métodos inmunoenzimáticos^{2,3}. También, el uso de la electroforesis de proteínas automatizada para el estudio de las paraproteínas del mieloma múltiple (MM)⁴, más recientemente, la nefelometría para el diagnóstico y seguimiento del MM e inmunodeficiencias primarias (IDP).

En el área de la inmunobiología se destacan: el estudio de marcadores linfocitarios de membrana; inicialmente mediante métodos de formación de rosetas con hematíes autólogos, alogénicos y heterólogos y, posteriormente, mediante la utilización de anticuerpos monoclonales por IFI y un ultramicrométodo inmunocitoquímico con peroxidasa; el estudio de neutrófilos y monocitos formadores de rosetas con eritrocitos sensibilizados y la caracterización de los antígenos del sistema HLA (del inglés, *human leukocyte antigens*) por microlinfocitotoxicidad ¹.

Con el objetivo de evaluar la función linfocitaria se desarrollaron: la transformación linfoblástica a la estimulación con antígenos y mitógenos como la fitohemaglutinina, la fitolaca americana y la concanavalina A; la detección del factor inhibidor de la migración linfocitaria; el cultivo mixto de linfocitos alogénicos; la linfólisis mediada por células; la actividad citotóxica de las células NK y dependiente de anticuerpos, el estudio de la liberación de interleucina 2 en linfocitos estimuladores; el cultivo mixto autólogo; la evaluación de la capacidad de cooperación celular mediante la determinación de inmunoglobulinas intracitoplasmáticas; así como las técnicas para evaluar la actividad opsonizante del suero humano fresco y el fenómeno de fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares ¹. En la década de 1990, se introdujeron: la citometría de flujo para el estudio de la expresión de las moléculas de adhesión, los ensayos funcionales para evaluar la capacidad de agregación intercelular linfocitaria y la adherencia a la matriz extracelular⁵ y se realizaron estudios de cuantificación de moléculas de adhesión solubles o circulantes mediante ensayos inmunoenzimáticos⁶.

Más tarde, se iniciaron los estudios de cuantificación del antígeno CD34 para el trasplante hematopoyético y, posteriormente, la detección de anticuerpos naturales anti PML/RAR μ por IFI en pacientes con leucemia promielocítica aguda tratados con ácido retinoico⁷.

En los últimos 5 años se ha trabajado en la detección de anticuerpos naturales antibanda 3 en pacientes con anemia drepanocítica y en la leucemia mieloide crónica mediante ensayos inmunoenzimáticos^{8,9} y mediante citometría de flujo, en la actualidad.

La introducción de la citometría de flujo con el uso de anticuerpos monoclonales se considera que ha sido el salto cualitativo más destacado en la institución; inicialmente, para su uso en investigaciones básicas de expresión y función de moléculas de adhesión⁵; posteriormente, extendido al estudio de enfermedades hematológicas, el inmunofenotipo de las leucemias agudas^{10,11}, la caracterización en la terapia celular¹² y, por último, al diagnóstico de las IDP ¹³⁻¹⁶.

ESTUDIO INMUNOLÓGICO DE HEMOPATÍAS

A partir de 1980, se inició el estudio integral de la hemofilia, que incluyó el estudio inmunológico de pacientes hemofílicos tratados con crioprecipitado, en el cual se demostraron alteraciones de la inmunidad celular y humoral, disminución de la actividad citotóxica de las células NK, niveles elevados de ICC y activación de la vía alterna del C en pacientes portadores de inhibidores del factor VIII¹⁷.

En este mismo período se comenzó el estudio inmunológico de la anemia drepanocítica (AD), con resultados relevantes, entre los que se destacan la presencia de ICC circulantes en pacientes con crisis hepática, la mejoría clínica con el empleo terapéutico de la exanguino transfusión y la plasmaféresis, un trastorno intrínseco funcional del factor B en la vía alterna del 1C y alteraciones de la inmunidad celular

como la disminución de los niveles de linfocitos T, a expensas de la subpoblación auxiliadora, y la disminución de la actividad citotóxica de las células NK, sin encontrar asociación entre las alteraciones inmunológicas, el número de transfusiones y el índice de infecciones en los pacientes durante los últimos 5 años de la enfermedad¹.

En la década de 1980, también existió un desarrollo importante del estudio de los marcadores de membrana en la caracterización fenotípica de los síndromes linfoproliferativos, en lo que influyó significativamente la introducción y aplicación de los anticuerpos monoclonales en el diagnóstico inmunológico, lo cual constituyó un avance tecnológico fundamental para el tratamiento y evaluación pronóstica de estos enfermos. En 1988, los resultados de estos estudios permitieron la elaboración del trabajo "*Aplicación de la biotecnología en el estudio de las leucemias: aspectos inmunológicos y moleculares*", que recibió el Premio Anual de la Salud¹.

Otros estudios inmunológicos se han realizado en diferentes enfermedades hematológicas como la anemia por deficiencia de hierro, los linfomas, las discrasias de células plasmáticas, los síndromes mielodisplásicos, los trastornos de la regulación de la hemopoyesis y la púrpura trombocitopénica idiopática, los cuales han permitido profundizar en la etiopatogenia, tratamiento y pronóstico de estas enfermedades¹.

La introducción de la citometría de flujo permitió resultados relevantes en el estudio de la expresión de las moléculas de adhesión en la AD en condiciones basales y en crisis vasoclusivas^{18,19} y en la comparación entre enfermos con tratamiento con hidroxiurea y sin él; la caracterización de células madre procedentes de la médula ósea utilizadas en la terapia celular regenerativa¹², el estudio inmunológico del enfermo con insuficiencia renal crónica en espera de trasplante renal en Cuba²⁰ y el perfeccionamiento del diagnóstico inmunológico de las leucemias agudas del país^{10,11}.

Estudios inmunológicos realizados en el IHI en situaciones de desastres biológicos o físicos como: la epidemia de dengue hemorrágico, la neuropatía epidémica, el accidente nuclear en Goiania, Brasil; la epidemia en Achuapa, Nicaragua; el accidente en la planta electronuclear de Chernobil, Ucrania; permitieron llegar a conclusiones decisivas en la evaluación diagnóstica y causal de las enfermedades¹.

En 1990, se estableció un convenio de colaboración entre Cuba y Ucrania para la atención médica especializada a los niños procedentes de áreas afectadas por el accidente nuclear de Chernobil, en el que el IHI fue fundamental en la atención de las enfermedades hematológicas e inmunológicas y se realizó un trabajo de investigación en coordinación con el Instituto de Meteorología: "Efecto del clima y la radiación solar sobre el sistema inmune", cuyos resultados demostraron el efecto beneficioso del clima tropical y la exposición regulada a la luz solar en la homeostasis del sistema inmunológico en niños procedentes de zonas frías que permitió dar continuidad a la atención de los niños ucranianos en Cuba.

DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Desde los primeros años, se vinculó el desarrollo tecnológico a la aplicación clínica y se inició, por primera vez en Cuba, la consulta de Inmunología, la cual ha brindado asistencia médica a pacientes pediátricos y adultos, en su mayoría con el diagnóstico de inmunodeficiencias secundarias o adquiridas, algunas IDP y enfermedades autoinmunes¹.

Desde el año 2004, se desarrolla un proyecto multicéntrico, que comenzó por la Ciudad de La Habana y, posteriormente, se extendió a todo el país, que ha permitido

el perfeccionamiento del diagnóstico de las IDP. En el 2012, se creó el Grupo Cubano de IDP, con especialistas de Inmunología de todo el país, el Registro Nacional y su incorporación al Registro Latinoamericano. Actualmente, existe un Programa de Atención Integral al enfermo con IDP que incluye la capacitación de especialistas mediante talleres y coloquios interespecialidades ²¹, las nuevas técnicas diagnósticas y la introducción de nuevos tratamientos, como el remplazo del tratamiento con IgG subcutánea en enfermos con deficiencia selectiva de IgG ²², han permitido un mejor manejo y calidad de vida de estos enfermos.

ESTUDIO INMUNOLÓGICO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En 1981, durante la epidemia de fiebre hemorrágica por dengue en nuestro país, el IHI realizó un amplio estudio de los aspectos hematológicos e inmunológicos de la enfermedad, por cuyos aportes al conocimiento de esta, le fue otorgado el Premio Anual de la Salud, en 1982. En este trabajo se describieron manifestaciones inmunológicas no identificadas anteriormente en la enfermedad, como la disminución de los linfocitos T en relación con el grado de gravedad, y se considera que una disminución mayor del 35 %, es un factor pronóstico grave en el niño; la disminución de la adherencia de los leucocitos polimorfonucleares y la asociación de los antígenos HLA-A11 y Cw1 se correlacionan con la gravedad del cuadro clínico; otras alteraciones descritas fueron la elevación de los niveles de ICC, el consumo elevado del C y de sus componentes C3 y C4¹.

Otro aspecto del desarrollo de la inmunología ha sido la pesquisa de anticuerpos contra diferentes virus de importancia en el aseguramiento de la transfusión sanguínea, como la detección de anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C, citomegalovirus, Epstein-Barr y el virus de la leucemia T del adulto, HTLV-1 en muestras de la población cubana¹.

En 1985, se iniciaron los estudios de enfermos portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que aportaron resultados importantes en relación con el comportamiento de las subpoblaciones linfocitarias CD4 y CD8 en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, así como en otros parámetros funcionales de la inmunidad celular¹.

Los estudios sobre las infecciones transmitidas por la sangre aportaron resultados de gran interés como "La transfusión de sangre en la epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C y otros virus de transmisión sanguínea en Cuba 2003-2004"; "Un estudio comparativo del uso de sistemas de diagnóstico importados y de producción nacional" y "Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) y otros virus de transmisión sanguínea en pacientes multitransfundidos. Resultado preliminar. Cuba, 2002-2003" ¹.

HISTOCOMPATIBILIDAD Y TRASPLANTE

En la década de 1970, se organizó en el IHI el primer laboratorio cubano para la identificación o tipificación de los antígenos del sistema principal de histocompatibilidad o antígenos HLA, y se realizó un taller internacional con la participación, entre otros, del Prof. *Jean Dausset*, premio Nobel en Inmunología, que permitió comenzar el estudio de la frecuencia génica y fenotípica de los antígenos HLA en la población cubana. Paralelamente, se desarrollaron otras líneas de investigación

como el estudio de la compatibilidad para el trasplante renal de cadáver, los estudios de asociación de la expresión de los antígenos HLA y la susceptibilidad a padecer diferentes enfermedades¹. Progresivamente se perfeccionaron los métodos de tipificación con la detección de los antígenos HLA-Dr en monocitos, el estudio de los antígenos HLA en sangre seca, de importancia en los estudios médico-legales, y la tipificación en la médula ósea en pacientes politransfundidos¹.

En 1985, se introdujo la aplicación de los estudios de compatibilidad familiar a la selección de las parejas donante-receptor para el trasplante de médula ósea alogénico mediante la caracterización serológica de los antígenos de clase I y II del sistema HLA por microlinfocitotoxicidad y cultivo mixto de linfocitos¹. También se incorporó el monitoreo inmunológico del paciente trasplantado.

En la década del 2000, se introdujo la separación de linfocitos T y B por perlas magnéticas¹y, en el 2013, se creó el Centro de Ingeniería Celular y Trasplante de Órganos y Tejidos (CICEL) que comenzó con el estudio de la histocompatibilidad por biología molecular y citometría de flujo del trasplante renal cadavérico y de donante vivo, con lo que se ha logrado mayor supervivencia; así como introducir, progresivamente, el estudio por biología molecular de baja, media y alta resolución para el trasplante hematopoyético familiar y no relacionado^{1, 23-25}.

Durante estas 5 décadas, el IHI ha jugado un papel fundamental en la formación de los especialistas en Hematología e Inmunología, así como de otros profesionales y técnicos nacionales y extranjeros vinculados a estas especialidades. Los avances logrados han contribuido notablemente al desarrollo de la Inmunología en Cuba, con un nivel comparable al de los países de mayor nivel tecnológico en la aplicación clínica y la investigación científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macías Abraham C, Villaescusa Blanco R, Ustariz García C, Ballester Santovenia JM. Tres décadas del desarrollo de la Inmunología: su significación clínica y experimental. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter.* 1996;12(2):145-53.
2. Rivero Jiménez RA. Una mirada al diagnóstico de laboratorio de las enfermedades autoinmunes. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013 Jun;29(2):119-33.
3. Guerreiro Hernández AM, Leyva Rodríguez A, Villaescusa Blanco R, Arce Hernández AA. Estudio de autoanticuerpos en pacientes con diagnóstico presuntivo de esclerodermia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015;31(2):217-20.
4. Arce Hernández AA, Villaescusa Blanco R, Morera Barrios LM, Junco González Y, Merlín Linares JC, Ramón Rodríguez LG, et al. Distribución de tipos de paraproteínas en una muestra de enfermos con mieloma múltiple. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013 Jun;29(2):183-8.
5. Macías C, Ballester JM, 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
6. Macías C, Villaescusa R, del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, Hernández P, Ballester JM. 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

7. Villaescusa Blanco R , Arce Hernández AA , Merlín Linares JC, Guerreiro Hernández A M, Socarrás Ferrer BB , del Valle Pérez LO, et al. Detección de anticuerpos contra la proteína de fusión PML/RARa en la leucemia promielocítica. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter 2010;26(1):27-32.

8. Arce Hernández AA, Villaescusa Blanco R, Merlín Linares JC, Guerreiro Hernandez AM, Leyva Rodríguez A, Lam Díaz RM, Hernandez Padron C, et al. Estudio seriado de anticuerpos naturales antibanda 3 en enfermos con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [citado 2017 Ene 6]; 32(3): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/433>

9. Villaescusa Blanco R, Arce Hernández AA, Merlín Linares JC, Guerreiro Hernández AM, Leyva Rodríguez A, Lam Díaz R, et al. Niveles de anticuerpos naturales anti banda 3 y de hemoglobina en enfermos con leucemia mieloide crónica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [citado 2017 Ene 6]; 32(3): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/432>

10. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015;31(3):242-53.

11. 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. 2016 [citado 2017 Ene 7]; 32(4): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/445>

12. Macías Abraham C, del Valle-Pérez LO, Galván Cabrera JA, de la Cuétara Bernal K, Socarrás Ferrer BB, Hernández Ramírez P, et al. Caracterización fenotípica de células madre mesenquimales humanas de médula ósea y tejido adiposo. Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(2):162-70.

13. La Rosa Hernández D, Sanchez Castañeda N, Villa Jiménez O, Gómez Cabezas EJ. Inmunodeficiencia variable común y déficit selectivo de inmunoglobulina A en pacientes celíacos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 7]; 32(3): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/442>

14. 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.

15. Sánchez Segura M, Marsán Suárez V, Macías Abraham C, GarcíaGarcía A, Valcárcel Llerandi J, del Valle Perez LO, et al. Atrofia hemifacial progresiva o Síndrome Parry Romberg asociado a inmunodeficiencia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;29(3):289-97.

16. 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.

17. Rivero R, Macías C, Valle L del, Lorigados L, Inclán G, Aranda RE, et al. Alteraciones inmunológicas en pacientes hemofílicos tratados con crioprecipitado no asociados con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1990;6:262-71.
18. 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. 2008 Ago [citado 2017 Ene 07] ;24(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200002&lng=es .
19. 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 Ago; 25(2):59-74.
20. Bencomo Hernández A. Avances en los estudios de histocompatibilidad en el trasplante en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.2015;31(1):86-8.
21. Macías Abraham C, Castro Pacheco BL, González Alemán M, Valcárcel Sánchez M, Noda Albelo A, Marsán Suárez V, et al. Inmunización del enfermo inmunocomprometido en Cuba. Consenso de criterios. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;29(1):48-58.
22. Macías Abraham C, Sánchez Segura M, Insua Arregui C, García Niebla Md, Hernández Flores G, Arce Hernández AA, Merlín Linares JC, Martínez Triana R, et al. Tratamiento con inmunoglobulina G subcutánea en enfermos con inmunodeficiencias primarias: resultados preliminares del estudio multicentrico cubano. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [revista en Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 13];32(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/449>
23. de la Guardia Peña OM, García García MA, Ustariz García CR, Morera Barrios LM. Estudios inmunológicos en la pareja donante/receptor para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016;32(2):255-64.
24. 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.30(3):192-5
25. Macías Abraham C. Histocompatibilidad: pasado, presente y futuro. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015;31(1):53-8.

Recibido: diciembre 31, 2016.

Aceptado: enero 9, 2017.

Prof. DrC. Consuelo Macías Abraham . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu