

La imagen radioisotópica: una herramienta eficaz en la terapia regenerativa

Radioisotopic image: an efficient tool in regenerative therapy

Laser H. Hernández Reyes^I, Teresa A. Fundora Sarraff^I, Alexis Janero Valdés^{II}, Porfirio Hernández Ramírez^I

^I Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

^{II} Hospital General Docente "Enrique Cabrera", La Habana, Cuba.

RESUMEN

La terapia regenerativa constituye hoy una prometedora alternativa de tratamiento para muchas enfermedades. En este trabajo se describe la utilidad de las tecnologías de imagen radioisotópica en la evaluación de la seguridad y eficacia de la terapia con células madre. Para ello se exponen algunos de los fenómenos que condujeron al desarrollo de la tecnología de imagen en medicina nuclear, así como las características generales de la tomografía computarizada por emisión de fotón único y por emisión de positrones. También se reseña la aplicación de las imágenes radioisotópicas en la evaluación de los cambios de biodistribución, flujo y perfusión en las zonas anatómicas afectadas por distintas enfermedades en las especialidades de angiología, ortopedia y cardiología, como resultado de los efectos regenerativos y proliferativos inducidos por las células madre. Se citan los radiofármacos y moléculas marcadas que se usan en la evaluación de la angiogénesis y la linfangiogénesis resultantes de la terapia celular y los marcadores radioisotópicos que permiten el rastreo de las células madre trasplantadas.

Palabras clave: medicina regenerativa; células madre; medicina nuclear; tomografía computarizada por emisión de fotón único; tomografía por emisión de positrones.

ABSTRACT

Regenerative therapy is nowadays a promising alternative treatment for many diseases. The utility of radioisotope image technologies in assessing of the efficiency and security of stem cell therapies is described. We present some of the facts that led to development of the nuclear medicine image technology, as well as the general characteristics of single photon emission computed tomography and positron emission tomography. It was also included application of radioisotope images in the evaluation of biodistribution changes, flow and perfusion in anatomical affected zones by different diseases, in the fields of angiology, orthopedia and cardiology, as a result of the regenerative and proliferative effects induced by stem cells transplant. We mention the radiopharmaceuticals and labelled molecules used in the evaluation of angiogenesis and lymph angiogenesis resulting of cellular therapy and the radioisotopes markers that allow tracking of transplanted stem cells.

Keywords: regenerative medicine; stem cells; nuclear medicine; single photon emission computed tomography; positron emission tomography.

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de imagen ocupan un sitio incuestionable en el escenario diagnóstico actual. El descubrimiento de los rayos X, en 1895, y de la radiactividad natural, en 1896, constituyó punto de partida para el surgimiento y desarrollo de imágenes con fines clínicos e investigativos. Durante las primeras décadas del pasado siglo, la radiografía convencional por rayos X marcó pauta en el conocimiento de la anatomía humana y fue uno de los principales adelantos médicos de la época. Las aplicaciones de los radioisótopos en medicina, durante la cuarta década del pasado siglo, y el vertiginoso desarrollo de la informática y las tecnologías, a todo lo largo de su segunda mitad, posibilitaron la utilización de distintas formas de radiación electromagnética para obtener imágenes diagnósticas sobre la base de novedosos principios físicos. En virtud de este paulatino proceso innovador surgieron tecnologías de imagen tales como la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, del inglés *single- photon emission computed tomography*), la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*), y los sistemas híbridos, por ese orden; lo que condujo a la generación de imágenes morfológicas y estructurales tridimensionales y a la obtención de información dinámica y funcional, en tiempo real, del tejido u órgano en cuestión. Hoy, las imágenes radioisotópicas y radiológicas se utilizan a diario en la evaluación diagnóstica, pronóstica y terapéutica de un vasto grupo de padecimientos clínicos^{1,2}.

En los últimos años, la terapia regenerativa se ha convertido en una alternativa terapéutica promisoría para la curación o mejora de la calidad de vida de pacientes con enfermedades crónicas y degenerativas, que involucran trastornos cardiovasculares, arteriovasculares, linfáticos, óseos, neurológicos y odontológicos, entre otros.

Esta terapéutica se basa en la plasticidad característica de las células madre, que les posibilita su diferenciación hacia distintas líneas o tipos celulares, lo que garantiza la regeneración del tejido dañado, toda vez que ocurra la implantación^{3,4}.

La amplia gama de investigaciones surgidas en torno a la caracterización, rastreo, asentamiento y evaluación de los efectos terapéuticos del trasplante de distintos tipos de células madre en seres humanos y animales de experimentación, encontró en las tecnologías de imagen radioisotópica una poderosa herramienta⁵⁻⁷.

CARACTERÍSTICAS DE LAS TOMOGRAFÍAS COMPUTARIZADAS POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO Y POR EMISIÓN DE POSITRONES

Las técnicas de imagen en medicina nuclear, SPECT y PET, se caracterizan por su marcada sensibilidad, lo que permite el estudio de procesos fisiopatológicos a nivel celular o molecular mucho antes de que se expresen a nivel sistémico; ello garantiza la detección y evaluación precoz de las alteraciones funcionales. Esta particularidad las ubica en un plano superior con respecto a las técnicas de imagen morfológica y estructural como la TAC y la RM^{2,8}.

La SPECT ofrece una imagen en tres dimensiones que facilita una evaluación funcional del tejido, órgano o sistema de órganos en cuestión, en base a la cinética y distribución en el organismo de moléculas marcadas; permite evaluar variables como el flujo, la perfusión y el *pool* sanguíneo en equilibrio, además del acúmulo y la biodistribución del trazador en relación con la fisiopatología, estadio y respuesta al tratamiento de muchas enfermedades es más barata y se encuentra más disponible en el ámbito clínico. Por otro lado, constituye un método de imagen sencillo y poco invasivo en el cual se marcan una amplia variedad de radiofármacos con diversos radionúclidos emisores gamma, entre los que ocupa un lugar preponderante el tecnecio-99m en forma de pertechnetato de sodio ($\text{Na } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). En el panorama actual, el conjunto de usos clínicos e investigativos de esta tecnología es muy amplio y los expertos aseguran que aún cuenta con mucha potencialidad^{1, 8}.

El surgimiento de la tecnología PET marcó un hito en el conocimiento de los eventos fisiopatológicos relacionados con el estudio de las células neoplásicas, por el incremento característico del metabolismo glucídico. Esta técnica utiliza radionúclidos emisores de positrones para el marcaje de distintas moléculas, lo que limita la tasa de exposición radiológica al paciente y permite la evaluación de los cambios metabólicos y funcionales en diversos tejidos. La molécula marcada de mayor uso en la clínica es un análogo de la glucosa que se conoce por el nombre de fluordesoxiglucosa (FDG) y se marca con flúor-18; otros radionúclidos que se usan para el marcaje de moléculas orgánicas son el oxígeno-15, el nitrógeno-13 y el carbono-11. La emisión positrónica permite obtener imágenes de mayor resolución y sensibilidad en menor tiempo. Su utilidad fundamental se vincula al diagnóstico, pronóstico, evaluación de la respuesta terapéutica y a la discriminación entre tejido tumoral activo y tejido necrótico o fibrótico, principalmente en el cáncer; aunque también encuentra aplicación clínica e investigativa en otros campos^{2,8}.

Dada la limitante de los equipos radiológicos tomográficos convencionales para realizar evaluaciones funcionales, y por el contrario, su extraordinario poder para ofrecer imágenes estructurales altamente resolutivas, hoy se fabrican sistemas de imagen con tecnología híbrida.

Estos sistemas permiten obtener imágenes morfológicas de gran resolución e imágenes que ofrecen información funcional, en virtud de la cinética y biodistribución de los radiofármacos, células y moléculas marcadas con radionúclidos. Estos sistemas se conocen con los nombres de SPECT-CT o PET-CT.⁸

Usos de la imagen radioisotópica en la terapia regenerativa

Las mayores aplicaciones de las técnicas de imagen radioisotópica en el campo de la terapia regenerativa se relacionan con la evaluación de los cambios metabólicos, de flujo y perfusión sanguínea en diversos tejidos, atribuibles al efecto regenerativo de las células madre autólogas implantadas y, con las investigaciones de rastreo y localización de los sitios de implantación tras el marcaje de las células madre a trasplantar con distintos tipos de radiofármacos. Dentro de las especialidades médicas que utilizan las técnicas de imagen con radionúclidos en investigaciones relacionadas con la terapia celular regenerativa se destacan, la cardiología, la angiología y la ortopedia⁸⁻¹¹.

En enfermedades cardiovasculares, como el infarto de miocardio y la cardiopatía isquémica, se ha puesto en práctica la terapia con células madre con el objetivo de promover la regeneración del lecho cardíaco en virtud de la plasticidad de estas células, que les permite diferenciarse en cardiomiocitos, promover la angiogénesis y la arteriogénesis, limitar la expansión del daño y mejorar la contractilidad y la función ventricular¹².

Las técnicas de SPECT permiten la evaluación de la función ventricular y la perfusión miocárdica antes y después del trasplante de células madre. Por su parte, la tecnología PET con la utilización como radiotrazador de ¹⁸F FDG, permite comparar la tasa metabólica de distintas zonas del miocardio, pre y postrasplante, y con ello evaluar la viabilidad. Como prueba para la valoración de la función ventricular se utiliza la ventriculografía radioisotópica en equilibrio por SPECT, mediante el uso de glóbulos rojos marcados con ^{99m}Tc-Pirofosfato y el cálculo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Las imágenes de perfusión miocárdica son obtenidas mediante el uso de radiofármacos como el ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI), el ^{99m}Tc-tetrofosmin y el cloruro de talio-201 (²⁰¹TlCl). El rastreo y análisis imagenológico por SPECT de la biodistribución de las células madre implantadas se lleva a cabo luego de su marcaje con ^{99m}Tc-HMPAO (HMPAO, *hexametil pentanoic amine oxine*), ¹¹¹In-oxina o ¹¹¹In-tropolona^{10,13-16}.

La angiología es una de las especialidades médicas en que existe mayor experiencia en la aplicación de la terapia regenerativa con células madre. El análisis y evaluación de las variaciones de la perfusión y el flujo sanguíneo regional, producto de la estimulación los procesos de angiogénesis y arteriogénesis por la terapia celular regenerativa en los miembros inferiores de los pacientes con compromisos vasculares isquémicos, constituye objeto de evaluación de las técnicas de imagen en el campo de la medicina nuclear. Dentro de los trastornos de naturaleza isquémica en que se realizan más investigaciones con radiotrazadores se citan: la enfermedad arterial periférica y el síndrome del pie diabético^{10,17}.

En la enfermedad arterial periférica los cambios de perfusión y flujo sanguíneo atribuibles a la neovascularización resultante de la acción de los progenitores hematopoyéticos implantados se evalúa mediante estudios gammagráficos de SPECT y el uso de MIBI (Fig. 1), aunque las primeras investigaciones describen el uso de Talio-201 para evaluar la perfusión muscular. Estudios más recientes muestran el empleo de ^{99m}Tc-tetrofosmin y la proporción músculo/cerebro (M/B) para describir de forma matemática los incrementos de la perfusión en las zonas inicialmente isquémicas de los miembros inferiores con relación a la región cerebral, antes y

después del tratamiento, cuando se realiza la gammagrafía de perfusión con este radiofármaco. El ^{99m}Tc -tetrofosmin exhibe una biodistribución en músculo y cerebro proporcional al flujo sanguíneo regional; el incremento del valor de esta relación indica un aumento del flujo sanguíneo y la perfusión en la zona implantada como consecuencia del angiogénesis tisular inducida ^{8,18-20}.

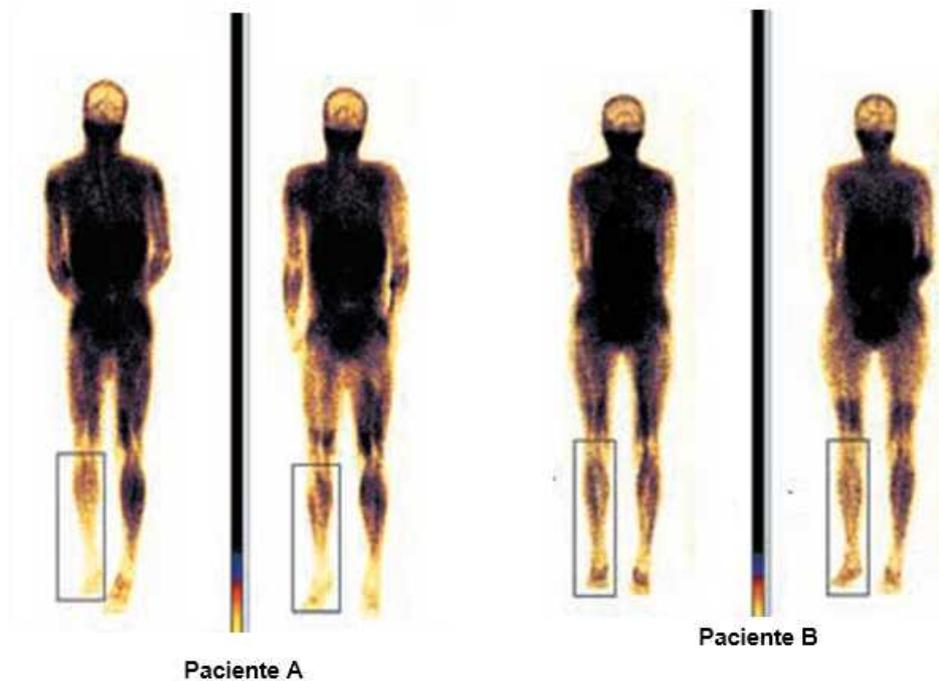


Fig. 1. Gammagrafías de perfusión de miembros inferiores con $\text{MIBI}^{99m}\text{Tc}$ antes y tres meses posteriores a la terapia regenerativa.

Paciente A: el índice de perfusión de la pierna blanco se incrementó significativamente en el 16 %.

Paciente B: el índice de perfusión disminuyó en 9.8 % y requirió amputación en la semana 12 posterior al tratamiento.

(Tomado de Nizankowski R, Petriczek T, Skotnicki A, Szczeklik A. *Kardiol Pol.* 2005; 63:351-60).²⁰

Por otro lado, en pacientes con compromisos isquémicos graves y criterio de amputación, la gammagrafía de perfusión con MIBI posee valor predictivo para optimizar los niveles de amputación en relación con la cicatrización de muñón ²¹.

En los últimos años se ha descrito el empleo de eritrocitos marcados con ^{99m}Tc -pirofosfato para la evaluación cualitativa y cuantitativa de las variaciones del *pool* sanguíneo en equilibrio en los miembros inferiores de los pacientes con enfermedad isquémica, como resultado del desarrollo de circulación colateral tras la terapia celular regenerativa. También se describe el uso de la tecnología PET para evaluar tanto el flujo sanguíneo como la perfusión mediante el uso de distintas moléculas marcadas con oxígeno -15 y nitrógeno -13 ^{8,10}.

En ensayos con animales de experimentación, el factor de crecimiento del endotelio vascular (EVFG) se ha marcado con radionúclidos como el indio-111 y el cobre-64 para evaluar el proceso angiogénico en zonas isquémicas del miocardio y las regiones musculares de los miembros inferiores.

También, el análisis por imagen de la angiogénesis se ha basado en la evaluación de la expresión celular de receptores transmembrana del tipo integrinas mediante el uso de péptidos marcados con emisores gamma como el ^{99m}Tc o de positrones como el fluor-18 y el galio-68, y la utilización de las tecnologías SPECT o PET, según el caso ^{8,22-24}.

En angiología, también puede evaluarse la promoción de la linfangiogénesis luego de la terapia celular del linfedema crónico de miembros inferiores con células madre autólogas hematopoyéticas, mediante la realización de la linfogammagrafía isotópica por SPECT y el uso de nanocoloide de ^{99m}Tc -albúmina como trazador (Fig. 2) ^{11,25,26}.

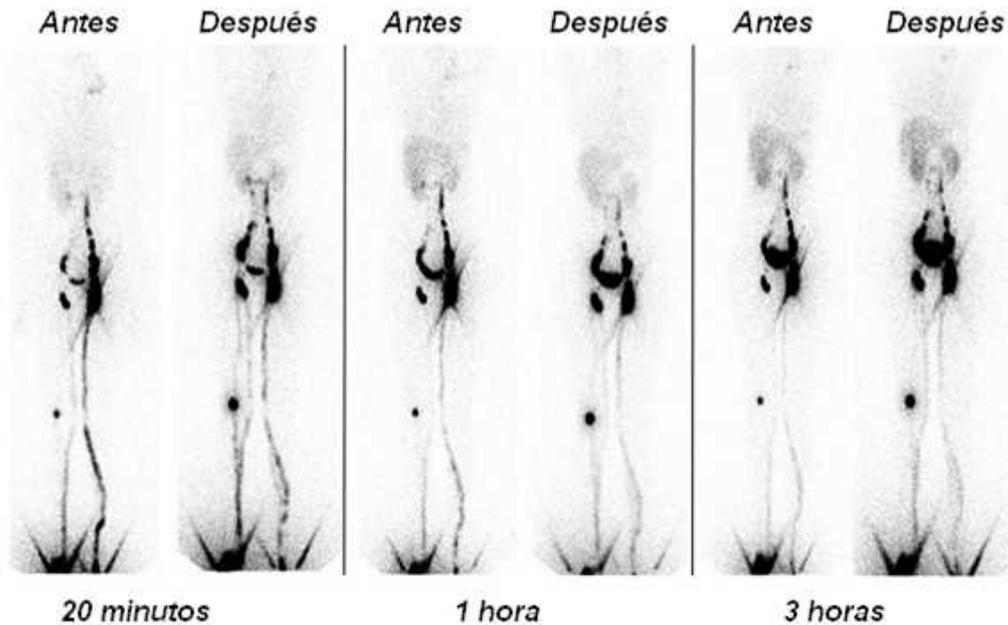


Fig. 2. Evaluación linfogammagráfica con nanocoloides de ^{99m}Tc -albúmina en una paciente de 30 años de edad con linfedema crónico en el miembro inferior derecho tratado con células madre autólogas.

Antes de la implantación, se observa una columna delgada con pobre incorporación de nanopartículas en los nódulos linfáticos inguinales y en los nódulos linfáticos pequeños de la fosa poplítea, en los primeros 20 min, a la 1 y a las 3 horas de la administración del trazador.

A los 6 meses del implante, se apreció una columna radiactiva más gruesa y presencia de ramificaciones linfáticas nuevas no vistas antes del tratamiento. Los nódulos linfáticos inguinales y los localizados en la fosa poplítea mostraron un incremento del radiofármaco. Se observó un número mayor de nódulos inguinales. A las 3 horas posteriores a la inyección se observaron los nódulos linfáticos pélvicos y el hígado, lo que confirma el tránsito del radiofármaco desde el sistema linfático a la circulación sanguínea.

(Tomado de Quián Y, Hernández P, Batista JF, Perera A, Coca MA. *Clin Nucl Med* 2015;40:217-9)¹¹

En ortopedia, la imagen con radiofármacos encuentra uso en la evaluación de la respuesta a la terapia regenerativa mediante la aplicación de la gammagrafía ósea por tecnología SPECT con ^{99m}Tc -MDP (metilendifosfonato) o ^{99m}Tc -HMDP (hidroximetilendifosfonato). El flujo y la perfusión de estos radiofármacos en el tejido óseo es proporcional al proceso de osteogénesis y al incremento del flujo sanguíneo regional resultante de la terapia regenerativa en trastornos como la necrosis aséptica de la cabeza del fémur y cadera ^{10, 27}.

CONSIDERACIONES FINALES

Desde su surgimiento, la medicina nuclear ha hecho extraordinarios aportes al conocimiento de los fenómenos fisiopatológicos que definen el equilibrio entre salud y enfermedad, al tiempo que nos ha provisto de poderosas herramientas para predecir y comprender las interacciones celulares y moleculares presentes al debut, en el curso de una enfermedad o durante su curación. Hoy, muestra su utilidad en el ámbito de la medicina regenerativa en la evaluación de los efectos y fenómenos tisulares que se asocian a esta terapia; lo que permite no solo comprender la acción de las células madre sobre el tejido circundante, sino también predecir la pérdida o la recuperación del tejido u órgano tratado.

El empleo de las técnicas imagenológicas nucleares en la implementación de los procedimientos de la medicina regenerativa y la evaluación de su seguridad y eficacia, constituye en la actualidad una de las más novedosas y promisorias aplicaciones de la medicina nuclear.

En nuestro país también se aprovecha el aporte de las técnicas de imagen radioisotópica en apoyo a la implementación y generalización de la terapia regenerativa ^{10,11,16}.

El inicio de las investigaciones clínicas con el uso de células madre adultas en Cuba cumplió ya 10 años. En el balance de la aplicación de la terapia celular, realizado al finalizar el 2014, se evidenció que hasta ese momento ya se habían tratado 7 512 pacientes en 14 de nuestras 15 provincias, lo que nos sitúa entre los países con mayor tasa de aplicación de la terapia celular por 10 millones de habitantes y crea perspectivas de extender esta modalidad terapéutica a toda la nación y de ampliar el número de enfermedades que podrían incluirse en el tratamiento.²⁸ La medicina nuclear está llamada a jugar un papel cada vez mayor en este desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rodríguez Carvajal J. Neuroimagen funcional. Combinación de anatomía y fisiología. Gac Méd Méx. 2002; 38(3): 247-57.
2. Ruano Aguilar JM, Palafox Sánchez R, García Buenrostro N. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada en oncología pediátrica. Acta Médica. 2006; 4(3): 154-63.
3. Aparicio Suárez JL. Madre de una medicina que emerge. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2011 Sep; 27(3): 271-2.
4. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2009 Abr [citado 2016 Jun 30]; 25(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es.
5. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Tras la huella de las células madre. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2010 Ago; 26(2): 18-22.

6. Beeres S, Bengel FM, Bartunek J, Atsma D, Hill J, Vanderheyden M, et al. Role of Imaging in Cardiac Stem Cell Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 20;49(11):1137-48.
7. Padilla L, Rodríguez-Trejo JM, Gasca O, Carranza P, Martínez LA, Mota E, et al. Técnica para evaluar neovascularización o angiogénesis experimental en la extremidad isquémica de la rata. *Rev Mex Angiol*. 2014;24(3):115-8
8. Mitchel R, Wunan Z, Albert J. Radiotracer Imaging of Peripheral Vascular Disease. *J Nucl Med Technol* . 2015;43:185-92.
9. Nicole A, Yingli F, Jeremy M, Kraitichman D. Tracking of stem cells in vivo for cardiovascular applications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Jan 10;16:7. doi: 10.1186/1532-429X-16-7.
10. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez JL, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz Á, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2011 -Mar;27(1):91-108.
11. Peña Quián Y, Hernández Ramírez P, Batista Cuellar JF, Perera Pintado A, Coca Pérez MA. Lymphoscintigraphy for the Assessment of Autologous Stem Cell Implantation in Chronic Lymphedema. *Clin Nucl Med*. 2015 Mar;40(3):217-9. doi: 10.1097/RLU.0000000000000688.
12. Terzic A, Perez-Terzic C. Terapia celular para la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(10):1117-9.
13. Beeres S, Bengel F, Bartunek J, Hill J, Vanderheyden M, Penicka M, et al. Role of Imaging in Cardiac Stem Cell Therapy. *J Am Col Cardiol*. 2007;49 (11):1037-48.
14. Solanki K, Dondi M. Radiolabelled autologous cells: methods and standardization for clinical use. 5^{ta} ed. VIENNA: Sales Unit, Publishing Section International Atomic Energy Agency; 2015.p. 7-8.
15. Zhang W, Xiao-Cheng L, Yang L, De-Lin Z, Dong Zhang Y, Chen Y, et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells promote myocardial regeneration and cardiac repair after miniswine acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2013 Nov;24(7):549-58. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283640f00.
16. Peix A, Hidalgo J, Dorticós E, Llerena L, Paredes A, Torres M, et al. Reparación del miocardio mediante la terapia con células madre. *Article No AJ 32-1 Alasbimn J*. 2006;8(32): [citado 10 julio 2009] Disponible en: http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/sec_b/0,1206,SCID%253D16340,00.html
17. Feito Castex T, Perurena Llamasa C, Aparicio Suárez JL, Bustillo Santandreu MJ, García Seco F. Implante de células madre hematopoyéticas en pacientes con isquemia crónica de los miembros inferiores. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2015 Jun;16(1):64-75.
18. Lasala G, Silva J, Garner P, Minguell. Combination Stem Cell Therapy for the Treatment of Severe Limb Ischemia: Safety and Efficacy Analysis. *Angiology*. 2010;61(6):551-6.

19. Shuhei T, Miyamoto M, Takagy G, Fukushima Y, Kirinoki S, Hitoshi T, et al. Prediction of Limb Salvage after Therapeutic Angiogenesis by Autologous Bone Marrow Cell Implantation in Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis.* 2011; 4(1):24-31.
20. Nizankowski R, Petriczek T, Skotnicki A, Szczeklik A. The treatment of advanced chronic lower limb ischaemia with marrow stem cell autotransplantation. *Kardiol Pol.* 2005;63:351-60.
21. Surikaya A, Husamettin T, Cemal A, Benlier E, Unal Y. Predictive value of 99mTc-sestamibi scintigraphy for healing of extremity amputation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(12):1500-7.
22. Morrison AR, Albert J. Advances in radionuclide molecular imaging in myocardial biology. *J Nucl Cardiol.* 2010; 17(1):116-34
23. Erxiong L, William R, Schellenberger U, Abraham J, Klibanov A, Woulfe S, et al. Targeted In Vivo Labeling of Receptors for Vascular Endothelial Growth Factor. *Circulation.* 2003;108:97-103.
24. Gaertner FC, Kessler H, Wester HJ, Schwaiger M, Beer AJ. Radiolabelled RGD peptides for imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39 (Suppl 1):S126-38.
25. Burnand KM, Sundaraiya S, Glass D, Mortimer PS, Peters AM Visualisation of popliteal nodes in lymphoscintigraphy is abnormal. *Nucl Med Commun.* 2010; 31:437-47
26. Tartaglione G. Intradermal lymphoscintigraphy at rest and after exercise: a new technique for the functional assessment of the lymphatic system in patients with lymphoedema. *Nucl Med Commun.* 2010; 31(6):547-51.
27. Gangji V, Philippe Hauzeu J. Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Implantation of Autologous Bone-Marrow Cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:106-112. doi:10.2106/JBJS.D.02662
28. Hernández Ramírez P. Décimo aniversario del fructífero empleo de la medicina regenerativa en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015 Sep; 31(3):221-5.

Recibido: febrero 12, 2016.

Aceptado: septiembre 19, 2016.

Lic. Laser H Hernández Reyes. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu