

INFORMACIONES DE INTERÉS

Resúmenes de la Jornada Científica 45° Aniversario del Instituto de Hematología e Inmunología*

Abstracts of the Institute of Hematology and Immunology 45th Anniversary Scientific Meeting

Impacto del desarrollo del Instituto de Hematología e Inmunología en las Ciencias Médicas cubanas

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

ihidir@hemato.sld.cu

Desarrollo de la Hematología y la Medicina Transfusional en Cuba durante 45 años

Prof. José M. Ballester-Santovenia

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

ihidir@hemato.sld.cu

Desde la fundación el 1º de diciembre de 1966 y por Resolución Ministerial No. 500, de 8 institutos de investigación de salud entre los que se encontraba nuestro Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), ha sido este el centro rector nacional de la especialidad en Cuba. Los integrantes de su colectivo han trabajado arduamente para obtener innovaciones técnicas e introducir los protocolos más avanzados para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hematológicas e inmunológicas, habiendo logrado niveles elevados de curación similares a los obtenidos en países desarrollados, en enfermedades tales como la leucemia linfoides aguda del niño, que muestra altos porcentajes de posibilidades de curación (70-80 %) de los pacientes clasificados inicialmente como de buen pronóstico. La aplicación de estos protocolos en todos los servicios de Hematología del país es otro objetivo alcanzado, al igual que por el tratamiento integral aplicado a los pacientes con hemofilia y anemia drepanocítica, con

los cuales se ha logrado una mayor expectativa de vida con elevada calidad. Especialistas en Hematología para todo el Sistema Nacional de Salud (SNS) se han graduado en el IHI, así como enfermeros, técnicos de laboratorio y bancos de sangre y otros profesionales relacionados con la especialidad quienes también colaboran en diferentes países. El alto nivel alcanzado nos ha permitido brindar una relevante contribución al desarrollo del trasplante de médula ósea y células hematopoyéticas y también en el campo de la Medicina Regenerativa, donde el autotrasplante de células madre ha sido utilizado en varias enfermedades y ya se aplica en diferentes hospitales del país. La introducción de tecnologías de primer nivel en la rama de la Inmunología, con el estudio y atención de las inmunodeficiencias primarias y secundarias, han sido extendidas a la red de inmunodiagnóstico nacional y también se destaca el estudio de la histocompatibilidad para los trasplantes y el constante desarrollo del diagnóstico inmunológico de los síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos para un diagnóstico y tratamiento más certero de las hemopatías malignas. La seguridad de la sangre y la garantía de su calidad ha sido igualmente prioritaria en la aplicación de la Medicina Transfusional, lo cual es extremadamente importante para todas las especialidades médicas. Todo esto y los satisfactorios resultados acumulados a lo largo de sus 45 años de existencia, han hecho posible contar con una red nacional de servicios de Hematología y de bancos de sangre que contribuye al fortalecimiento de nuestro SNS y es un ejemplo del éxito de la medicina revolucionaria. Todas estas experiencias nos brindan la posibilidad de incrementar la colaboración internacional y particularmente en la integración con otros países, lo que seguramente contribuirá a elevar los niveles de salud y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Cuarenta y cinco años de estrategias para el diagnóstico y tratamiento de las hemopatías malignas

Dr. Alejandro González-Otero

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

otero@infomed.sld.cu

Desde la fundación del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) se trabajó en la unificación de criterios diagnósticos morfológicos de las hemopatías malignas. A mediados de la década de los 70 del siglo pasado, con el establecimiento de la clasificación franco-americano-británica (FAB), se consolidó esta actividad y se incorporaron los estudios citoquímicos. En la misma época se inició el estudio del inmunofenotipaje, primeramente en la leucemia linfoide aguda (LLA), por métodos limitados, que fueron extendiéndose al estudio de otras leucemias agudas (LA) y a los síndromes linfoproliferativos crónicos, por diferentes técnicas que en la actualidad se pueden realizar por la citometría de flujo con la colaboración del Centro de Inmunología Molecular. Igualmente comenzaron a realizarse estudios citogenéticos que han evolucionado al empleo de técnicas de banda, cuya aplicación a las enfermedades hematológicas malignas se hace en pocas instituciones. En la década de los 90 del siglo XX se comenzaron investigaciones de biología molecular con técnicas de PCR para

el estudio de reordenamiento genético específico, inicialmente en LA y posteriormente en procesos linfo y mieloproliferativos crónicos, y tanto en leucemia promielocítica (LPM) como en la leucemia mieloide crónica (LMC) puede detectarse enfermedad residual. La primera enfermedad que se trató de manera uniforme en Cuba fue la LLA del niño, con resultados que en la actualidad superan el 70 % de supervivencia libre de eventos (SLE) a los 5 años. Desde el inicio se logró una integración internacional en el tratamiento de esta enfermedad y en la década de los 80 del pasado siglo, se formó el Grupo de Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas en Cuba (GETHMAC) en el que el IHI ha mantenido un papel relevante en la coordinación de los tratamientos. A finales de los años 90 de ese siglo se empleó un tratamiento homogéneo para la leucemia no linfocítica (LANL) del niño y actualmente se obtienen SLE de alrededor del 40 % a los 5 años, solo con quimioterapia. En la LPM, desde 1991 se emplea el ácido transretinoico (ATRA) en la inducción, con una supervivencia del 82 % a los 5 años, cuyos resultados satisfactorios conllevaron la extensión de esta terapéutica al resto del país, y desde el año 2000 también se utiliza el trióxido de arsénico (TOA) de producción nacional, como inducción de la remisión en la LPM. Desde 2002 se aplican los inhibidores de tirosinquinasa para el tratamiento de la LMC, con buenos resultados. La talidomida en enfermos con mieloma múltiple (MM) resistente, y el Rituximab (anti CD 20), se emplean desde 2004 en pacientes adultos con síndromes linfoproliferativos y en 3 niños: uno con linfoma refractario y 2 con procesos autoinmunes resistentes a la prednisona, todos con buenos resultados. El IHI actúa como centro rector para el uso de estos medicamentos y trabaja constantemente en la búsqueda de los más actuales métodos terapéuticos para lograr incrementar la sobrevida de estos pacientes y su calidad de vida.

Avances en el estudio integral de la drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología

Prof. DraC. Eva Svarch

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

evasvarch@gmail.com

En el 2010 se cumplieron 100 años de la descripción por *Herrick* del primer paciente con drepanocitosis. La drepanocitosis afecta a millones de personas en el mundo subdesarrollado y a miles en poblaciones casi siempre desprotegidas de países desarrollados. Es la hemoglobinopatía más frecuente en Cuba, donde se considera un problema de salud pública. En varios estudios realizados en diferentes grupos poblacionales endísticas regiones del país, la frecuencia del estado de portador AS osciló entre 3,04 % y 10,60 %. Desde inicios de la década de los 70 del pasado siglo, se comenzó a estudiar el cuadro clínico y hematológico y a tratar las complicaciones de acuerdo con los métodos terapéuticos más utilizados en países desarrollados en esa época. Sin embargo, muchos niños fallecían; el promedio de sobrevida era de solo 14 años. En 1983 comenzó en La Habana el diagnóstico prenatal de la drepanocitosis en nuestro Instituto de Hematología e Inmunología. En 1986, el Instituto Nacional de Genética lo generalizó a todo el país. En los años 80 del siglo XX se elaboraron las Guías de Tratamiento de la enfermedad que han sido actualizadas periódicamente. En

1990 se diseñó un programa de atención Integral que consistió en el seguimiento sistemático por consulta externa desde temprano en la vida y la educación del paciente y sus familiares con respecto a las principales características de la enfermedad. En un folleto explicativo se enfatizó la administración de penicilina profiláctica en el niño y en qué circunstancias el paciente debía acudir rápidamente al hospital. En Cuba se han obtenido numerosos avances en diferentes aspectos clínicos, hematológicos, bioquímicos y moleculares de la enfermedad. Esto ha permitido aumentar la supervivencia a alrededor de 60 años, mejorar la calidad de vida y lograr la incorporación del paciente a la sociedad. Desde el año 2009 nos incorporamos al CAREST (*Réseaux de cliniciens et de chercheurs Caribéens autur de la drépanocytose/ Caribbean researchers on sickle cell disease and talasemia*), y en el año 2011 se inició en Cuba la conmemoración del Día Internacional de la Drepanocitosis.

Hemofilia y hemostasia: 45 años de desarrollo

Dra. Dunia Castillo-González

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

duniacg@infomed.sld.cu

En los últimos años se ha producido un extraordinario avance en el conocimiento de los complejos mecanismos del proceso hemostático y de los aspectos genéticos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. El Departamento de Hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología ha realizado la función de laboratorio de referencia nacional para las enfermedades hemorrágicas, particularmente para la hemofilia y trastornos afines. El desarrollo del Programa de Atención Integral al Paciente Hemofílico ha constituido un aspecto relevante de la actividad del departamento, que ha permitido mejorar de una manera importante la atención a pacientes hemofílicos en los aspectos genéticos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y psicosociales. Un hecho decisivo en la atención a los pacientes hemofílicos ha sido la disponibilidad de concentrados de factor VIII y factor IX y en menor medida, de concentrado de factor FVII activado recombinante, lo que ha contribuido a mejorar de forma notable la calidad de vida de estos enfermos. Se crearon 2 centros de atención integral para pacientes hemofílicos en las provincias de Pinar del Río y Villa Clara, con el objetivo de optimizar el cuidado de los pacientes hemofílicos en estos territorios y actualizar a los especialistas en los aspectos relacionados con el manejo de la hemofilia y enfermedades afines. La implantación de un registro nacional de pacientes hemofílicos ha contribuido a un adecuado control de estos enfermos. Los trastornos musculosqueléticos y sus secuelas se han abordado en diferentes estudios realizados. Se colaboró en la obtención de concentrado de complejo protrombínico, crioprecipitado liofilizado según el método de Project SELF y en la purificación del factor IX recombinante expresado en leche de cerdas transgénicas. Se han realizado investigaciones relacionadas con la trombocitopenia inmune primaria, la incidencia de los trastornos de la hemostasia en mujeres con menorragia, estudios de la tendencia trombótica en determinados procesos patológicos; se perfeccionaron y se introdujeron nuevas técnicas de laboratorio que han permitido diagnosticar otras enfermedades de

la hemostasia. En general, a lo largo de todos estos años, se han logrado considerables avances en el desarrollo de la hemostasia en nuestra institución, que han repercutido en el resto de los servicios de Hematología del país.

La Inmunohematología en 45 años del Instituto de Hematología e Inmunología

DrC. Antonio Bencomo-Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

bencomo@infomed.sld.cu

El desarrollo de la inmunohematología en el Instituto de Hematología e Inmunología comenzó desde la creación de la institución. En sus inicios, los esfuerzos estuvieron encaminados a la introducción de técnicas para la detección de anticuerpos eritrocitarios estimulados por la transfusión y los embarazos y la creación de paneles celulares para la identificación de las especificidades de grupos sanguíneos. El desarrollo ulterior ha permitido la obtención del primer anticuerpo monoclonal murino anti-A logrado en Cuba, útil como reactivo hemoclasificador que reconoce subgrupos A₁ y A₂ y las variantes débiles A₃ y el A_x. Se caracterizaron clones de anticuerpos monoclonales anti-D provenientes de 2 talleres internacionales en los que el laboratorio de Inmunohematología participó como evaluador. Se realizaron los estudios de frecuencias de grupos sanguíneos en la población, así como las variantes del antígeno RhD. Por otra parte, se estudió la aloinmunización eritrocitaria en varios grupos de pacientes y en particular en la anemia drepanocítica y la anemia hemolítica autoinmune, así como la aloinmunización por abortos y embarazos. Se Identificaron los criterios de diagnóstico inmunohematológico de la enfermedad hemolítica perinatal por ABO. La introducción de un método inmunoenzimático para determinar la concentración sérica de IgG anti-D en embarazadas RhD negativas, permitió predecir la gravedad de la enfermedad hemolítica prenatal. Se realizó la estandarización de técnicas de ELISA para el estudio de las anemias hemolíticas con prueba de Coombs negativa y el estudio de anticuerpos antiplaquetarios. Desde 1997 se brinda servicio de referencia al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como laboratorio evaluador para el control externo de la calidad de los reactivos para uso en Inmunohematología.

Desarrollo de la Inmunología en el IHI. Impacto en el Sistema Nacional de Salud

DraC. Consuelo Macías-Abraham

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

cmacias@hemato.sld.cu

Se presentan los resultados alcanzados en la introducción de tecnologías e investigaciones inmunológicas más destacadas realizadas en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), que han tenido una repercusión en el desarrollo de ambas especialidades al nivel nacional, y en el Sistema Nacional de Salud. Se hace referencia a la introducción de tecnologías en las diferentes áreas de trabajo que fueron extendidas a la red de inmunodiagnóstico nacional, el estudio de la histocompatibilidad para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y el desarrollo progresivo del diagnóstico inmunológico de los síndromes mielolinfoproliferativos, que aportan datos a la inmunoepidemiología de las hemopatías malignas, especialmente en sus características fenotípicas, y permiten un mejor diagnóstico y tratamiento. El estudio de las inmunodeficiencias asociadas con diferentes enfermedades y, en particular, el Proyecto Multicéntrico Nacional para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias, ha permitido el informe del primer registro en Cuba. En las investigaciones básicas, se mencionan los resultados relacionados con el estudio del estado del sistema inmune en la fiebre hemorrágica por dengue, en la neuritis óptica, y en individuos procedentes de áreas irradiadas, como Chernobil y Goiania. Otros datos de interés a destacar son los estudios de enfermedades hematológicas, como la hemofilia y la anemia drepanocítica (AD); otros estudios 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, y el estudio de las moléculas de adhesión en condiciones fisiológicas y patológicas, caracterizadas por un síndrome vascular oclusivo. Los resultados obtenidos han contribuido notablemente al desarrollo de la Inmunología en Cuba y servirán de pauta para el desarrollo futuro.

Trasplante de progenitores hematopoyeticos: pasado, presente y futuro

Dra. Elvira Dorticós-Balea

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

elvira@infomed.sld.cu

En Cuba, la introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) pasó por diferentes etapas. De 1959 a 1984 se hicieron alrededor de 20 intentos de TPH, en su mayoría en pacientes con aplasia medular, pero se desconocía la compatibilidad HLA y el régimen de acondicionamiento no era el idóneo. Entre estos casos solo 3 se consideraron en remisión, ya que evolutivamente mostraron una médula celular y recuperación de al menos 2 líneas celulares en la sangre periférica: una niña tratada en el Hospital Pediátrico "Pedro Borrás" (caso de los Dres. *Ballester, Bernal, Perelló y Rojo*); un enfermo del Hospital Clínicoquirúrgico "Comandante Manuel Fajardo" (caso de la Dra. *Hortensia Fernández*); y otro del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) (caso de los Dres. *JF. Corral y N. Rodríguez*). Se trabajó en investigaciones preclínicas que sirvieron de base para la introducción de procederes, como los experimentos en ratas Wistar aplasiadas con ciclofosfamida, que sugirieron que la conservación de la médula ósea (MO) a 4 °C podía aplicarse en el TPH autólogo.

En 1985 se efectuó en el IHI el primer trasplante alogénico exitoso por los Dres. E. Dorticós, P. Hernández, A. González y C. Ustáriz. Meses después se realizó el primer trasplante autólogo en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" por los Dres. J. Carnot, R. de Castro y W. Torres, y a partir de entonces comenzó a extenderse al Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas (CIMEQ) y al Hospital Docente Provincial "Arnaldo Milián Castro", de Villa Clara. Con posterioridad surgieron nuevas fuentes de obtención de las células progenitoras hematopoyéticas, de manera que inicialmente se llamó trasplante de médula ósea y ahora se denomina *trasplante de células progenitoras hematopoyéticas* (CPH). La sangre periférica (SP) es la más utilizada y sobre todo, después de conocerse de la utilidad de los factores de crecimiento para la movilización de las CPH a la SP. Hasta el momento, en el IHI se han realizado 50 trasplantes, y en un estudio en el que se conformaron 2 grupos según la fuente de CPH empleada, se comprobó que los mejores resultados eran los del grupo con SP. En al año 2002 se comenzaron los trasplantes de toxicidad reducida, con regímenes de acondicionamiento menos mieloablativos y más inmunosupresores. Se introdujeron las técnicas de quimerismo, lo que permitió evaluar si el trasplante había sido exitoso. Los avances conseguidos nos han preparado para poder asumir trasplantes más complejos, como los de donantes no familiares y especialmente de cordón umbilical. También se trabaja en la creación de un laboratorio de biología molecular de alta resolución, que permita la búsqueda en los registros internacionales, de donantes no relacionados.

El Instituto de Hematología e Inmunología: centro introductor e impulsor de la aplicación de la Medicina Regenerativa en Cuba

Prof. DrC. Porfirio Hernández-Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

phernandez@hemato.sld.cu

La existencia en la médula ósea de una célula precursora que podía formar pequeños nódulos esplénicos en que se identificaban todas las células de la médula ósea, se demostró en ratones en 1951. En 1971, en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) se comprobó la formación de estas colonias esplénicas en ratones y fue el primer paso para el desarrollo de estudios preclínicos y clínicos con el trasplante de médula ósea y de células madre/progenitoras hematopoyéticas movilizadas a la sangre periférica. Los primeros ensayos clínicos con células madre con fines regenerativos, coordinados e impulsados por el IHI y realizados en colaboración con otras instituciones, se comenzaron a partir del 2004, en que se hizo el primer implante local de células madre adultas autólogas procedentes de la médula ósea (CMAA-MO) en un paciente con isquemia crítica de un miembro inferior, que evolucionó satisfactoriamente. Pocos días después, se efectuó la implantación miocárdica de CMAA-MO en un paciente con isquemia miocárdica crónica posinfarto, quien también evolucionó bien. Ese mismo año se aplicó con éxito en un niño, la implantación de CMAA-MO en un quiste óseo. En el 2005 se realizó, con buena respuesta, la implantación de CMAA-MO en una paciente con fractura múltiple de fémur y en un caso con pseudoartrosis. En el 2007 se inició el tratamiento de la necrosis aséptica de la

cabeza femoral en pacientes con anemia drepanocítica y en el 2008 se aplicó la implantación local de CMAA-MO, movilizadas a la sangre periférica, para tratar defectos óseos periodontales. Posteriormente, la terapia celular regenerativa se fue extendiendo a otras enfermedades, y en el primer semestre del 2011 ya se habían realizado un poco más de 2 400 tratamientos con células madre, los que han predominado en las especialidades de Angiología y de Ortopedia y Traumatología. En los pacientes de Angiología con indicación de amputación mayor, esta intervención se evitó aproximadamente en el 70 % de ellos. En este período, 10 (66 %) de las 15 provincias del país estaban ya incorporadas a la aplicación de este nuevo proceder: Pinar del Río, Artemisa, La Habana, Matanzas, Cienfuegos, Villa Clara, Ciego de Ávila, Camagüey, Holguín y Santiago de Cuba.

* Actividad científica organizada con la colaboración de la Sociedad Cubana de Hematología en el Anfiteatro del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana, Cuba, los días 8 y 9 de diciembre del 2011.