

Respuesta inmune humoral en infantes con drepanocitosis Humoral immune response in children with drepanocytosis

Yordan Benítez-Quesada¹, Enelis Reyes-Reyes^{1,2}, Rosa María Santos-Fernández^{1,2}

¹Departamento Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico "Mártires de Las Tunas". Las Tunas. ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Enelis Reyes-Reyes, correo electrónico: enelis@ltu.sld.cu

Recibido: 27 de agosto de 2018

Aprobado: 3 de octubre de 2018

RESUMEN

Fundamento: la anemia falciforme o drepanocitosis, principal hemoglobinopatía en la provincia Las Tunas, se caracteriza por anemia hemolítica, crisis vasooclusivas y alteraciones del sistema inmunológico.

Objetivo: caracterizar la respuesta inmune humoral en niños con esta enfermedad, atendidos en el Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas", en los años 2015 y 2016.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, observacional, en un universo conformado por todos los pacientes atendidos en consulta de Hematología del hospital y durante el periodo de tiempo declarados en el objetivo. La muestra estuvo formada por 15 infantes con diagnóstico de anemia falciforme, en estado basal de su enfermedad. Se evaluaron las variables: grupos de edades; inmunoglobulinas G (IgG), A (IgA), M (IgM); proteínas C3 y C4 y proteína C reactiva (PCR). En el análisis de los datos se utilizó la estadística descriptiva.

Resultados: los valores de la media para C3 y C4 estuvieron en rangos normales (C3: $0,98 \pm 0,26$ y C4: $0,21 \pm 0,09$). El grado de dispersión se debe a alteraciones individuales, con predominio en infantes menores de 10 años: siete pacientes con C4 bajo (46,6 %), dos de estos simultanean con cifras bajas de C3 y PCR positivo, mientras un paciente muestra sólo PCR positivo y uno cifras elevadas de C4. La proteína C reactiva resultó positiva en cinco pacientes (33,3 %). Se detectó un incremento en la respuesta de los anticuerpos IgG e IgM, evidente en grupos de edades extremas (menores de cinco años y mayores de 10 años).

Conclusiones: las alteraciones cuantitativas en inmunoglobulinas, proteínas proinflamatorias C3, C4 y proteína C reactiva, relacionadas con la edad del paciente, orientan a actividad inmunológica, asociada a infecciones recurrentes y a la inflamación que caracteriza la drepanocitosis.

Palabras clave: DREPANOCITOSIS; HEMOGLOBINOPATÍA; RESPUESTA INMUNE HUMORAL.

Descriptores: HEMOGLOBINOPATÍA; INMUNOGLOBULINAS; ANTÍGENOS; ANEMIA.

ABSTRACT

Background: sickle-cell anemia or drepanocytosis, the main hemoglobinopathy in the province of Las Tunas, is characterized by hemolytic anemia, vaso-occlusive crisis and alterations of the immune system.

Objective: to characterize the humoral immune response in children with this disease, treated at the "Mártires de Las Tunas" Provincial Pediatric Hospital, in the years 2015 and 2016.

Methods: a descriptive, observational study was carried out in a universe made up of all the patients seen at the department of hematology of the aforementioned hospital and during the period of time stated in the objective. The sample consisted of 15 children with a diagnosis of sickle-cell anemia, at a basal state of the disease. The following variables were assessed: age groups; immunoglobulins G (IgG), A (IgA), M (IgM); C3 and C4 proteins and C-reactive protein (CRP). Descriptive statistics was used for the analysis of the data.

Results: the mean values for C3 and C4 were within normal ranges (C3: $0,98 \pm 0,26$ and C4: $0,21 \pm 0,09$). The degree of dispersion was due to individual alterations, predominant in children under ten years of age: seven patients with low C4 (46,6 %), two of them were simultaneous with low C3 levels and positive CRP, while one patient showed only positive CRP and one showed high figures of C4. C-reactive protein was positive in five patients (33,3 %). An increase in the response of IgG and IgM antibodies was detected, evident in extreme age groups (under five years and older than ten years).

Citar como: Benítez-Quesada Y, Reyes-Reyes E, Santos-Fernández RM. Respuesta inmune humoral en infantes con drepanocitosis. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018; 43(6). Disponible en: <http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1536>.



Conclusions: the quantitative alterations in immunoglobulins, proinflammatory proteins C3, C4 and C reactive protein, related to the age of the patient, direct to immunological activity, associated with recurrent infections and with the inflammation that characterizes drepanocytosis.

Key words: DREPANOCYTOSIS; HEMOGLOBINOPATHY; HUMORAL IMMUNE RESPONSE.

Descriptors: HEMOGLOBINOPATHIES; IMMUNOGLOBULINS; ANTIGENS; ANEMIA.

INTRODUCCIÓN

Más de un cuarto de millón de personas nacen en todo el mundo cada año con alteraciones de la estructura y síntesis de la hemoglobina (Hb), las llamadas hemoglobinopatías. Según datos del Instituto de Hematología e Inmunología del Ministerio de Salud Pública, aproximadamente unas 5 mil personas en todo el país padecen la enfermedad. (1)

La forma más frecuente de hemoglobinopatía en Cuba es la anemia drepanocítica (AD) o hemoglobinopatía SS, conocida también como anemia falciforme; le siguen en frecuencia la hemoglobinopatía SC. La drepanocitosis es especialmente prevalente en las regiones tropicales y subtropicales, con un rango estimado al nacimiento de 0,49 por 1000 en las Américas. Esta enfermedad se caracteriza clínicamente por anemia hemolítica, crisis vasooclusivas y alteraciones del sistema inmunológico y aparece como consecuencia de una mutación del gen responsable de la síntesis de la cadena β de la hemoglobina. (2-4)

El aumento del riesgo de infecciones en la AD, principalmente bacterianas causadas por el *Streptococo Pneumoniae*, aunque muchas otras bacterias y agentes microbianos han sido reportados, se debe a alteraciones inmunológicas, de las cuales la más importante es la asplenia funcional u orgánica, que ocurre por fibrosis progresiva del bazo. Sin embargo, la función inmunológica está ya comprometida en niños pequeños con bazos aumentados de tamaño. (5) Estos eventos pueden ser graves y comprometer la vida del enfermo.

Varios estudios demuestran que existe una relación directa entre la repercusión orgánica y tisular de la enfermedad, la función del sistema inmune y el avance de la edad. (6, 7) Ciertos mecanismos celulares, como la fagocitosis, juegan un papel relevante en la eliminación de bacterias extracelulares, pero se conoce, además, que mecanismos humorales facilitan y potencian esta actividad antimicrobiana de macrófagos y otros fagocitos, donde la opsonización o marcaje molecular de los microbios por opsoninas, como proteínas del complemento o anticuerpos, es un fenómeno biológico reconocido como adyuvante de la fagocitosis. De igual manera, estas moléculas deben convertirse, junto a otras proteínas de fase aguda, tal como la proteína C reactiva, en marcadores biológicos de una respuesta inflamatoria.

Basados en estos conocimientos acerca de las alteraciones inmunológicas, la investigación que originó los resultados que se publican estuvo encaminada a caracterizar algunos componentes de la respuesta inmune humoral, como la formación de

anticuerpos de clase IgM, IgA e IgG, los niveles séricos de componentes del complemento como C3 y C4 y de la proteína C reactiva, relacionadas con la edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva, observacional, en un universo conformado por todos los pacientes atendidos en consulta de Hematología del Hospital Pediátrico Provincial Docente "Mártires de Las Tunas", Las Tunas, entre enero de 2015 y diciembre de 2016. La muestra estuvo formada por 15 infantes con diagnóstico de anemia falciforme, en estado basal de su enfermedad.

Se estudiaron las variables: grupo de edad de los pacientes, inmunoglobulinas G, A, M; proteínas C3 y C4 y proteína C reactiva. Para la determinación de los marcadores inmunológicos humorales se cumplieron las normas de buenas prácticas establecidas para el laboratorio, las muestras fueron procesadas por turbidimetría en un auto analizador químico marca Inlab, se tomaron como referencia los valores normales establecidos para la edad pediátrica para dicha técnica, utilizados por la comunidad de inmunólogos del país: para C3 de 0,80 a 1,60 g/L y para C4 de 0,20 a 0,40 g/L. En el caso de las inmunoglobulinas, se tuvo en cuenta las diferencias descritas según edades, se dividió la muestra estudio en tres grupos: primer grupo hasta los 5 años, segundo grupo de 6 a 10 años y tercer grupo de 11 a 18 años.

La proteína C reactiva, se procesó por técnica de látex, se informó negativas y positivas, esta última se notificó de forma cuantitativa según positividad de las diluciones y se tuvieron como referencia de positividad valores mayores de 6 mg/L.

Los resultados se tabularon utilizando los valores obtenidos a través de la estadística descriptiva.

Se tuvieron en cuenta los principios generales de la ética médica para este tipo de investigación.

RESULTADOS

Para caracterizar la respuesta inmune humoral en la drepanocitosis en la infancia se estudiaron 15 pacientes infantes con este diagnóstico, entre las edades de 6 meses y 18 años.

La **tabla 1** muestra los resultados de la cuantificación de C3, C4 y proteína C reactiva en estos 15 pacientes. En el caso de los valores de C3 y C4, la media estuvo en el rango de la normalidad (C3 con $0,98 \pm 0,26$ y para C4: $0,21 \pm 0,09$), el grado de dispersión de la desviación estándar se debe a que, en lo singular, dos pacientes mostraron cifras

ligeramente bajas de C3, mientras siete lo hicieron para C4 y un paciente con cifras ligeramente altas de C4. En el caso del PCR, cinco pacientes resultaron positivos para un 33,3 %.

Para valorar los resultados de la cuantificación de inmunoglobulinas fue necesario realizar una subclasificación de los pacientes, teniendo en cuenta la edad, relacionado con el grado de madurez y memoria inmunológica, alcanzada por el contacto directo con infecciones o por la administración de inmunobiológicos, como las vacunas; de esta manera cinco pacientes estuvieron en el grupo de seis meses a cinco años, seis pacientes en el grupo de seis a 10 años y cuatro pacientes de 11 a 18 años. Estos resultados se describen en las **tablas 2, 3 y 4** para IgG, IgA e IgM, respectivamente.

TABLA 1. Marcadores inflamatorios humorales C3, C4 y PCR en cada paciente estudiado

Paciente	C3*	C4*	PCR
1	1,32	0,18	negativo
2	0,68	0,14	Positivo (24 mg/L)
3	1,53	0,25	negativo
4	0,9	0,21	negativo
5	0,82	0,19	negativo
6	0,7	0,13	positivo (24 mg/L)
7	0,78	0,23	negativo
8	1,34	0,15	negativo
9	0,9	0,16	negativo
10	0,8	0,13	positivo (48mg/L)
11	1,24	0,4	negativo
12	0,95	0,24	negativo
13	1,1	0,22	negativo
14	0,87	0,46	Positivo (12 mg/L)
15	0,82	0,16	positivo
Variables estadísticas	X: 0,98 DS: 0,26	X: 0,21 DS: 0,09	positividad en 33,3 %

*Valores normales: C3 0,8 - 1,6, C4 0,2- 0,4

TABLA 2. Resultados de la IgG* en pacientes infantes con drepanocitemia, según grupos de edades

Grupos de edades (valores normales)	Nº pacientes	Valores normales Nº/%	Media (g/L)	Valores altos Nº/%	Media (g/L)
6 m a 5 años (2,18-11,82 g/L)	5	2/40	X=9,18	3/60	X=12,43
6 a 10 años (5,93-16,57 g/L)	6	6/100	X=10,31	0	0
11 a 18 años (7,81-15,30 g/L)	4	2/50	X=8,21	2/50	X=19,6

*Ningún paciente tuvo valores bajos

TABLA 3. Resultados de la IgA en pacientes infantes con drepanocitemia, según grupos de edades

Grupos de edades (valores normales)	Nº pacientes	Valores bajos Nº/%	Media (g/L)	Valores normales Nº/%	Media (g/L)	Valores altos Nº/%	Media (g/L)
6 m a 5 años (0,20-2,22 g/L)	5	0/0	0	3/60	X=0,89	2/40	X=2,82
6 a 10 años (0,75-4,72 g/L)	6	1/16,6	0,37	5/83,3	X=2,52	0/0	0
11 a 18 años (1,58-3,94 g/L)	4	1/25	0,96	2/50	X=3,4	1/25	4,73

En la **tabla 2** puede observarse un ligero incremento de los valores de IgG en los pacientes del grupo de edad hasta cinco años y mucho más evidente este

incremento en el grupo de edad de 11 a 18 años, representado por dos pacientes con cifras de 18,6 y 20,6 g/L, respectivamente, para una media de 19,60;

mientras en la **tabla 3**, relacionado con los valores de IgA, no se observan modificaciones cuantitativas de interés, dos pacientes con valores por debajo del

rango de normalidad para su edad y tres pacientes con cifras ligeramente superiores.

TABLA 4. Resultados de la IgM* en pacientes infantes con drepanocitemia, según grupos de edades

Grupos de edades (valores normales)	Nº pacientes	Valores normales Nº/%	Media (g/L)	Valores altos Nº/%	Media (g/L)
6 m a 5 años (0,11-1,32 g/L)	5	0	0	5/100	X=2,33
6 a 10 años (0,29-1,20 g/L)	6	3/50	X=0,81	3/50	X=1,82
11 a 18 (0,69-2,69 g/L)	4	4/100	X=1,44	0	0

*Ningún paciente tuvo valores bajos

En el caso de la IgM, se observó una tendencia al incremento de los valores, más significativo en el grupo de edad hasta los 5 años, donde el 100 % de los pacientes de este grupo de edad mostraron cifras superiores al rango de normalidad para su edad con un valor medio de 2,33 g/L (**tabla 4**).

DISCUSIÓN

En la cuantificación de los marcadores inmunológicos humorales C3, C4 y PCR se detectaron variaciones de tipo cuantitativas relacionadas con la edad del paciente, sin embargo, en este estudio se siguió el consejo de que, para una correcta valoración del estado clínico del paciente, debe interpretarse en conjunto más de un marcador inflamatorio, en este caso se realizó el análisis horizontal de C3, C4 y PCR de cada paciente; desde este enfoque, se observa que siete pacientes mostraron valores de C4 del complemento bajo para un 46,6 %, en dos de ellos, coincidió con cifras bajas de C3 y PCR positivo y un paciente asociado sólo a PCR positivo; se observó, además, un paciente con cifras elevadas de C4, asociadas a PCR positivo. En estos casos se valora la existencia de un proceso inmunológico inflamatorio activo en el paciente (**tabla 1**).

Se percibe, además, que la mayor parte de estas alteraciones aparecen en los pacientes del 1 al 10 de la **tabla 1**, precisamente aquellos que son menores o iguales a los diez años de edad, cuando son más frecuentes los procesos infecciosos recurrentes y las propias crisis vasooclusivas de la drepanocitosis, asociadas a un proceso inflamatorio a nivel endotelial y tisular, donde es característica la participación de estas moléculas inmunológicas.

Las proteínas C3 y C4 del complemento son proteínas séricas, que juegan un papel vital en la cascada del sistema del complemento, un valioso mecanismo innato de defensa contra bacterias y otros agentes microbianos. El sistema del complemento por su vía de activación clásica es activado por inmunocomplejos circulantes, con participación, fundamentalmente, de la IgM y la IgG, mientras la vía alterna y la vía de la properdina se

activa por interacción directa con los microorganismos patógenos; en estos casos el sistema de complemento mantiene un consumo de sus proteínas en correspondencia con su activación. Cuantificar las proteínas, como el C3 y C4, es de gran utilidad para hacer la valoración de la relación consumo-activación de este mecanismo inmunológico que, además de ser un efector importante frente a microorganismos patógeno, es de relevancia en la cascada inflamatoria, contribuyendo a los cambios hemodinámicos y reclutamiento de células inflamatorias que acompaña este proceso. (8)

Los resultados de este trabajo coinciden con los reportados por Villaescusa, quien en su investigación observó una disminución significativa de la actividad hemolítica de la vía alternativa, el factor B y el C3 en los enfermos en estado basal, pero con antecedentes de diferentes complicaciones clínicas en el año previo al estudio, siendo las crisis vasooclusivas dolorosas y las infecciones, las que mostraron una asociación significativa con los parámetros antes mencionados, que en aquellos enfermos con una pobre capacidad para dar solución a las consecuencias de los fenómenos isquémicos microvasculares pudiera ocurrir una desregulación del sistema inmune, debido a la liberación a la circulación de citocinas y otros mediadores, lo que explicaría las alteraciones del complemento. (5)

Por otra parte, la proteína C-reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda, que se une a múltiples proteínas de la pared de los microorganismos, cumpliendo funciones de opsonización; es sintetizada predominantemente por el hígado, como respuesta al incremento de interleuquinas inflamatorias: IL-1, IL-6, FNT- α , su secreción comienza a las cuatro o seis horas del estímulo con un pico entre las 36 y 50 horas. Niveles circulantes de proteína C-reactiva son un marcador sistémico no específico de inflamación, pero de gran sensibilidad y correlación diagnóstica con el examen clínico. La proteína C reactiva en niveles altos, a su vez, puede amplificar la respuesta inflamatoria por la activación del complemento, el daño de tejido y la inducción de

citoquinas inflamatorias en los monocitos. (9) Por lo tanto, se sugiere que esta proteína podría ser un predictor de complicaciones y de mal pronóstico evolutivo. En el caso de este estudio, cuatro de los cinco pacientes con proteína C reactiva positiva (80 %) mostraron alteraciones cuantitativas de alguna de las proteínas del complemento valorada (C3 y/o C4), avalando este fundamento teórico.

Otro de los parámetros inmunológicos humorales evaluado fueron las inmunoglobulinas, estas son moléculas glicoproteicas producidas por las células plasmáticas, que juegan un papel importante en la defensa del hospedero, al reconocer específicamente antígenos particulados, como bacterias y virus; tres de estas inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, la IgG, IgA e IgM, tienen los papeles fundamentales como efectores humorales específicos, generalmente son determinadas juntas, siendo de gran utilidad para evaluar el funcionamiento de la respuesta inmune humoral específica. (9, 10)

La IgG, principal anticuerpo de la respuesta secundaria, activadora del sistema del complemento por vía clásica en forma de inmunocomplejos circulantes y una importante opsonina que favorece la fagocitosis; dos de los mecanismos de gran importancia en la eliminación de bacterias encapsuladas, para lo cual se ha descrito gran susceptibilidad en estos pacientes. Este es un anticuerpo sérico, que se produce a nivel de los folículos de los ganglios linfáticos y en la pulpa blanca del bazo, siendo este último órgano anatómico afectado por la fisiopatología de la enfermedad.

Aun así, en el estudio pudo observarse un ligero incremento de los valores de IgG en los pacientes del grupo de edad hasta cinco años y mucho más indudable en el grupo de edad de 11 a 18 años, los autores de este trabajo consideran que siendo este un anticuerpo de memoria podía estar relacionado con infecciones previas del paciente, evidentes en aquellos con mayor edad que con más periodo evolutivo de su enfermedad, más historias infecciosas precedían el estudio presente.

Villaescusa, encontró en su investigación resultados similares, pero a través de un estudio de subclases, con un incremento significativo de los niveles de IgG1 e IgG2 en los enfermos en estado basal con antecedentes de diferentes complicaciones clínicas en el año previo al estudio, mostrando ambas inmunoglobulinas, al igual que la IgG4, una asociación significativa con las crisis vasooclusivas dolorosas, aumento que pudiera explicarse debido a la posible existencia de cierto grado de inflamación y/o infecciones subclínicas, lo que puede provocar trastornos en la regulación de la respuesta inmune y, entre otras alteraciones, una activación policlonal inespecífica. (5)

En otra investigación revisada se encontraron resultados similares al de este estudio, donde se

reportó elevación de los niveles de IgG en paciente con esta enfermedad, al compararse con el grupo control (pacientes con hemoglobina AA), fue igualmente asociado a procesos infecciosos recurrentes y a procesos de eliminación de células drepanocíticas rotas o deshidratadas por los propios cambios de la hemoglobina SS, a través de la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), función de este tipo de inmunoglobulina. (10)

En cuanto a los valores de IgA, no hubo modificaciones cuantitativas de interés, para esta clase de anticuerpo, los resultados no concordaron con los encontrados por Johnkennedy Nnodim, donde los pacientes estudiados con drepanocitemia tuvieron una media de IgA elevada por encima de la media del grupo control. (10) La IgA es el anticuerpo principal de la defensa de las mucosas, que aparece de forma monomérica a nivel de la sangre y de forma polimérica a nivel de las mucosas, células plasmáticas a nivel de la lámina propia del intestino la producen y un receptor (poli-Ig receptor), en las células epiteliales intestinales, permite el paso desde la submucosa hasta el lumen intestinal. Esta alternativa homeostática del sistema inmune permite mantener una producción de IgA de forma independiente de la realizada a nivel de los folículos de los ganglios linfáticos o de la pulpa blanca del bazo. (11, 12)

En el caso de la IgM, como se describió, la tendencia al incremento de los valores fue mucho más significativa en el grupo de edad hasta los cinco años y en el grupo de 11 a 18 años de edad. La IgM es el primer anticuerpo que se produce al contacto con un antígeno, es por eso que es reconocido como parte de la respuesta primaria. Para los pacientes del grupo de edad hasta los cinco años se explica por qué es la etapa de mayor frecuencia con enfermedades infecciosas (inmunidad activa natural), y de contacto con inmunobiológicos (vacunas) con la intención de lograr una inmunidad activa artificial. En los pacientes del tercer grupo de edad (de 10 a 18 años), coincide con la etapa de mayor tiempo de evolución de la enfermedad, una asplenia funcional y orgánica asociada, lleva a un deterioro de la respuesta inmune fagocítica a este nivel; microorganismo susceptibles de ser eliminado a través de este importante mecanismo de defensa, burla la barrera de la inmunidad innata y, entonces, se requiere la participación de la inmunidad específica, con la activación de linfocitos B que llevan a la producción de anticuerpos, siendo la IgM la primera en producirse. (11-13)

Es importante enfatizar que alteraciones cuantitativas en inmunoglobulinas, proteínas proinflamatorias C3, C4 y proteína C reactiva, relacionadas con la edad del paciente, orientan la actividad inmunológica, asociada a infecciones recurrentes y a la inflamación que caracteriza la drepanocitosis y son de utilidad para el diagnóstico y pronóstico del paciente infante con drepanocitemia.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:

1. Guerra Batista VS, Pérez Breff G, Pérez Delgado MC, Pérez Sánchez S, Frías Fernández MM. Resultados del programa de detección precoz de la anemia por hemátis falciformes en Mayarí durante 2002-2012. CCM [revista en internet]. 2015, Dic [citado 6 de marzo 2018]; 19(4): 605-614. Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/1848>.
2. Campo Díaz MC, Fortún Prieto A, Fortún Campo A, Hernández González JL. Fisiopatología de la vasooclusión en la drepanocitosis. Rev Ciencias Médicas [revista en internet]. 2009 [citado 6 de marzo 2018]; 13(1): 80-89. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/468>.
3. Zatarain Guerrero JB, González Flores EF, Takao Keneko Wada FJ. Síndrome torácico agudo y crisis vasooclusiva. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int [revista en internet]. 2014 [citado 6 de marzo 2018]; 28(2): 129-133. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2014/ti142k.pdf>.
4. Toirac Lamarque AS, Pascual López V, Blanco Román G, Daudinot Coss C, Rodríguez Tabares A. Enfermedades crónicas no transmisibles. Caracterización comparativa para gestantes portadoras y su descendencia. MEDISAN [revista en internet]. 2013, Dic [citado 6 de marzo 2018]; 17(12): 9094-9109. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol17_12_13/san101712.htm.
5. Villaescusa Blanco R. Estudio de la respuesta inmune humoral en pacientes con anemia drepanocítica. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública Instituto de Hematología e Inmunología; 2003. Disponible en: <http://files.sld.cu/digitalizacion-bmn/files/2017/12/T2003.423-05.pdf>.
6. Svarch E. Fisiopatología de la drepanocitosis. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [revista en internet]. 2009 [citado 6 de marzo 2018]; 25(1). Disponible en: <http://enfermerapediatrica.com/wp-content/uploads/2013/03/hih03109.pdf>.
7. Svarch E, Marcheco-Teruel B, Machín-García S, Menéndez-Veitia A, Nordet-Carrera I, Arencibia-Núñez A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños: Study in children. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en internet]. 2011, Mar [citado 6 de marzo 2017]; 27(1). Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=70494&id_seccion=661&id_ejemplar=7040&id_revista=66.
8. Van der Poll Ton, Van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. Nature Reviews | Immunology [revista en internet]. 2017 [citado 6 de marzo 2017]; 17(7): 407-420 Disponible en: <https://www.nature.com/nri/journal/v17/n7/abs/nri.2017.36.html>.
9. Aguirre GA, Falla A, Sánchez W. Correlación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, neutrofilia y leucocitosis) en las diferentes fases de la apendicitis aguda. Rev Colomb Cir. [revista en internet]. 2014 [citado 6 de marzo 2017]; 29(2): 110-115. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/355/355534003005.pdf>.
10. Nnodim J, Etim II, Arunsi OM, Chidi EF, Obi E, Nwakanma A, et.al. Immunoglobulin Expressions in Patients with Homozygous Sickle Cell Disease. Jkimsu [revista en internet]. 2015 [citado 6 de marzo 2017]; 4(4). Disponible en: <http://www.jkimsu.com/jkimsu-ol4no4/JKIMSU,%20Vol.%204,%20No.%204,%20Oct-Dec%202015%20Page%20104-109.pdf>.
11. Edward U, Nnodim JK, Akabogu UI, Nsonwu M, Obioma Elemba JE, Eberendu I. Immunoglobulin expressions in glaucoma patients attending general hospital owerri. Res J Medicine & Med Sci [revista en internet]. 2015 [citado 6 de marzo 2017]; 10(1): 33-35. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/283873089>.
12. Pérez O e Vega I. La Inmunología en el humano sano. Cap VII. La Habana: ECIMED; 2017. P. 48-52.
13. Wilfried B, Fiusa L, Marx M, Pereira M, da Costa G, Nilkenes L, et al. Role of innate immunity-triggered pathways in the pathogenesis of Sickle Cell Disease: a meta-analysis of gene expression studies. Scientific Reports [revista en internet]. 2015 [citado 6 de marzo 2017]; 5: 17822. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep17822-auth-1>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.