

Citometría de flujo, tecnología de alto impacto clínico e investigativo: avances del último decenio y perspectivas

Flow cytometry, a technology of high clinical and research impact:
advances of the last decade and perspectives

Yenisey Triana Marrero^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3391-0767>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: yeniseyt@infomed.sld.cu

RESUMEN

En la última década, el Instituto de Hematología e Inmunología ha consolidado la citometría de flujo como una herramienta indispensable para el estudio de las neoplasias hematológicas, trascendiendo su uso tradicional en el diagnóstico de citopenias inmunes. Este artículo presenta los avances de su aplicación en el último decenio, destacando cómo la implementación de paneles multiparamétricos ha permitido una caracterización más precisa de enfermedades complejas como las leucemias agudas. Se analiza su aplicación en la identificación de clones aberrantes en el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos crónicos, y en menor medida, se aborda su aplicación en otras hemopatías no malignas, enfermedades inmunológicas y medicina regenerativa. Además, plantea las proyecciones futuras, enfocadas en la adopción de tecnologías como la espectrometría de masas y la integración de datos genómicos para el estudio del microambiente tumoral y de la enfermedad mínima

residual, lo que posicionaría a la institución en la vanguardia de la hematología en la región.

Palabras clave: citometría de flujo; avances; neoplasias hematológicas; perspectivas

ABSTRACT

In the last decade, the Institute of Hematology and Immunology has established flow cytometry as an indispensable tool for studying hematological neoplasms, extending beyond its traditional use in the diagnosis of immune cytopenias. This article presents advances in its application over the last ten years, highlighting how implementing multiparametric panels has enabled more precise characterization of complex pathologies such as acute leukemias. Its application in identifying aberrant clones in the diagnosis of chronic lymphoproliferative syndromes is analyzed, and to a lesser extent, its application in other non-malignant hematological disorders, immunological diseases, and regenerative medicine is addressed. In addition, it outlines future projections, focusing on the adoption of technologies such as mass spectrometry and the integration of genomic data for studying the tumor microenvironment and minimal residual disease, positioning the institute at the forefront of hematology in the region.

Keywords: flow cytometry; advances; hematological neoplasms; perspectives

Recibido: 28/02/2026

Aceptado: 14/03/2026

Introducción

En Cuba, el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) es el centro de referencia nacional para la atención, la docencia y la investigación en estas especialidades. Por ello, la producción científica de sus investigadores ofrece una visión precisa de los avances y la aplicación de nuevas tecnologías, como la citometría de flujo (CMF) para el estudio de las neoplasias hematológicas y otras enfermedades inmunológicas.

La CMF se ha consolidado en el último decenio como una herramienta indispensable para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de las enfermedades hematológicas e inmunológicas. En el IHI, la implementación de nuevas tecnologías y paneles multiparamétricos ha permitido una caracterización celular más precisa, la estandarización de protocolos y una mayor precisión diagnóstica, contribuyendo al perfeccionamiento de la estratificación del riesgo y de la medicina personalizada, en alineación con las recomendaciones internacionales. ^(1, 2)

Se trata de una técnica automatizada, avanzada, objetiva y altamente sensible que permite el análisis multiparamétrico y la cuantificación simultánea de partículas en suspensión, a medida que fluyen de forma individual a través de uno o más haces de luz. ^(1,3) En las últimas dos décadas, ha pasado de ser una herramienta de investigación a un pilar fundamental en los laboratorios clínicos de hematología e inmunología. ⁽¹⁾

Por todo ello, en el marco del 60 aniversario del IHI, se ha decidido exponer los avances en las aplicaciones de la CMF en hematología e inmunología, con especial énfasis en el estudio de las neoplasias hematológicas, así como esbozar las perspectivas del desarrollo de la técnica en el contexto cubano.

Desarrollo

Aplicaciones de la CMF en neoplasias hematológicas

- Diagnóstico y clasificación de leucemias agudas

La principal aplicación de la CMF en el IHI ha sido el diagnóstico y la clasificación de las leucemias agudas (LA). La técnica permite identificar el linaje blástico (mieloide,

linfoide B, linfoide T o mixto) mediante paneles de anticuerpos monoclonales (AcM) que reconocen antígenos de diferenciación específicos, lo cual constituye información esencial para establecer el pronóstico y seleccionar el esquema terapéutico más adecuado. ⁽¹⁾

Una revisión publicada en 2015 sentó las bases metodológicas para el inmunofenotipaje de las LA mediante CMF en el IHI. ⁽²⁾ En el trabajo se detallan aspectos cruciales, como el tipo y manejo de las muestras [médula ósea (MO) y sangre periférica (SP)], el uso de anticoagulantes, la selección de AcM y la necesidad de calibración y compensación para garantizar la precisión del análisis. Los autores destacan que la CMF no solo permite clasificar las LA en subtipos inmunológicos, sino que también resulta esencial para identificar fenotipos aberrantes. Esta capacidad es la base del diagnóstico de la enfermedad mínima residual (EMR), un avance esencial que permite estratificar a los pacientes en grupos de riesgo y personalizar el tratamiento antileucémico. ⁽²⁾

- Estudio de síndromes linfoproliferativos crónicos

En los síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC), la CMF ha permitido caracterizar con precisión el origen clonal de la proliferación (células B, T o NK) y establecer el diagnóstico diferencial entre entidades con presentación clínica similar. Los paneles diseñados en el IHI incluyen marcadores de linaje, de maduración y de restricción de cadenas ligeras, lo que facilita la distinción entre procesos reactivos y neoplásicos. ⁽¹⁾

En 2020, investigadores del IHI publicaron una revisión actualizada sobre las aplicaciones de la CMF en los SLPC. ⁽⁴⁾ Los autores subrayan cómo la CMF se ha convertido en un método diagnóstico indispensable para este grupo heterogéneo de enfermedades, en el que resulta primordial determinar la clonalidad de las poblaciones linfoides, especialmente las de estirpe B, mediante el estudio de la restricción de las cadenas ligeras *kappa* y *lambda*. La técnica permite, además, distinguir entre SLPC

"maduros" e inmaduros, reconocer subgrupos pronósticos y caracterizar entidades clínico-patológicas definidas, aportando datos valiosos que se integran con los parámetros clínicos y morfológicos para un diagnóstico de certeza,^(1,4) evidenciándose la consolidación de la CMF como herramienta de primera línea para el estudio de las neoplasias linfoides de células maduras en el contexto cubano.

Dentro de los SLPC, en 2021 se publicaron artículos originales escritos por expertos del IHI ⁽⁵⁾ sobre entidades como la leucemia linfóide crónica, en las que la CMF permitió la caracterización inmunofenotípica y la detección de la expresión de marcadores pronósticos, lo cual constituye un pilar fundamental en el diagnóstico de esta entidad. En relación con la temática, además, se realizaron publicaciones en 2025 y 2026 por este equipo de trabajo ^(6, 7) que demuestran la aplicación continua y especializada de la CMF en la caracterización de linfomas cutáneos de células T, y que detallan el análisis de un caso de micosis fungoide, el linfoma cutáneo de células T más frecuente. Con este trabajo se caracterizó el inmunofenotipo de las células malignas en SP, lo cual contribuye a comprender los aspectos clínicos, el pronóstico y la evolución de la enfermedad. En 2026 se presentó el estudio por CMF de un paciente con leucemia de células peludas, un SLPC-B poco frecuente.⁽⁷⁾ El equipo del IHI analizó una muestra de MO utilizando un citómetro GALLIOS de Beckman Coulter y el software Kaluza, lo que demuestra el uso de tecnología actualizada para el diagnóstico diferencial de esta entidad.

Además, en la institución se realiza la caracterización por CMF de los linfomas leucemizados, que constituye uno de los pilares sobre los que se apoyan el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad.

- Síndromes mielodisplásicos

El diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos, a menudo complejo, se ha beneficiado de la CMF. Su aplicación, siguiendo el sistema de puntuación de Ogata ⁽⁸⁾ y

sus refinamientos posteriores, ha permitido una mejor identificación de las anomalías en la mielopoyesis, aumentando la sensibilidad diagnóstica en casos dudosos con citopenias de origen inexplicado. ⁽⁹⁾ En el IHI, la integración de la CMF con la citogenética y la biología molecular ha mejorado la precisión diagnóstica en estos pacientes.

- Detección de enfermedad mínima residual (EMR)

La utilidad principal de la CMF radica en la capacidad de detectar poblaciones celulares anormales o fenotípicamente aberrantes con una sensibilidad muy superior a las técnicas morfológicas convencionales, ya que puede identificar una célula tumoral entre 10 000 y 100 000 células normales (10^{-4} a 10^{-5}). ⁽¹⁰⁾ Esto permite a los médicos determinar si persisten restos de la enfermedad después de la quimioterapia de inducción o de consolidación, información crucial para clasificar el riesgo del paciente, ajustar el tratamiento de forma personalizada y predecir el riesgo de recaída en las neoplasias hematológicas. ⁽²⁾ En el IHI se ha establecido especialmente en entidades como las LA. Se trabaja en los protocolos para su detección en el mieloma múltiple y los SLPC.

- Mieloma múltiple

La CMF ha permitido diferenciar con alta precisión las células plasmáticas normales de las neoplásicas mediante la identificación de inmunofenotipos aberrantes, ⁽¹¹⁾ aunque se continúa trabajando en la optimización de los paneles de AcM.

Expansión diagnóstica a otras hemopatías

- Anemia hemolítica autoinmune (AHAI)

Otra de las aplicaciones de la CMF es el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) con prueba de Coombs directa (PAD) negativa; un desafío diagnóstico

abordado en un estudio original publicado en 2025. ⁽¹²⁾ La PAD, técnica clásica para el diagnóstico de AHAI, puede resultar negativa en un porcentaje de pacientes, lo que retrasa el tratamiento. Los investigadores del IHI aplicaron una técnica de CMF para detectar autoanticuerpos (isotipos IgG, IgM e IgA) en la superficie de los eritrocitos de 72 pacientes con sospecha clínica de AHAI, obteniendo resultados relevantes. Este trabajo evidencia que la CMF es una herramienta que proporciona certeza diagnóstica en casos de AHAI caliente con PAD negativa, una situación que usualmente representa un desafío para el diagnóstico clásico. Este estudio no solo amplía el espectro de aplicación de la CMF más allá de las hemopatías malignas, sino que también demuestra la capacidad del IHI para innovar y adaptar tecnologías a problemas clínicos concretos.

Aplicaciones en enfermedades inmunológicas

- Inmunodeficiencias primarias (IDP)

La CMF es la técnica de primera línea para el cribado y el diagnóstico de las IDP. En el último decenio, el Instituto ha ampliado su capacidad diagnóstica al incluir la evaluación no solo de poblaciones linfocitarias principales (linfocitos T, B y NK), sino también de subpoblaciones más específicas como linfocitos T reguladores (Tregs), linfocitos T de memoria y subpoblaciones de linfocitos B de memoria, esenciales para el diagnóstico de la inmunodeficiencia variable común (IDVC) y el síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA), mediante la subpoblación de linfocitos doble negativos CD3+CD4-CD8- TCRαβ+. ⁽¹³⁾

- Enfermedades autoinmunes

La CMF ha contribuido al estudio de las citopenias inmunes, lo que ha permitido profundizar en la caracterización de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Por ejemplo, la detección de poblaciones específicas de linfocitos B autorreactivos o el

estudio de la expresión de marcadores de activación en linfocitos T han proporcionado biomarcadores de utilidad clínica en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y las AHAI. ⁽¹⁴⁾

Aplicaciones en medicina regenerativa y terapia celular

La medicina regenerativa en el IHI se ha apoyado firmemente en la CMF, especialmente en el ámbito del trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el último decenio, la CMF ha sido indispensable para la obtención y procesamiento de células madre hematopoyéticas. Se utiliza para la cuantificación precisa de células CD34+ en la sangre periférica movilizada y en productos de aféresis. Este recuento es crítico para determinar el momento óptimo de la colecta y garantizar que la dosis de células sea adecuada para el trasplante, tanto en el contexto autólogo como en el alogénico. ⁽¹³⁾ Además se utiliza en el control de calidad del producto final a través de la evaluación de la viabilidad celular, asegurando la calidad y seguridad de la terapia. Luego del trasplante, permite evaluar la reconstitución inmune del paciente, cuantificar la recuperación de las diferentes subpoblaciones linfocitarias y monitorizar posibles complicaciones, como la enfermedad injerto contra huésped. ^(14, 15)

Perspectivas

Las proyecciones futuras están alineadas con las tendencias internacionales, pero adaptadas al contexto cubano.

- ✓ *Implementación de protocolos estandarizados para la detección de EMR, similares a los de consorcios internacionales como EuroFlow.* Esto implica armonizar los paneles de anticuerpos, los procedimientos y el análisis de datos para garantizar la reproducibilidad y la comparabilidad de los resultados. La tendencia global hacia la "citometría de flujo de nueva generación" (NGF) busca alcanzar sensibilidades de

hasta 2×10^{-6} ,⁽¹⁶⁾ un objetivo hacia el cual el IHI podría contribuir con el desarrollo de capacidades propias.

- ✓ *Creación de un banco de células progenitoras del cordón umbilical para uso terapéutico*⁽¹⁴⁾: la CMF será crucial para la caracterización de las unidades almacenadas, garantizando que cumplan con los estándares de calidad requeridos para su utilización clínica.
- ✓ *Citometría de flujo espectral* que analiza el espectro completo de emisión de cada fluorocromo. Esto permite una mayor multiplexación (más de 40 parámetros por célula) y la resolución de problemas de solapamiento espectral, lo que abre la puerta a un descubrimiento de biomarcadores más profundo y a la posibilidad de realizar paneles "ómicos" a nivel de una sola célula.⁽¹⁷⁾ El IHI podría explorar el desarrollo de paneles más complejos en su equipamiento actual, optimizando el uso de los fluorocromos disponibles.
- ✓ *Inteligencia artificial (IA) y análisis automatizado*: estudios recientes demuestran que los algoritmos de IA pueden diferenciar con alta precisión entre poblaciones normales y neoplásicas, lo que reduce drásticamente el tiempo de análisis manual.⁽¹⁸⁾ El IHI podría explorar colaboraciones con instituciones de ciencias de la computación en Cuba para desarrollar herramientas de análisis semi-automatizadas adaptadas a sus paneles y a la casuística nacional.
- ✓ *Aplicaciones en inmunoterapia*: con el advenimiento de las terapias con células CAR-T y otros AcM en el escenario internacional, la CMF adquiere una nueva función en el monitoreo de la expansión y persistencia de las células modificadas, así como en la detección de pérdida antigénica.⁽¹⁹⁾ El IHI podría desarrollar ensayos para cuantificar y caracterizar las poblaciones celulares terapéuticas.

En el último decenio, el IHI ha demostrado una línea de trabajo sostenida y en evolución en el campo de la CMF, como tecnología transversal de alto impacto clínico

e investigativo, cuyo desarrollo se desarrolla en un contexto de limitaciones económicas que afectan al sistema de salud cubano en las últimas décadas. A pesar de ello, la institución ha logrado mantener y actualizar sus capacidades tecnológicas, formar recursos humanos competentes y realizar investigaciones de alta calidad, las cuales han contribuido a proyectos de investigación institucionales y sectoriales. Este logro se debe a la visión estratégica de sus líderes, la dedicación de su personal y la colaboración con otras instituciones. La innovación tecnológica y la colaboración multidisciplinaria, auguran un papel aún más relevante de la CMF en la hematología e inmunología cubanas, consolidándola como una tecnología clave para la medicina de precisión en Cuba.

Referencias bibliográficas

1. Macías Abraham C. 50 años dedicados al desarrollo de la Inmunología. Rev Cubana HematolInmunolHemoter. 2017 [citado 28/02/26]; 33(1):1-8. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/577>
2. 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 HematolInmunolHemoter. 2015 [citado 28/02/26]; 31(3):242-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000300003
3. Villegas Valverde CA, Torres López G, Morejón Morales A, Arango Prado MC. Diseño de un panel de citometría de flujo para muestras de sangre, ascitis y tejido ovárico. Rev Cubana HematolInmunolHemoter. 2019[citado 28/02/26]; 35(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000400008&lng=en
4. Triana Marrero Y, Marsán Suárez V. Aplicaciones de la citometría de flujo en el estudio de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Rev Cubana

HematolInmunolHemoter. 2020 [citado 28/02/26]; 36(1). Disponible en:

<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1137>

5. Marrero YT, Suárez VM, Pérez YD, Domínguez GD, Hernández IC, Ramos EH, et al.

Immunophenotypic Characterization by Flow Cytometry of Chronic Lymphoid

Leukemia. J Cancer Immunol. 2021[citado 28/02/26]; 3(4):196-205. Disponible en

<https://www.scientificarchives.com/journal/journal-of-cancer-immunology>

6. Triana Marrero Y, Casado Hernández I, Marsán Suárez V, Duarte Pérez Y, Hernández

Ramos E, Olivera Morán O, et al. Inmunofenotipo por citometría de flujo de un

paciente con micosis fungoide. Rev Cubana HematolInmunolHemoter.

2025[citado 28/02/26]; 41:e1853. Disponible en:

<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1853>

7. Triana Marrero Y, Marsán Suárez V, Santana García, Fernández Águila JD, Cabrera

Hernández D, Duarte Pérez Y, et al. Inmunofenotipo por citometría de flujo de un

paciente con leucemia de células peludas. Acta Médica. 2026[citado 28/02/26];

27:e957. Disponible en:

<https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/957>

8. Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, Picone C, Yokose N, Matsuda A, et al. .

Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a

prospective validation study. Haematologica 2009; 94(7):1066-74.doi:

<https://doi.org/10.3324/haematol.2009.008532>

9. Della Porta MG, Picone C. Diagnostic utility of flow cytometry in myelodysplastic

syndromes. Mediterr J Hematol Infect Dis 2017, 9(1):e2017017.doi:

<https://doi.org/10.4084/MJHID.2017.017>

10. Wood BL. Principles of minimal residual disease detection for hematopoietic

neoplasms by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2016 ;90(1):47-53. doi:

<https://doi.org/10.1002/cyto.b.21239>.

11. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12(5):286-95. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.239>
12. Romero Díaz Y, Forrellat Barrios M, Morán Fernández A. Citometría de flujo en pacientes con anemia hemolítica autoinmune caliente con prueba de Coombs negativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2025[citado 28/02/26]; 41. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/2219>
13. Casado Hernández I, Marsán Suárez V, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C. Utilidad diagnóstica de la evaluación de linfocitos T CD4- CD8- tcr $\alpha\beta$ + en el síndrome linfoproliferativo autoinmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2017[citado 28/02/26]; 33(2). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/536>
14. Alfonso Valdés ME, Bencomo Hernández A. Medicina transfusional e inmunohematología: aportes en cinco décadas de trabajo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2017[citado 28/02/26]; 33(1):1-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75041>
15. Alfonso Valdés ME, Bencomo Hernández A, Macías Abraham C, Ballester Santovenia JM. Contribuciones del Instituto de Hematología e Inmunología al desarrollo de la medicina transfusional en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2018[citado 28/02/26]; 33(Supl1):S15-22. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=SO864-0289201100011&lang=pt
16. Zanwar S, Rajkumar SV. Measurable residual disease assessment in multiple myeloma. *Leukemia*. 2026; 40(1):25-8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02830-0>

17. Cerba Research. The more, the better: the rise of high-parameter flow cytometry assays. Flow Matters blog. 2026 [citado 28/02/26]. Disponible en:
<https://www.cerbaresearch.com/insights/blog/flow-matters/>
18. Seheult JN, Otteson GE, Timm MM, Weybright MJ, Shi M, Olteanu H, Artificial intelligenc et al. e accelerates the interpretation of measurable residual B lymphoblastic leukemia by flow cytometry. Blood Adv. 2026; 10(1):58-9. doi:
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016126>
19. Barna G, Dudás J. Editorial: Cytometry in oncology. Pathol Oncol Res. 2026; 32:1612324. doi: <https://doi.org/10.3389/pore.2026.1612324>

Conflictos de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.