

A 20 AÑOS DE LA PRIMERA MÁQUINA DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE IMÁGENES CUBANA: UN PROYECTO DE INGENIERÍA FÍSICA Y BIOFÍSICA

C. CABAL

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba; carlos.cabal@cigb.edu.cu

Se describen los antecedentes, los resultados y los impactos científicos, tecnológicos y sociales del proyecto cubano de construcción de equipos de imágenes de Resonancia Magnética. Se afirma que las Universidades son las instituciones científicas y académicas con las mejores condiciones para empeños multidisciplinarios. Se concluye que para los países subdesarrollados, es vital encontrar vías y alternativas concretas para que se establezcan nexos, eficaces y perdurables, entre las diversas ramas de la Física y el quehacer científico y tecnológico de nuestros tiempos de acuerdo a las prioridades del país.

The premises, results and scientific, technological and social impacts of the Cuban whole-body Magnetic Resonance Machine project, are discussed. It is concluded that the Universities are excellent scenarios to develop such high-impact, multidisciplinary projects. In developing countries it is essential to find ways and alternatives to establish tight, strong and durable links between physics and technology, resulting in economic outputs according to each country's priorities.

Palabras Clave. Ingeniería Física, Biofísica, Resonancia Magnética.

ANTECEDENTES

En diciembre de 1987 comenzó un proyecto de Ingeniería Física y Biofísica en la Facultad de Física-Matemática de la Universidad de Oriente (UO). Éste respondía a una solicitud del Presidente de los Consejos de Estado y de Ministros Comandante en Jefe Dr. Fidel Castro Ruz, quien preocupado por la introducción de tecnologías de avanzadas para la salud, meses antes se había interesado en la posibilidad de construir en Cuba equipos de Resonancia Magnética de Imágenes (RMI) para el diagnóstico médico. Muchas de las firmas productoras de estos equipos se veían imposibilitadas de suministrar esa tecnología a Cuba por el Bloqueo del gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica. Días antes de iniciar el proyecto éste me parecía inviable por su complejidad y por ejecutarse en un país del tercer Mundo. Fue la convicción y la confianza de Fidel, y el compromiso con él y con la ciencia cubana, un factor de éxito innegable. Las convicciones, el sentido común y práctico, la imaginación, unidas al conocimiento de la física de la Resonancia Magnética (RM) fueron pilares valiosos [1,2].

El proyecto tenía como antecedentes el grupo de RM de la Facultad de Física-Matemática de la UO surgido en el año 1975, después de un fructífero curso de postgrado impartido por el Prof. Dr. P.M. Borodin de la Facultad de Física de la Universidad de Leningrado (UL). En aquel año 1975 se definieron dos líneas de trabajo en RMN: La primera, el estudio de la madurez de la caña de azúcar con RM buscando un procedimiento generalizable a la industria cubana.

Se logró por el Ing. Físico Arturo Guzmán Carmentate, de la primera graduación (1970) de la UO, registrar la señal de RM de la caña de azúcar en el campo magnético de la Tierra ($5.10^{-5}T$) midiéndose los tiempos de relajación magnética en función de la madurez de la caña.

La segunda línea que se identificó fue la investigación de complejos paramagnéticos de Ni (II) y Co (II) en soluciones, tema vinculado a mediano plazo con la industria del Níquel, en la que Cuba ocupa un lugar destacado. Así desde el origen, la RM estuvo direccionada a la solución de problemas prácticos del país. En esta segunda línea se defiende la Tesis de doctorado de C. Cabal "Mecanismos de Relajación Magnética en soluciones acuosas paramagnéticas de Ni (II) y Co (II)" bajo la tutoría del Dr V.I. Chizhik, en la Facultad de Física de la UL el 18 de septiembre de 1980 (el mismo día que voló el 1er cosmonauta cubano). Los trabajos desarrollados en el marco de esta tesis recibieron el 2do y 1er Lugar del Concurso de Jóvenes Científicos de toda la UL en los años 79 y 80, respectivamente.

Entre los años 1980 y 1987 se consolida el laboratorio de RM de la UO con instalaciones experimentales diseñadas y construidas en la Facultad, se intensifica la formación de los especialistas (con el apoyo de la URSS) y se realizan investigaciones de la micro estructura y los procesos de relajación magnética de las soluciones paramagnéticas de iones de metales de transición y de Lantánidos como el Ce (III), Sm (III), Pr (III),

Tb (III), Eu (III)[3-5]. A la investigación de los Lantánidos con RM se incorpora también el físico Arturo Guzmán. Sin embargo, su muerte en un accidente automovilístico impide que culmine su tesis de doctorado y que pueda disfrutar del proyecto que se avecinaba. Este laboratorio a pesar de sus escasos recursos acometió investigaciones en la cinética del fraguado del cemento[6] y la lixiviación de el Co (III) en medio carbonato amoniacal de la planta Rene Ramos de Nicaro[7] y se destacó en el contexto de la UO mereciendo varios los Premios anuales Al Merito Científico Técnico.

Durante la década de 1970, se habían realizado en Cuba dos proyectos de alto impacto tecnológico: la fabricación de las minicomputadoras cubanas de la serie CID y equipos médicos cubanos, entre otros, de neurofisiología y cardiología instalados en múltiples instituciones. Ellos dejaron la “atmósfera del ejemplo”, mostraron la real posibilidad de acometer empresas de complejas tecnologías. La concepción y realización parcial del Polo científico del Oeste de La Habana también fue una premisa sin la cual un proyecto como el nuestro no hubiese sido viable. Acercarse a ese rasero de realizaciones y de formas de pensar y actuar en la ciencia, siempre fue un reto para el proyecto de la UO.

EL PROYECTO

Cuando surge el proyecto de la Facultad Fisica-Matemática de la UO, se produce un cambio en el trabajo: la RMN se orienta hacia la biomedicina, y más que todo, se profundiza en las concepciones de la creación científica; su razón de ser y el ritmo de las investigaciones, el papel de la ciencia y de cómo y hasta donde debía llevarse un resultado científico. La esencia del proyecto iba más allá de la física experimental, era un programa físico tecnológico. Por ello en su grupo inicial de 12 profesionales y técnicos (la mayoría jóvenes y estudiantes) si bien predominaban los físicos, también había un número significativo de ingenieros electrónicos y se contaba con la colaboración de dos ingenieros mecánicos de otras instituciones. Aprendimos en la práctica que el carácter multidisciplinario y la cooperación institucional son factores que acrecientan la probabilidades de éxito de un proyecto con proyección económica y social. No existen instituciones científicas y académicas con mejores condiciones que las Universidades para empeños multidisciplinarios. Sin embargo, sus estructuras clásicas son muchas veces impedimentas para ello. Los estudiantes universitarios demostraron que pueden ser participantes activos y fecundos de proyectos de elevada complejidad y alto compromiso.

Desde el inicio el proyecto se concibió por etapas. Nos parecía de muy alto riesgo acometer el objetivo final de una vez. Había que probar, para nosotros y el contexto, nuestras capacidades. La primera etapa tuvo como propósito: a) Diseñar, construir y caracterizar los parámetros de un relaxómetro universal de RM para la medición de manera computarizada de los tiempos de relajación spin retículo (T1) y spin spin (T2) con las diferentes secuencias de pulsos de radiofrecuencia existentes en aquel entonces. (ver Figura 1). b) Identificar

problemas biomédicos de impacto que pudieran abordarse con RM. c) Estudiar las vías concretas para calcular, diseñar y construir un equipo de RMI para estudios de cuerpo completo en humanos. En esencia estas tres tareas de la primera etapa fueron cumplidas a los 7 meses en julio del 1988.



Figura 1. Vista general del relaxómetro de Resonancia Magnética cubano Giromag.

Varios de los problemas científicos y de salud identificados en aquel entonces (por ejemplo la determinación de la cinética de la polimerización de la hemoglobina S en pacientes drepanocíticos y el grado de malignidad de los tumores) constituyen líneas de trabajo de instituciones científicas del país.

La segunda etapa consistió en el cálculo, el diseño, la construcción, la puesta en marcha y caracterización de todos y cada uno de los sistemas que constituyen un equipo de RM de imágenes:

Sistema magnético que incluía el electroimán, su alimentación, el enfriamiento, las bobinas activas y dispositivos pasivos de corrección de la homogeneidad del campo magnético. Era imprescindible desarrollar los equipos y procedimientos para caracterizar la intensidad, la estabilidad y homogeneidad del campo magnético de algunas partes por millón en un volumen de esfera de 40 cm de diámetro. Hubo que enfrentar cálculos electromagnéticos complejos de sistemas reales con circuitos de corrientes de 5 Km de longitud con alambres de 75 mm² de sección, de toneladas de peso y con disipación de calor de varios KW. (ver Figura2).

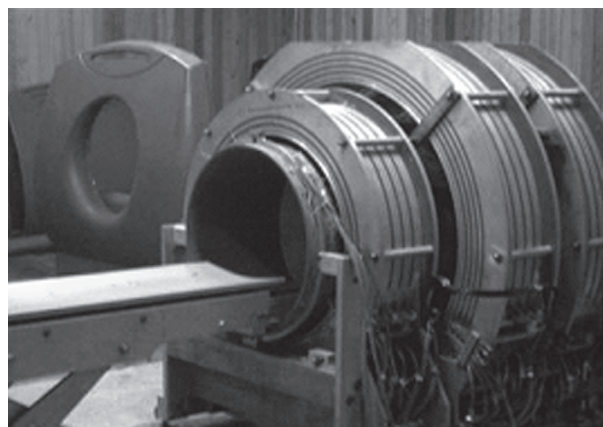


Figura 2. Electroimán diseñado, construido y caracterizado como parte de los equipos cubanos Giromag.

Sistema de Gradientes de campos magnéticos con amplificadores de pulsos de corrientes del orden de varias decenas de amperes y tiempos de crecimiento de unas decimas de milisegundos y duración de varios milisegundos sobre las bobinas correspondientes con inductancias de centenares de micro henrios para garantizar la codificación espacial lineal en los tres ejes ortogonales en la región de interés.

Sistema de generación, modulación y amplificación de los pulsos de radiofrecuencia de potencias del orden de los KW y duraciones de los milisegundos, así como las bobinas para producir la excitación para cada una de las partes del cuerpo humano a las frecuencias necesarias.

Sistema de recepción y detección de la señal de radiofrecuencia con la bobina donde se inducen fem de a penas algunas decenas de micro voltios un rango relativamente amplio de frecuencias con un elevado nivel de ruido.

Sistema de digitalización de la señales detectadas, la transformada rápida de Fourier bidimensional, la formación de los perfiles y las imágenes de RM. Todo ello en base a la tecnología de computo existente y disponible en aquellos momentos: computadoras personales (PC) 8086. El desarrollo del software (alto y bajo nivel), los problemas de control y comunicación de las PCs entre sí y con el resto de los sistemas, el manejo de los recursos informáticos para atender el control, realizar los cálculos, formar la imagen fueron si dudas también tareas de mucha complejidad.

Sistema de control y sincronismo de todos los eventos que garantizaban la programación de las secuencias de pulsos necesarias para obtener la información codificada, espacial y temporalmente, en el objeto bajo estudio y la estabilidad de fase entre sí de cada uno de los otros bloques mencionados.

Sistema de presentación, procesamiento y evaluación de las imágenes de RM con un software totalmente creado en el proyecto.

Solo con una profunda comprensión física e ingenieril podían realizarse los cálculos electromagnéticos (problema directo e inverso del electromagnetismo), los mecánicos, electrónicos, termodinámicos, llevarlos a un diseño viable con la tecnología disponible en el país.

Para comprobar sus parámetros, para la determinación de las funciones de transferencia de los distintos bloques y del sistema en su conjunto, para que se cumplieran las regulaciones y normativas internacionales hubo también que calcular, diseñar, construir equipos y procedimientos de mediciones. Se construyó y calibró un magnetómetro de RM, varios phantom, dispositivos electrónicos para la medición de los pulsos de gradientes de campos magnéticos, de RF, etc. que permitieran ir evaluando los parámetros de los bloques construidos por parte y garantizar la calidad de toda la máquina de RM. (Ver figuras 3 y 4).

En agosto de 1991, a tres años y un mes desde el comienzo de la 2da etapa, se obtenían imágenes del sistema nervioso central y las extremidades del cuerpo humano con un equipo de RM totalmente cubano.

El proyecto contó con la valiosa cooperación de múltiples instituciones, entre ellas: el ICID, CNIC, Retomed, el CAI "Los Reinaldos" y la Fundación escultórica "El Caguayo". El Prof. Eugenio Selman Housein Abdo, destacado cirujano cubano, fue un impulsor, crítico y consejero valioso del proyecto. El Dr. H. C. Panepucchi; quién nos visitó ya avanzado el proyecto; fue de una ayuda inestimable y puso su laboratorio del Instituto de Física de la Universidad de Sao Pablo, Brasil a nuestra disposición para completar la formación de algunos de nuestros especialistas.



Figura 3. Vista general de los bloques electrónicos diseñados y construidos para los equipos de Imágenes de Resonancia Magnética cubanos Girolmag

SOBRE EL RESULTADO Y SU IMPACTO

Desde el inicio mismo, cuando se concibió el proyecto, se pensó en que de tener éxito, éste sería la génesis de un centro de investigaciones de física aplicada, física técnica y biofísica dentro de la UO. El propósito de una física técnica y biofísica estuvo latente desde el surgimiento mismo de la física en el oriente del país y fue enarbolado durante décadas por el Dr. Roberto Soto del Rey, fundador de la Física en la UO en 1947 [8].

En Octubre de 1991, unos meses después que la máquina RMI estuviera funcionando se tomaron dos decisiones muy trascendentes: 1) Trasladar, montar y poner en servicio el equipo construido para el Hospital General J. Bruno Zayas de Santiago de Cuba. 2) Edificar el Centro de Biofísica Médica (CBM) de la UO, terminado en un año exacto e inaugurado el 10 de febrero de 1993 por Fidel Castro Ruz. Aquel día él, en un ejemplar de su libro "La Historia me absolverá" escribió: "Para el Centro de Biofísica Médica, de Santiago de Cuba, orgullo no solo de la Ciudad Héroe sino de toda la patria. Felicidades y a forjar nuevos sueños, hermosas realidades de mañana".

No obstante, la carga elogiosa de estas palabras, su fundamental contenido fue de compromiso para el colectivo ya que en aquel momento formuló de manera concreta una idea que constituye un reto para la ciencia y las tecnologías cubanas

“La ciencia y las producciones de la ciencia deben ocupar, algún día, el primer lugar de la economía nacional. Tenemos que desarrollar las producciones de la inteligencia. Ese es nuestro lugar en el mundo, no habrá otro. En eso podemos discutir con los Japoneses, con los alemanes.”

Este proyecto ha sido catalogado por varios destacados científicos como uno de los proyectos de más envergadura. A continuación se describen sus impactos más importantes resumibles en tres grupos: tecnológicos, científicos y sociales.

En plano tecnológico. La principal contribución ha sido demostrar la factibilidad de la construcción de diversos tipos de equipos de RM, con una calidad creciente y cumpliendo las exigencias normativas mundiales[9]. Se trata de una tecnología del primer mundo, dentro de las más complejas del diagnóstico médico. El monto total de dinero empleado para su desarrollo del GiroMag 01 (unos 120 mil USD para adquisición de equipos e instrumentos complementarios, componentes, materiales, y otros insumos) fue casi un orden de magnitud menor que el precio que tenía un equipo en el mercado mundial.

Alrededor de este proyecto cubano, y como parte de la asimilación tecnológica, se impulsaron tecnologías que nos ponen en condiciones de acometer empresas de igual o mayor alcance, y de darle continuidad al desarrollo que se gesta en el mundo de esta y otras especialidades conexas.

En este proceso creador de asimilación tecnológica, además de haberse identificado nuevas y autóctonas líneas de investigación, han existido algunas contribuciones originales, sobre todo en el uso de las microcomputadoras (el hardware y el software) para el gobierno de los equipos de RM y el procesamiento de la información que se obtiene en los equipos, en algunos bloques electrónicos singulares con nuevas tecnologías, y en los procedimientos y algoritmos de cálculos de configuraciones electroimanes y bobinas de gradientes de campos[10], entre otros.

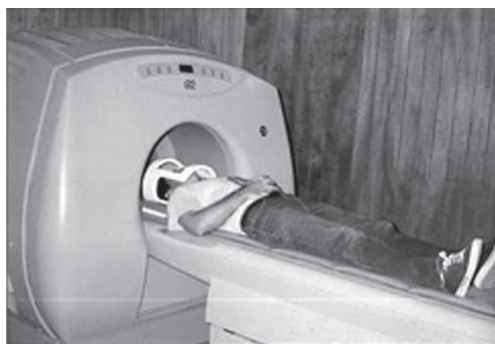


Figura 4. GiroMag 03 en el Hospital L. Iñiguez de Holguín.

En el plano científico. Cabe referirse a la contribución que se ha hecho en el campo de las aplicaciones de la RM. En particular, el estudio con enfoque Biofísico y sistémico (desde el nivel molecular al de organismo) de la Anemia de Eritrocitos Falciformes o Sicklemia[11-13].

Esta enfermedad de origen genético, procedente del África, está relacionada con una alteración en la hemoglobina, que conlleva a la deformación de los glóbulos rojos (su microviscosidad, la permeabilidad y elasticidad de la membrana, la anisotropía de la susceptibilidad magnética) y con ello a modificaciones de la hemodinámica y de procesos fisiológicos, que conducen a un deterioro intenso y progresivo de los enfermos, y que mueren por lo general en edades muy tempranas.

En el mundo, por datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que el número de portadores de la enfermedad sobrepasa la cifra de decenas de millones, y afecta a todos los países hacia donde ha existido emigración africana.

En esta dirección los aportes cubanos son de alto impacto científico y social. Basado en los equipos cubanos de relaxometría de RM, se ha establecido una nueva metodología diagnóstica que relaciona parámetros moleculares con el estado de los sicklémi- cos, que además de contribuir a predecir las crisis de éstos, permite evaluar la efectividad de los esquemas terapéuticos[11-15]. Ella se basa en los estudios de la cinética de la polimerización de la hemoglobina S en condiciones de baja oxigenación. Nuevos modelos físico matemáticos para describir analíticamente estos procesos y predecir las condiciones bajo las cuales se puede entelecer la polimerización han sido publicados como resultado de las investigaciones desarrolladas[11-17].

Por otra parte, se dispone, de un nuevo candidato a fármaco, no tóxico, que ha probado su eficacia como paliativo en el tratamiento de la enfermedad. Todo ello redundará en la calidad de vida de los mismos.

Resultados del proyecto han tenido varios reconocimientos nacionales e internacionales entre los que destacan dos *Premios de la Academia de Ciencia de Cuba (1994 y 1995)*, seis en el *Foro Nacional de Ciencia y Técnica (1994-1998)*, el *Fist Prize Giorgio Alberi in Memoriam in the V International Conference on Applications of Physics in Medicine and Biology, Trieste, Italy, 1996* y *Premios Nacionales de Salud (2002, 2007, 2009)*.

En el plano social. Las decenas de miles de pacientes diagnosticados con los equipos cubanos de RMI, en los más de diez años que estuvieron funcionando en varios hospitales cubanos, ha sido el más evidente de los aportes sociales. Se trata de vidas salvadas y de tranquilidad generada a seres humanos. Este es el más incommensurable reconocimiento.

El apogeo de la RM y la creación del CBM ocurren en los años difíciles de la economía cubana, no obstante, la voluntad nacional y la de los científicos, hizo posible mostrar logros modestos, semillas de nuevos desarrollos científicos y tecnológicos.

Es destacable que del proyecto salieron investigadores de muy elevado nivel profesional. Adolfo Fernández, Evelio Gonzalez, Alejandro Bordelois, Juan C. Garcia y Héctor Sánchez físicos e ingenieros, todos hoy doctores, fueron pilares en el proyecto. A inicios de los años ochenta sólo existían dos laboratorios de RM

con apenas cinco investigadores. El impulso a la RM constituyó sin lugar a dudas una explosión en la formación de especialistas de ramas diversas como la física, la medicina, la electrónica, la computación, la química, y otras. Se cuentan por decenas los estudiantes de pre y postgrado que han estado vinculados a nuestros laboratorios.

EPÍLOGO

El proyecto descrito conllevó a un centro de investigaciones con más de una decena de otros proyectos de alto impacto. Sin embargo, después de 15 años se discontinuó la parte relacionada con la construcción de equipos RMI cubanos por factores diversos, cuyo análisis requiere de un mayor espacio.

Las formas de interrelación entre las investigaciones básicas y las tecnológicas; y los vínculos efectivos de la actividad universitaria con la producción, y con los usuarios de los resultados científicos en la sociedad fueron enseñanzas del proyecto. El factor cultural y organizativo, frecuentemente, tiene una dimensión determinante en el éxito de los proyectos.

La brecha mayor entre el desarrollo y el sub desarrollo, más que en campo de los conocimientos, está en la capacidad de convertir los conocimientos en tecnologías viables, de calidad creciente, que a la vez que eleven y se imbriquen en la cultura de la nación, tengan un impacto en la economía y la sociedad.

Para los países subdesarrollados, es vital encontrar las vías y alternativas concretas para que se establezcan nexos, eficaces y perdurables, entre las diversas ramas de la Física y el quehacer científico y tecnológico de nuestros tiempos. No se puede ir por los mismos caminos de los que van delante. A la vez que se asimile inteligentemente todo el acervo científico y tecnológico mundial, a través de la transferencia y asimilación de tecnología; se deben potenciar también las ramas de las ciencias básicas; que sean coherentes con la estrategia, de manera de ir estableciendo bases para una Física oriunda, que aporte al patrimonio científico universal y responda a los intereses de nuestro país.

La formación perenne de los especialistas, de nivel y con enfoques correctos del papel de la física, estructurar proyectos de investigaciones físico tecnológicas y propiciar el desarrollo de tecnologías autóctonas, son algunos de los elementos indispensables para mantenernos dentro de la modernidad y afianzar la imprescindible soberanía tecnológica.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis profesores y alumnos. Mi gratitud para Fidel Castro Ruz, por haber planteado el reto y haber sido la principal fuente de motivación, a Eugenio Selman Housein

Abdo, Carlos Gutierrez Calzado, Fernando Arrojas Cowley, Michel Valdés Sosa, Carlos Rodriguez Castellanos, Manuel Limonta Vidal, Luis Herrera Martínez, José Carlos Ugarte, Orlando Valls Pérez, Maria Garcia Alvarez, Alberto Lescay Merencio por haber creído y apoyado el proyecto. A Santiago de Cuba. A todos los que participaron.

- [1] C. Cabal y colectivo de autores, "Y sin embargo Ciencia", pp. 56 – 66. (Editora Abril, 1999).
- [2] C. Cabal y colectivo de autores: "Biofísica Médica" en Cuba Amanecer del Tercer Milenio. Ciencia, Sociedad y Tecnología, pp. 31- 48 (Editorial Debate, España, 2002).
- [3] C. Cabal, V.I. Chizhik, "Study of molecular motion and microstructure of hydrate shells of Nickel(II) and Cobalt(II) ions by the NMR relaxation method," *Theo. Exp. Chem.* 17, 322-326 (1982)
- [4] C. Cabal, V.I. Chizhik, "Frequency Dependence of 1H and 7Li Relaxation Times in Concentrated Solution of Ni (II)," *Vest. Leningrad. Univer.* 1983,1,20-24, (1983)
- [5] A. Guzmán, C. Cabal, "Procesos de Relajación Protónica en Soluciones Acuosas de Lantánidos," *Rev. Cub. Fís.*, VII, 47-52, (1987)
- [6] F. Guilart, N. Fleitas, C. Cabal "Estudio del Cemento Portland 350 de la Fábrica José Mercerón con el Método de Relajación Magnética," *Rev. Cub. Fís.* VII, 53-58. (1987)
- [7] C. Cabal, L. Fiffé, A. Guzmán, "Posibilidades de la Relajación Magnética Nuclear de Protones para el Estudio de la Oxidación del Cobalto (II) a Cobalto (III) en Medio Amoniacal," *Rev. Cub. Fís.* IV, 9-14 (1984)
- [8] L. Méndez P.E. Roca O, C. Cabal M, "Roberto Soto del Rey fundador de la Universidad de Oriente y de su Departamento de Física" XI Simposio y IX Congreso de la Soc. Cub. de Fís. La Habana, (2008)
- [9] C. Cabal, E. Gonzalez, H. Sánchez, A. Bordelois, A. Frómeta, J. Parra, M. Sánchez, "Spatial Frequency Response of Cuban MRI Machine GIRO-IMAG," *Phys. Med.* XIII, 211 – 213 (1997)
- [10] H. Sánchez, C. Garrido, C. Cabal, H. Saint Jalmes, "Designing an Efficient Resistive Magnet for Magnetic Resonance Imaging," *IEEE Trans. Mag.* 40, 3378-3381 (2004)
- [11] E. Pérez, I. González, M. Noda, E. González, A. Govin, C. Cabal, J. Losada, "Evaluación de Afectaciones Morfológicas en el Cerebro de pacientes con Anemia de células falciformes con el uso de Imágenes de Resonancia Magnética," *Rev. Neuro.* 38, 17-19 (2004)
- [12] M. Lores, C. Cabal, "Proton Magnetic Relaxation Process during the Polymerization of Hemoglobin S," *Appl. Mag. Res.* 28, 1 - 6 (2005)
- [13] M. Lores, C. Cabal, O. Nascimento, A. Gennaro, "EPR Study of Hemoglobin Rotational Correlation Time and Microviscosity during the Polymerization of Hemoglobin S," *Appl. Mag. Res.* 30, 121- 128 (2006)
- [14] A. Fernández, C. Cabal, J. Losada, E. Alvarez, J. Otero "In Vivo Action of Vainillin on Delay Time Determined by Magnetic Relaxation," *Hemoglobin*, 29, 181-187 (2005)
- [15] A. Fernandez, C. Cabal, M. Lores, J. Losada, E. Perez "Sickle Cell Disease Painful Crisis and Steady State Differentiation by Proton Magnetic Resonance," *Hemoglobin*, 33, 206 – 213 (2009)
- [16] C. Cabal, I. Ruiz "A Mechanism of crystallization processes of Haemoglobin S," *Rev. Integra., Univ. Santander*, 26, 1-9 (2008)
- [17] C. Cabal, I. Ruiz "A Model of the Molecular Aggregate process of Haemoglobin S. Absence of Crystallization," *Rev. Integr. Univ. Santander*, 26, 13-22 (2008)