

Hipocolesterolemia en el paciente quemado

Hypocholesterolemia in the Burned Patient

Luz Marina Miquet Romero, Lucas Oseas Landaverde Hernández, Rafael Antonio Rodríguez Garcell, Heizel Escobar Vega

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El colesterol es una biomolécula que cumple importantes funciones estructurales, metabólicas y fisiológicas, constituye un componente esencial de las membranas celulares (citoplasmática, nuclear y de organelos). Tiene funciones como antioxidante, es precursor de la serotonina, de las sales biliares, de hormonas esteroideas (hormonas de la corteza suprarrenal, glucocorticoides y mineralocorticoides) y hormonas sexuales. La vitamina D es también un importante derivado del colesterol. En el caso del paciente quemado, la hipocolesterolemia tiene un origen multifactorial. La evidencia sugiere que la elevación de citocinas que ocurre durante la respuesta inflamatoria sistémica, es responsable del rápido y notable descenso en la concentración plasmática de colesterol. En el paciente quemado, tanto las necesidades de colesterol como su catabolismo están incrementadas. Por todo lo descrito anteriormente, el comportamiento del colesterol en los pacientes quemados podría considerarse una respuesta adaptativa al trauma, pero el descenso hasta determinados niveles puede provocar efectos indeseables en la evolución y resultados. Esta revisión persigue que se conozcan los elementos bioquímicos, fisiológicos y metabólicos de esta molécula, rodeada de numerosos mitos que hacen no se le reconozca su verdadero significado para la vida, la salud y la aparición de enfermedades agudas y crónicas.

Palabras clave: colesterol, lipoproteínas, glucocorticoides, respuesta inflamatoria, citocinas.

ABSTRACT

Cholesterol is a biomolecule that fulfills important structural, metabolic and physiological functions. It is an essential component of cell membranes (cytoplasmic, nuclear and organelles). It functions as an antioxidant, is a precursor of serotonin, bile salts, steroid hormones (adrenal cortex hormones, glucocorticoids and mineralocorticoids) and sex hormones. Vitamin D is also an important cholesterol derivative. In the case of the burned patient, hypocholesterolemia has a multifactorial origin. Evidence suggests that elevation of cytokines occurring during the systemic inflammatory response is responsible for the rapid and noticeable decrease in plasma cholesterol concentration. In the burned patient, both cholesterol needs and catabolism are increased. For all of the above, the behavior of cholesterol in burnt patients could be considered as an adaptive response to trauma, but the decrease to certain levels may cause undesirable effects on the evolution and results. This review seeks to know the biochemical, physiological and metabolic elements of this molecule, surrounded by numerous myths that do not recognize its true meaning for life, health and the emergence of acute and chronic diseases.

Keywords : cholesterol; lipoproteins; glucocorticoids; inflammatory response, cytokines.

INTRODUCCIÓN

Desde que el fisiólogo Francoise Poulletier de la Salle descubrió en 1769 un compuesto lipídico en el interior de los cálculos biliares y, posteriormente en 1815 el químico francés Michel Chevreul propuso denominar a este compuesto con el nombre de colesterol (del griego: *chole*, bilis y *stereos*, sólido); este ha sido motivo de numerosos estudios. Trece científicos dedicados al estudio del colesterol han sido galardonados con el Premio Nobel.¹

La presencia de altos niveles de colesterol total se correlaciona con la enfermedad cardiovascular, de hecho, ha llegado a demonizarse al llamarlo eufemísticamente "colesterol malo". Estos conceptos asociados a los efectos devastadores del consumo de grasas han creado el mito diseminado entre miembros de los equipos de salud, pacientes y población general que el colesterol es una sustancia muy dañina y que mientras más bajas sean sus cifras en sangre, se garantizará mayor salud, ausencia de enfermedades crónicas no transmisibles y mayor longevidad.

A pesar de lo anteriormente expuesto, un déficit de colesterol puede conducir a resultados adversos. Su tendencia a la disminución fue muy estudiada en las décadas de los años 80 y 90 del pasado siglo, existiendo menos publicaciones relacionadas con este aspecto en los últimos años en los pacientes con trauma térmico y por otras causas.² La hipocolesterolemia se informó por primera vez en 1911 cuando *Chauffard y colaboradores* reportaron disminución del colesterol en pacientes que estuvieron "en muy mala condición general" durante la fase febril de la tuberculosis. En 1920 Kipp observó una interrelación entre el grado de hipocolesterolemia y la gravedad de la infección. Posteriormente, en 1926, aparecieron nuevos reportes de determinaciones bajas de colesterol sérico durante alguna enfermedad.^{3,4}

Este artículo revisa y actualiza la información y evidencias sobre el colesterol bajo para motivar a los médicos y otros especialistas de atención a pacientes a discutir con espíritu científico crítico todos los aspectos contradictorios y paradójicos que existen y se han perpetuado respecto al colesterol con especial énfasis en lo peligroso de sus cifras por debajo de los valores normales y los riesgos que se asocian incluso para la vida.

DESARROLLO

La hipocolesterolemia es considerada un marcador de mala nutrición; pero otros factores pueden provocar esta condición, así se informa en pacientes con insuficiencia renal o hepática, y en otras entidades como síndrome de malabsorción, posoperatorio, en el curso de enfermedades como el cáncer, la tuberculosis y en estados de estrés importante y de causa aguda como el trauma y los pacientes en estado crítico.⁵⁻¹¹

En 1994 *Dunham y colaboradores* demostraron que los pacientes con trauma grave tenían una súbita reducción de la concentración del colesterol sérico total.¹² Estudios epidemiológicos indican que existe relación entre la hipocolesterolemia y el incremento de la mortalidad por todas las causas.^{13,14}

Como fenómeno curioso se describe un comportamiento divergente entre hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia en los pacientes críticos, sin que se explique completamente este cuadro.¹⁵ Aunque en estas circunstancias es seguro que el apoyo nutricional y el control de la glicemia influyen en el metabolismo de los lípidos, no ha sido determinada concluyentemente su influencia en el pronóstico de los pacientes críticos.^{16,17}

Dentro del grupo de pacientes en estado crítico causados por trauma, la lesión térmica se destaca por ser el acontecimiento traumático más grave y devastador, la lesión extensa provoca cambios en casi todos los sistemas e induce fundamentalmente a la situación de choque, respuesta inflamatoria, resistencia a la insulina, inmunosupresión y, a la mayor respuesta metabólica documentada entre los pacientes críticos. La intensidad de lo anterior se encuentra en correspondencia con la magnitud de la agresión y expresa la capacidad de adaptación de los pacientes ante ella.¹⁸ Lo descrito, forma parte del "síndrome post-agresivo", definido como el conjunto de respuestas neuroendocrinas, paracrinas, metabólicas y circulatorias que, frente a la agresión traumática o séptica, tienen como misión adecuar las funciones vitales ante la situación de emergencia; sin embargo, no está claro que sea así para todas las formas

de enfermedad crítica.¹⁹ Se ha descrito en la literatura el impacto del trauma térmico sobre el metabolismo intermediario de los lípidos. En 1965 *Birke*²⁰ publicó un estudio donde pacientes con quemaduras graves cursaban con disminución de los triglicéridos. *Coombes* y su equipo de trabajo publicaron en 1980 un artículo que describía un patrón de lípidos en sangre después de una lesión por quemaduras caracterizado por disminución en los niveles de colesterol dentro de los primeros días del trauma, con valores muy reducidos los días 6 y 10 posteriores a la lesión, disminución de lipoproteínas e incremento en los triglicéridos; pero no asoció el patrón de lípidos con la evolución, el pronóstico y las infecciones.²¹

La disminución temprana en la concentración de colesterol total puede tener su origen en la disminución de su síntesis por activación de la cascada inflamatoria con incremento del catabolismo y asociado a la morbilidad y la mortalidad.²² Existen estudios que han demostrado un descenso de al menos el 40 % en la concentración sérica del colesterol y de las lipoproteínas en pacientes con más del 20 % de superficie corporal total quemada (SCQ), y que dicho descenso es inversamente proporcional a la elevación de IL-6. Ambos factores se correlacionaron con la estancia hospitalaria prolongada y con un mayor índice de infecciones. Así involucran tanto la elevación de citocinas como las bajas concentraciones séricas de colesterol como factores de mal pronóstico en los pacientes quemados.²³ También se informa que los pacientes con hipocolesterolemia presentan un riesgo mayor de choque séptico, hecho que parece relacionarse con la disminución en el transporte de endotoxinas por las lipoproteínas.^{5,24}

La mortalidad en los pacientes quemados continúa elevada a pesar de los avances progresivos en la investigación e implementación de medidas profilácticas y terapéuticas más efectivas. Estudios publicados en los últimos años reflejan la preocupación de los investigadores y especialistas en ampliar y profundizar los conocimientos relacionados con las alteraciones metabólicas; en el paciente quemado extenso ellas se perpetúan lo que empeora su situación crítica al ser causa de complicaciones fatales.²⁵

El colesterol sérico es una variable que se determina semanalmente en la Unidad de Quemados del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" como parte de la monitorización dentro del protocolo de intervención nutricional.²⁶ Recientemente se condujo un estudio (en proceso de publicación) para determinar el comportamiento de este indicador durante la evolución de los quemados tratados bajo la atención protocolizada y se comprobó que los niveles de colesterol sérico expresan hipocolesterolemia desde el inicio de la evolución con valores más bajos en la primera semana, mostrando un comportamiento decreciente y luego creciente, con una tendencia hacia la mejoría de los valores en la mayoría de los pacientes. Además, se demostró que existía relación entre la gravedad de la lesión y los niveles más bajos de colesterol durante la evolución, asociándose el grupo de mayor gravedad con una la tendencia hacia el empeoramiento de las cifras de colesterol durante la evolución. Asimismo, la presencia de complicaciones mayores durante la evolución se relacionó con la tendencia hacia el empeoramiento en los niveles de colesterol y el estado al egreso.

El colesterol: estructura y funciones

El colesterol (5-colestene-3, β -ol), es una biomolécula lipídica familia de los esteroides, de origen exclusivo animal y derivada de un anillo de ciclopentano-perhidro-fenantreno, que cumple importantes funciones estructurales, metabólicas y fisiológicas en diferentes especies animales. Constituye un componente esencial de las membranas celulares (citoplasmática, nuclear y de organelos) no solo por su papel estructural, sino además por su influencia en la fluidez de la membrana. Se estima que por cada dos o tres moléculas de fosfolípidos que forman la matriz lipídica de las membranas, existe una molécula de colesterol.¹ El colesterol tiene funciones como antioxidante, es precursor de la serotonina, de las sales biliares, de hormonas esteroideas (hormonas de la corteza suprarrenal, glucocorticoides y mineralocorticoides) y hormonas sexuales. La vitamina D es también un importante derivado del colesterol. El colesterol además participa en el control de la morfogénesis embrionaria en los mamíferos y realiza importantes funciones regulatorias en el metabolismo intracelular de los ácidos grasos.^{1,27} Existen factores que modifican las concentraciones del colesterol, además de los relacionados con la dieta; se puede señalar la ausencia o disminución de insulina o de hormona tiroidea que hace que aumente la concentración sanguínea del colesterol, mientras, el exceso de hormona tiroidea la reduce. Sus niveles plasmáticos pueden elevarse enormemente por trastornos genéticos del metabolismo del colesterol.²⁸

Como ya se señaló, una parte del colesterol es utilizado por: las glándulas suprarrenales para formar hormonas corticosuprarrenales; los ovarios para producir progesterona y estrógenos y; los testículos para sintetizar testosterona. Estas glándulas también sintetizan sus propios esteroides y forman después sus hormonas a partir de ellos.

Se puede añadir que un uso específico del colesterol por el organismo es el que realiza la gran cantidad de colesterol que precipita en el estrato córneo de la piel y, junto con otros lípidos, confiere a este órgano una enorme resistencia a la absorción de sustancias hidrosolubles y a la acción de muchos compuestos químicos, ya que el colesterol y los otros lípidos de la piel son muy inertes frente a los ácidos y muchos disolventes que, de otra manera, penetrarían con facilidad en el cuerpo. Además, estas sustancias lipídicas evitan la evaporación del agua de la piel; sin esta protección, la magnitud de la evaporación sería muy peligrosa como sucede en los pacientes con la piel quemada.²⁸

La homeostasis del colesterol, tanto a nivel celular como del organismo en su totalidad, es un proceso muy relevante y se encuentra finamente regulado. Las alteraciones en la regulación de la síntesis, absorción y excreción del colesterol predisponen al desarrollo de enfermedades de alta prevalencia, alta mortalidad e impacto social y económico.¹

FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS DEL COLESTEROL

Síntesis del colesterol

En los mamíferos el colesterol se obtiene tanto de la dieta (vía exógena), como de la síntesis "de novo" en las células del organismo a partir del acetyl-CoA; biosíntesis que tiene lugar preferentemente en el hígado y, en menor medida, en el intestino.²⁹

La homeostasis del colesterol se logra equilibrando la síntesis endógena, la absorción intestinal y la secreción de ácidos biliares y colesterol. Existen 3 vías para obtener colesterol: primero, entrada de colesterol de la dieta a través de los remanentes de quilomicrones; segundo, captación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que contienen colesterol circulante y de tejidos extrahepáticos mediante los receptores de LDL (rLDL), pero también captación del colesterol en forma de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por receptores específicos; tercero, síntesis del esteroide a partir de la acetyl-CoA bajo el control de la enzima limitante 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa a través de una vía metabólica compleja (vía inhibida por la administración de las estatinas).²⁹

Dentro de la célula, el colesterol modula la expresión de los receptores que lo incorporan, además de modificar la actividad de varias enzimas involucradas en su síntesis. Los estudios clásicos sobre la regulación del metabolismo intracelular del colesterol demostraron la importancia de los receptores a las LDL, los cuales proporcionaron un elegante paradigma para el modelo de la internalización de los receptores de membrana y sus ligandos.³⁰

Los adultos sanos sintetizan colesterol en una proporción de aproximadamente 1 g/día y consumen aproximadamente 0,3 g/día; así el organismo, sintetiza diariamente alrededor de 800 mg de colesterol. Un nivel relativamente constante de colesterol en la sangre (150-200 mg/dL) se mantiene principalmente mediante el control del nivel de síntesis de novo.³¹

La regulación de la síntesis de colesterol es de gran importancia para prevenir su sobre-acumulación y el depósito anormal en el organismo. Lo anterior depende de la actividad de la enzima alostérica que cataliza la síntesis de mevalonato, esto es, la "3-hidroxi-5-metil-glutaril-CoA-reductasa" (hidroximetil-GlutarilCoA-reductasa.-de modo abreviado HMG-CoA-reductasa-).³²

Influencia de otros factores en la síntesis del colesterol

La presencia de colesterol y otros lípidos en la dieta hacen variar las tasas de síntesis de colesterol. La restricción energética *per se* parece tener el mayor efecto en la reducción de la síntesis de colesterol³³. Los humanos, al igual que los animales, presentan un ritmo circadiano de síntesis de colesterol, con un pico varias horas después de la ingesta de comida, el cual está regulado por diferentes mecanismos moleculares que modulan la expresión de genes implicados en la síntesis del colesterol.³⁴

Estudios relativamente recientes han demostrado que la parte proximal del intestino delgado es capaz de secretar colesterol activamente, constituyendo una vía de eflujo de colesterol denominada trans-intestinal.³⁵

Transporte del colesterol en el plasma

Debido a su insolubilidad en medio acuoso, para poder ser transportado por los fluidos biológicos el colesterol se une a fosfolípidos y proteínas formando las lipoproteínas, agregados polimoleculares micelares esféricos, con una capa externa hidrosoluble que contiene fosfolípidos, colesterol libre y proteínas de transporte lipídico (apolipoproteínas), y una parte interna insoluble con triglicéridos y ésteres de colesterol.

La absorción del colesterol precisa la presencia de ácidos biliares que circulen constantemente entre el intestino y el hígado en lo que se conoce como circulación extrahepática.³⁶

Lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas específicas, que se denominan apolipoproteínas, que tienen como función el transporte de lípidos en un medio acuoso como es la sangre.³²

Tipos de lipoproteínas

Se distinguen 5 grandes grupos de lipoproteínas en función de su densidad: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), que tienen un tamaño y una composición química diferentes.³²

Los quilomicrones constituyen las partículas lipoproteínas más grandes y menos densas ($d < 1 \text{ g/mL}$), con menos proporción proteica y un gran componente lipídico, muy enriquecido en triglicéridos. Su principal función es aportar a los tejidos los lípidos obtenidos de la ingesta, principalmente triglicéridos. Estos últimos, después de su hidrólisis en la luz intestinal, serán absorbidos como ácidos grasos y re-esterificados de nuevo en forma de triglicéridos, para ser empaquetados en forma de quilomicrones y luego secretados a la linfa desde los enterocitos, pasando después de la sangre a los tejidos que más los necesitan para su uso (tejido muscular) o almacenamiento (tejido adiposo).^{37,38}

Las VLDL son también partículas grandes, poco densas y muy ricas en triglicéridos. Su principal función es, de forma análoga a la de los quilomicrones, el transporte de triglicéridos y su suministro (en forma de ácidos grasos) a los tejidos muscular y adiposo.³²

Las IDL son un grupo minoritario de lipoproteínas que tienen una composición apolipoproteica similar a las de VLDL. Estas son, sin embargo, más pequeñas y densas que aquellas, presentando una menor proporción relativa de triglicéridos respecto al colesterol, como corresponde a su origen mayoritario como producto de la lipólisis de las VLDL.³²

El colesterol-HDL (también conocido como "colesterol bueno") es una lipoproteína de alta densidad la cual es producida en el hígado. Este tipo de colesterol lleva de regreso al hígado las grasas y el colesterol del cuerpo para que éste los pueda degradar. La más conocida de las funciones de las HDL es el transporte reverso de colesterol, aunque otras, como la inhibición de la modificación oxidativa de las LDL o su capacidad antiinflamatoria y antitrombótica, parecen también altamente relevantes.³⁹ Se ha comprobado que niveles altos de colesterol HDL protegen al cuerpo del colesterol "malo" (no son más que las lipoproteínas LDL y VLDL), que transportan un colesterol más peroxidable y por tanto, susceptibles de ser fagocitado por los macrófagos del endotelio vascular, convirtiéndose en las *células espumosas*, proceso inicial de la formación de la placa de ateroma en la vasculatura.⁴⁰

Las lipoproteínas de baja densidad, o LDL, se caracterizan por su contenido en apo B-100 y tienen como componente lipídico mayoritario los ésteres de colesterol. La función de las LDL es el transporte y entrega de colesterol a las células, incluyendo tejidos periféricos e hígado.^{41,42}

Por otra parte, la grasa de la dieta por sí sola no afecta la síntesis hepática y corporal del colesterol, pero puede inducir la síntesis del colesterol a nivel intestinal. La restricción energética *per se* parece tener el mayor efecto en la reducción de la síntesis de colesterol.⁴³

Por otro lado, la biodisponibilidad del colesterol dietético no es tan elevada como se creía anteriormente y puede verse afectada por la presencia de otros nutrientes y sustancias presentes en alimentos como los fitosteroles, la fibra dietética y la lecitina que disminuyen su absorción intestinal.^{42,43}

Alteraciones de los niveles de colesterol sérico. Hipocolesterolemia

La mayor preocupación por el estudio del colesterol sérico en la práctica clínica ha estado justificada por el proceso aterosclerótico; prototipo del envejecimiento hístico. La oxidación del colesterol -LDL por un radical libre da comienzo a la formación de la placa de ateroma con la consiguiente disfunción del endotelio vascular. Factores hemodinámicos y humorales conducen a la ruptura de la placa de ateroma dando origen a fenómenos trombóticos.⁴⁴

Sin embargo, la disminución en los valores séricos del colesterol ha motivado la atención de los médicos, sobre todo los dedicados a la atención de los pacientes críticos.

Los términos hipolipidemia, hipocolesterolemia e hipobetalipoproteinemia son usados de forma intercambiable en la literatura, y se refieren a la reducción del colesterol plasmático. Muchos autores usan al colesterol sérico total para definir esta condición.

En pacientes hospitalizados la prevalencia de hipocolesterolemia varía desde 0,5 % a 6,2 %. Se observa más frecuentemente en hombres y está asociada a un aumento de la morbilidad, mayor tiempo de hospitalización, aumento en la tasa de reingresos, y a un número mayor de morbilidades.^{45,46}

Es más comúnmente observado en los pacientes críticamente enfermos y en los posoperados, en pacientes con sepsis, en enfermedades malignas y en la enfermedad inflamatoria intestinal entre otras, y está asociada de forma significativa con aumento de la mortalidad.¹¹

Se conoce que las concentraciones de lípidos y lipoproteínas disminuyen por lo menos un 30 % en pacientes con distintos estados inflamatorios, que incluyen el periodo posoperatorio, sepsis y otras condiciones clínicas. Las lipoproteínas séricas se consideran como un reactante negativo de fase aguda, planteándose el vínculo entre las citocinas, hipolipidemia e inflamación.^{47,48}

En múltiples estudios se ha demostrado el papel de las citocinas en mediar la respuesta inflamatoria sistémica, como potentes reguladores negativos del metabolismo de lipoproteínas *in vitro* y en vivo (en humanos). Un posible mecanismo mediante el cual la hipolipidemia impacta negativamente en la evolución clínica, es la habilidad de los lípidos y lipoproteínas para unirse y neutralizar endotoxinas bacterianas.⁴⁸⁻⁵⁰

Hipolipidemia. Causas y consecuencias

La hipolipidemia se clasifica en primaria o secundaria. La hipolipidemia primaria es aquella en la cual las mutaciones genéticas causan una subproducción o un aumento del aclaramiento de la LDL y dan como resultado niveles lipídicos lo suficientemente bajos como para causar importantes consecuencias. En esta condición se encuentra la abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia y citomicrón.

Para la hipolipidemia secundaria se han descrito múltiples mecanismos en diferentes situaciones clínicas que se encuentran asociados a la hipocolesterolemia, entre ellos se encuentra la anemia crónica, el hipertiroidismo, el cáncer, la cirrosis hepática, los estado críticos, la infección y los procesos inflamatorios, entre otros.⁵¹

Se ha tratado de explicar el desarrollo de hipocolesterolemia por la reducción en la síntesis hepática, la hemodilución por la reanimación, la pérdida de apoproteínas por la lesión por quemaduras y la exacerbación en la utilización metabólica. Otros estudios han asociado la hipocolesterolemia a estados inflamatorios. La IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) han sido considerados potentes reguladores negativos del metabolismo de las lipoproteínas tanto *in vitro* como *in vivo*.⁵⁰

Consecuencias de la hipolipidemia

Algunas alteraciones genéticas en los procesos para la obtención del colesterol muestran que este es indispensable en la embriogénesis, principalmente en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y por tanto, algunos defectos morfológicos genéticos pueden deberse a la carencia de colesterol. Aunque se desconoce si en edades tempranas el embrión es capaz de sintetizar colesterol, en etapas tardías sintetiza el colesterol que le es necesario.⁵¹

Efectos sobre la membrana celular

Las membranas celulares son absolutamente esenciales para la supervivencia de la célula al igual que para las funciones biológicas. El 44 % de la membrana celular humana está compuesto de lípidos, por tanto constituyen un componente estructural de importancia. No se conoce totalmente cómo los niveles muy bajos de colesterol plasmáticos afectarían a la composición de la membrana y a su función.⁵¹

Hemorragia intracraneal (HIC)

La HIC ocurre aproximadamente en el 10 % de todos los infartos y se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Se ha demostrado que el colesterol bajo es un factor de riesgo para la HIC,^{52,53} sobre todo en ancianos y en pacientes con hipertensión diastólica asociada a hipocolesterolemia, mecanismo este que debilita el endotelio de las arterias intracraneales. Otros estudios asocian la hipoactividad de las plaquetas con hipocolesterolemia; por tanto, los pacientes afectados pueden estar en riesgo de sangrar.⁵¹

Falla adrenal

Las moléculas de colesterol son las precursoras de las hormonas esteroideas adrenales. Las glándulas adrenales requieren de un continuo suplemento de colesterol para la biosíntesis de los corticoesteroides adrenales, que pueden ser suministrados por los receptores de LDL mediados por la ingestión o través de la síntesis local.

Así, por lo menos en teoría, la hipocolesterolemia estará asociada a la hipocorticosolemia y por tanto, la producción de cortisol durante el estrés no puede ser lo suficientemente elevada para proteger contra el daño celular, de aquí que los pacientes críticamente enfermos deben estar predispuestos al daño adrenal, aunque pocos estudios (realizados en animales y en humanos) apoyan esta hipótesis.^{27,51}

Sepsis

La hipocolesterolemia en individuos sanos se reporta asociada con disminución en indicadores de la inmunidad tales como los linfocitos circulantes, las células T y la subpoblación linfocitaria CD8, de esta manera se facilita el desarrollo de infección.

Se ha descrito que las lipoproteínas se enlazaban y se neutralizaban con los lipopolisacáridos (LPS) de endotoxinas bacterianas activando la superficie celular del receptor CD14 que estimula la liberación de varias citocinas proinflamatorias, que incluyen TNF, IL-1 e IL-6. Si los LPS se enlazan con las lipoproteínas, entonces la liberación de citocinas disminuye. Se puede asumir entonces que la hipolipidemia altera la neutralización de LPS, de ahí que se predispone a mayor inflamación; sin embargo, aún la evidencia científica no es conclusiva sobre este aspecto.^{6,22,51}

Una relación importante se observa entre la hipocolesterolemia peri-operatoria y la incidencia de complicaciones sépticas posoperatorias. *Leardi* reportó aumento de incidencia de complicaciones sépticas en pacientes con colesterol por debajo de 105 mg/dL (2,60 mmol/L).⁵⁴ También la hipocolesterolemia se asocia con la neumonía, sobre todo en ancianos⁵⁵ y *Pacelli* lo considera un factor pronóstico (independiente) de muerte en pacientes con infección intrabdominal.⁵⁶ En los pacientes neutropénicos febriles se observó que los fallecidos tenían niveles de colesterol sérico significativamente más bajos que los sobrevivientes.⁵⁷ Todo lo anterior hace relacionar la hipocolesterolemia con el estado inmunológico de los pacientes aspecto al que se le presta atención en las investigaciones actuales.⁵⁸

Mortalidad en el curso de enfermedades

Estudios epidemiológicos han identificado la relación entre hipocolesterolemia y mortalidad.⁵⁹ *Crook y colaboradores* declararon que en los pacientes hospitalizados mientras más bajo fuera el colesterol plasmático, más aumentaba la mortalidad, y demostraron un aumento en la tasa de mortalidad del 39 % al 71 % cuando el colesterol plasmático descendió de <77,2 mg/dL (2 mmol/L) a < 58 mg/dL (1,5 mmol/L).⁶⁰

La hipocolesterolemia se asocia con aumento de la mortalidad en pacientes con tuberculosis, cáncer y otras causas.^{8,13,14} También se señala que después de un trauma los pacientes que murieron presentaron hipocolesterolemia progresiva.⁶¹

Otros estados

Se ha observado hipocolesterolemia en entidades como el cáncer donde se ha considerado un indicador de mal pronóstico dentro de la enfermedad. Otro fenómeno que se estudia es la hipocolesterolemia asociada al uso de drogas como las estatinas y a los trastornos mentales.⁶²⁻⁶⁴

La hipocolesterolemia en el quemado

No existe un acuerdo sobre el valor mínimo para considerar la hipocolesterolemia como clínicamente importante; en la literatura cada autor ha utilizado diferentes puntos de corte.

La mayor parte de los autores usaron un valor de 120 mg/dL (3,1 mmol/L) y 150 mg/dL (3,88 mmol/L), aunque otros autores utilizan niveles más elevados hasta 190 mg/dL (4,9 mmol/L), mientras otros utilizan niveles tan bajos como 100 mg/dL (2,59 mmol/L).^{6,54,65,66}

En el caso del paciente quemado, la hipocolesterolemia tiene un origen multifactorial. La evidencia sugiere que la elevación de citocinas que ocurre durante la respuesta inflamatoria sistémica, es responsable del rápido y notable descenso en la concentración plasmática de colesterol. Prueba de dicha relación es la disminución del colesterol en humanos tras la infusión de TNF- α o IL-6.^{49,67}

Se sabe que el paciente quemado desarrolla una importante respuesta inflamatoria después de una agresión,⁶⁸ lo que justificaría asumir que este mecanismo participa como causa de hipocolesterolemia. La reducción aguda de los niveles plasmáticos de lipoproteínas en las quemaduras se debe a cambios en el metabolismo de los lípidos relacionados con la disfunción hepática, la hemodilución y la pérdida de apoproteínas por la lesión por quemaduras, todos incidiendo como factores combinados, unido a otros que pueden potenciar o perpetuar la hipocolesterolemia.⁶⁹

La IL-6 y el TNF se consideran potentes reguladores negativos del metabolismo de las lipoproteínas tanto *in vitro* como *in vivo*,⁵⁰ a lo anterior se une la reducción de la síntesis de colesterol por la vía endógena.⁷⁰ Estudios han demostrado una importante disminución del lanosterol (precursor hepático del colesterol) en pacientes con trauma ^{61,71}.

En el paciente quemado, tanto las necesidades de colesterol como su catabolismo están incrementadas. Se sabe que como respuesta inmediata a la agresión térmica, se produce la liberación de catecolaminas y que el colesterol es un precursor de estas hormonas,^{27,71} lo que justifica una disminución de su nivel sérico por aumento en el consumo. La necesidad de formación de membrana celular, sobre todo para neoformación de tejidos durante la reparación hística, podría contribuir a la disminución sostenida en los valores del colesterol sérico.

La presencia de apoproteínas en el contenido de las ampollas demuestra la pérdida por la lesión, de ahí la relación entre los bajos niveles de colesterol y la extensión de la lesión.¹⁵

El colesterol es uno de los indicadores utilizados para determinar el estado nutricional, específicamente para evaluar la reserva energética.^{72,73} El grupo de pacientes quemados extensos se caracterizan por presentar riesgo de desnutrición secundario a la catabolia y por una disminución en los ingresos; este riesgo se materializa inevitablemente, al menos desde el punto de vista bioquímico e inmunológico, todo lo cual es causa de hipocolesterolemia. Por otra parte, existe una reducida absorción intestinal debido al edema frecuentemente observado en los pacientes quemados por la hipoalbuminemia.

Por último, una comunicación recientemente publicada demostró la relación de la hipocolesterolemia con la infección y la sepsis y sugirió que la hipocolesterolemia tiene valor pronóstico y que puede ser utilizada para identificar a los pacientes con alto riesgo de complicación desde su admisión.⁷⁴ Sobre esta base algunos autores han estimado la propuesta de suplementar el colesterol en enfermos críticos, considerándolo como un *nutriente condicionalmente esencial*.⁷⁵

CONCLUSIONES

En el presente trabajo realizó un amplio recorrido sobre aspectos estructurales, bioquímicos, fisiológicos, funcionales de una molécula vital con el objetivo de mostrar toda la evidencia documentada con relación a los problemas atribuidos a la presencia de hipocolesterolemia en pacientes con enfermedades crónicas y agudas, especialmente los que sufren una agresión térmica.

Por todo lo descrito anteriormente, se puede afirmar que el comportamiento del colesterol en los pacientes quemados podría considerarse una respuesta adaptativa al trauma, pero el descenso hasta determinados niveles puede provocar efectos indeseables en la evolución, pronóstico y resultados. Los autores tienen la esperanza que lo aquí tratado ayude a derribar los mitos y tabúes relacionados con esta sustancia imprescindible para la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortés V, Vásquez T, Arteaga A, Nervi F, Rigotti A. Rememorando la contribución de Goldstein y Brown al estudio del metabolismo del colesterol: a un cuarto de siglo del Premio Nobel de Medicina. *Rev Med Chile*. 2012; 140: 1053-9.
2. Lindh A, Lindholm M, Rossner S. Intralipid disappearance in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1986; 14: 476-80.
3. Lévesque H, Gancel A, Pertuet S, Czernichow P, Courtois H. Hypocholesterolemia: prevalence, diagnostic and prognostic value. Study in a department of internal medicine. *Presse Med*. 1991; 20: 1935-8.
4. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Crit Care*. 2003; 7: 413-4.
5. Thannhauser SJ, Schaber H. Überbeziehung des gleichgewichtes cholesterin und cholesterin esterimblut und serum zur leber funktion. *Klin Wochenschr*. 1926; 7: 252-3.
6. Chen C, Hsu C, Chen K, Yu C, Yang P. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for patients for severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1688-93.
7. Elmehdawi RR. Hypolipidemia: a word of caution. *Libyan J Med*. 2008; 3: 84-90.
8. Boscarino JA, Erlich PM, Hoffman SN. Low serum cholesterol and external-cause mortality: potential implications for research and surveillance. *J Psychiatr Res*. 2009; 43: 848-54.
9. Tomiki Y, Suda S, Tanaka M, Okuzawa A, Matsuda M, Ishibiki Y, et al. Reduced low-density-lipoprotein cholesterol causing low serum cholesterol levels in gastrointestinal cancer: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004; 23: 233-40.

10. Boemeke L, Bassani L, Marroni CA, Gottschall CB. Perfil lipídico de pacientes cirróticos e sua relação com o desfecho clínico. ABCD, Arq bras cir dig [Internet]. 2015 June [cited 2015 July 1];28(2):132-5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202015000200132&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202015000200012>
11. Chiarla C, Giovannini I, Giulianti F, Zadak Z, Vellone M, Ardito F, et al. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. J Crit Care. 2010;25:361:e7-361, e12.
12. Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles CE, Cushing B, Grant Z. Inflammatory markers: superior predictors of adverse outcome in blunt trauma patients? Crit Care Med. 1994;22:667-72.
13. Tsuji H. Low serum cholesterol level and increased ischemic stroke mortality. Arch Intern Med. 2011;171:121-3.
14. Wesley D, Cox HF. Modeling total cholesterol as predictor of mortality: the low-cholesterol paradox. J Insur Med. 2011;42:62-75.
15. Coombes EJ, Shakespeare PG. Lipoprotein changes after burn injury in man. J Trauma. 1980;20:971-5.
16. Miranda Ruiz R, Castañón González JA. Hiperglucemia en pacientes graves y en estado crítico. Implicaciones clínicas para su tratamiento. Cir Ciruj. 2004;72:517-24.
17. Moutzouri E, Elisa FM, Liberopoulos En. Hypocholesterolemia. Current Vasc Pharmacol. 2011;9:200-12.
18. Mendonca Machado N, Gragnani A, Masako Ferreira L. Burns, metabolism and nutritional requirements. Nutr Hosp. 2011;26:692-700.
19. Barreto Penié J. Respuesta al ayuno, inanición y agresión. En: Arenas Márques H. Nutrición enteral parenteral. 2da. ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p .9-17.
20. Birke G, Carlson LA. Lipid metabolism and trauma: plasma lipids and lipoproteins in burns. Acta Med Scand. 1965;168:337-50.
21. Coombes EJ, Shakespeare PG, Batstone GF. Lipoprotein changes after burn injury in man. J Trauma. 1980;20:971-5.
22. Bonville DA, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Hydo LJ, Eachempati SR, et al. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Surg Infect (Larchmt). 2004;5:39-49.
23. Vanni HE, Gordon BR, Levine DM, [Sloan BJ](#), [Stein DR](#), [Yurt RW](#), et al. Cholesterol and interleukin-6 concentrations related to outcomes in burn injured patients. J Burn Care Rehabil. 2003;24:133-41.

24. Vyroubal P, Chiarla C, Giovannini I, Hyspler R, Ticha A, Hrniciarikova D, et al. Hypocholesterolemia in clinically serious conditions--review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008;152:181-9.
25. Safavi M, Honarmand A. The impact of admission hyperglycaemia or hypoalbuminemia on need ventilator, time ventilated, mortality, and morbidity in critically ill trauma patients. UlusTravma Acil Cerrahi Derg. 2009;15:120-9.
26. Miquet Romero LM, Rodríguez Garcell R. Nutrición en la unidad de quemados. En: Protocolización de la asistencia médica en el hospital Hermanos Ameijeiras: resultados en los primeros 5 años de aplicación. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 291-9.
27. Rezen T, Rozman D, Pascussi JM, Monostory K. Interplay between cholesterol and drug metabolism. Biochim Biophys Acta. 2011;1814:146-60.
28. Hall Y. Guyton y Hall. Metabolismo de los lípidos. En Tratado de fisiología médica. 12ma ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 819-30.
29. Cofan Pujol M. Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides. Clin Invest Arterioscl [internet]. 2014[citado 15 Abr 2015];26:41-7. Disponible en : http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pid=ent_articulo=90269663&pid_ent_usuario=0&pcontactid=&pid_revista=15&ty=131&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=15v26n01a90269663pdf001.pdf
30. Martínez F, Espinosa García MT, Maldonado G, Uribe A, Flores O, Milán R, et al. El colesterol es esencial en el desarrollo embrionario y en el crecimiento celular. Rev Fac Med UNAM. 2001;44:168-76.
31. Sanhueza J, Valenzuela R, Valenzuela A. El metabolismo del colesterol: cada vez más complejo. Rev Grasas Aceites [Internet]. 2012 [citado 15 May 2015];63:373-82. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/revista/1702/V/63>
32. Errico TL, Chen X, Martin Campos JM, Julve J, Escolà-Gil JC, Blanco Vaca F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. Clin Invest Arterioscl. 2013;25:98-103.
33. Rodwell VW, Nordstrom JL, Mitschelen JJ. Regulation of HMGCo A reductase. Adv Lipid Res. 1976;14:1-74. PubMed PMID: 769497
34. Gómez Abellan P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. Endocrinol Nutr. 2012;59:50-61. PubMed PMID: 22100240
35. Vrans CL. From blood to gut: direct secretion of cholesterol via transintestinal cholesterol efflux. World J Gastroenterol. 2010;16:5953-7. PubMed PMID: 21157971.
36. Anderson RG, Goldstein J, Brown M. From cholesterol homeostasis to new paradigms in membrane biology. Trends Cell Biol 2003;13:534-9.

37. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61. PubMed PMID:21531743.
38. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. 2011;52:189-206.
39. Rosenson RS, Brewer Jr. HB, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*. 2012;125:1905-19.
40. Janice L. Raymond JL, Couch SC. Tratamiento nutricional medico en las enfermedades cardiovasculares. En: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. KRAUSE DIETOTERAPIA 13 ed. Elsevier Barcelona 2012 p: 742-81.
41. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:431-8.
42. Calandra S, Tarugi P, Speedy HE, Dean AF, Bertolini S, Shoulders CC. Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk. *J Lipid Res*. 2011;52:1885-1926.
43. Horvat S, McWhir J, Rozman D. Defects in cholesterol synthesis genes in mouse and in humans: Lessons for drug development and safer treatments. *Drug Metab Rev*. 2011;43:69-90.
44. González Urbaneja I. Radicales libres. Algunas consideraciones clínicas. *Gac Méd Caracas*. 2006;114:91-8.
45. Oster P, Muchowski H, Heuck CC, Schlierf G. The prognostic significance of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Klin Wochenschr*. 1981;59:857-60.
46. Evesque H, Gancel A, Pertuet S, Czernichow P, Courtois H. Hypocholesterolemia: prevalence, diagnostic and prognostic value. Study in a department of internal medicine. *Presse Med*. 1991;20:1935-8.
47. Hettlarrafchy SH, Dziewolski P. Pathophysiology and types of burns. *BMJ*. 2004;328:1427-9.
48. Elmehdawi RR. Hypolipidemia. A word of caution. *Libyan J Med*. 2008;3:84-90.
49. Fon Tacer K, Pompon D, Rozman D. Adaptation of cholesterol synthesis to fasting and TNF- α : profiling cholesterol intermediates in the liver, brain, and testis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121:619-25.
50. Dunham CM, Fealk MH, Sever WE. Following Severe Injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection. *Crit Care*. 2003;7:145-53.

51. Song JX, Ren JY, Chen H. Primary and secondary hypocholesterolemia. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2010;42:612-25.
52. [Lee JG](#), [Koh SJ](#), [Yoo SY](#), [Yu JR](#), [Lee SA](#), [Koh G](#). Characteristics of Subjects with Very Low Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk for Intracerebral Hemorrhage. *Korean J Intern Med*. 2012;27:317-26. PubMed: PMID: 23019397.
53. [Valappil AV](#), [Chaudhary NV](#), [Praveenkumar R](#), [Gopalakrishnan B](#), [Girija AS](#). Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15:19-22. PubMed: PMID: 22412267.
54. Leardi S, Altilia F, Delmonaco S, Cianca G, Pietroletti R, Simi M. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. *Ann Ital Chir*. 2000;71:233-7.
55. Richardson JP, Hricz L. Risk factors for the development of bacteremia in nursing home patients. *Arch Fam Med*. 1995;4:785-9.
56. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, Piccioni E, Sgadari A, Gui D, et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg*. 1996;131:641-5.
57. Fraunberger P, Hahn J, Holler E, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol levels in neutropenic patients with fever. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:304-7.
58. Ganda OP. Clinician understanding of cholesterol treatment guidelines-reply. *JAMA*. 2015;313:2382. doi: 10.1001/jama.2015.5526. PubMed: PMID: 26080351.
59. Barlage S, Gnewuch C, Liebisch G, Wolf Z, Audebert FX, Glück T, et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. *Intensive Care Med*. 2009;35:1877-85. doi: 10.1007/s00134-009-1609-y. Epub 2009 Aug 8.
60. Crook MA, Velauthar U, Moran L, Griffiths W. Hypocholesterolaemia in a hospital population. *Ann Clin Biochem*. 1999;36:613-6.
61. Bakalar B, Hyspler R, Pachl J, Zadak Z. Changes in cholesterol and its precursors during the first days after major trauma. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115:775-9.
62. Moutzouri E, Elisaf M, Liberopoulos EN. Hypocholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:200-21.
63. Yang X, So WY, Ma RC, [Ko GT](#), [Kong AP](#), [Zhao H](#), et al. Low LDL cholesterol, albuminuria, and statins for the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes Care*. 2009;32:1826-32.
64. Benn M, Tybjaerg Hansen A, Stender S, Frikke Schmidt R, Nordestgaard BG. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: a mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:508-19.

65. D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1213-8.
66. Windler E, Ewers Grabow U, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Investig*. 1994;72:939-43.
67. Fraunberger P, Pilz G, Cremer P. Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock*. 1998;10:359-63.
68. Vinha PP, Martinez EZ, Vannucchi H, Marchini JS, Farina JA, Jordao AA. Effect of acute thermal injury in status of serum vitamins, inflammatory markers, and oxidative stress markers: preliminary data [abstract]. *J Burn Care Res*. 2013;34:e87-91. doi: 10.1097/BCR.0b013e31826fc506. PubMed: PMID: 23370992.
69. Ried LD. Improving severe sepsis outcomes, managing cholesterol in patients with diabetes, and pediatric adverse events. *J Am Pharm Assoc*. 2011; 51:784-6.
70. Sharpe LJ, Burns V, Brown AJ. A lipidomic perspective on intermediates in cholesterol synthesis as indicators of disease status [abstract]. *J Genet Genomics*. 2014; 41:275-82. doi: 10.1016/j.jgg.2014.03.001. PubMed: PMID: 24894354.
71. Vyroubal P, Hyspler R, Tichá A, Samek J, Cerman J, Havel E, et al. Disturbance of synthesis of cholesterol and its precursors in clinically serious conditions. *VnitrLek*. 2011;57:441-50.
72. González Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, Ulibarri JI, Culebras J. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment. *Nutr Hosp*. 2011;26:594-601.
73. León Pérez DO, Molina Reinaldo Y. Evaluación del estado nutricional en el paciente crítico. En: *Medicina Intensiva. Nutrición al crítico*. León Pérez DO. Editor. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013. p.17-25.
74. [Biller K](#), [Fae P](#), [Germann R](#), [Drexel H](#), [Walli AK](#), [Fraunberger P](#). Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection [abstract]. *Shock*. 2014;42:139-2. doi: 10.1097/SHK.0000000000000187. PubMed: PMID: 24727873.
75. Druml W. Is colesterol a condicionally esencial nutrient in critically ill patients? *Wien Klim Wochenschr*. 2003;115:740-72.

Recibido: 20 de septiembre de 2016.

Aprobado: 22 de noviembre de 2016.

Luz Marina Miquet Romero. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 701 e/ Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, CP 10400. La Habana, Cuba. Correo electrónico: lmiquet@infomed.sld.cu