

TRABAJOS DE REVISIÓN

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"
Departamento de Investigaciones Médico-Militares

RESPUESTA INMUNITARIA EN EL PACIENTE QUEMADO

Tte. Cor. Mireida Rodríguez Acosta¹ y Tte. Cor. Gema González Plana²

RESUMEN

El paciente quemado es por definición, un paciente quirúrgico, traumatizado y extremadamente complejo por las repercusiones vitales, funcionales, estéticas y psicológicas que presenta. Los principales trastornos inmunológicos se centran en la anergia a antígenos y mitógenos, cambios en las subpoblaciones linfocitarias, deficiencias en los mecanismos de fagocitosis, alteraciones en la expresión y producción de citocinas y sus receptores, moléculas de adhesión y presentación de antígenos leucocitarios, asociados a disminución de proteínas plasmáticas como las inmunoglobulinas, factores del complemento y a la peroxidación lipídica con producción de radicales libres del oxígeno. Todas las alteraciones hacen del paciente quemado prototipo de enfermo inmunocomprometido, propenso a la instauración y desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que puede conducirlo a la muerte. El presente trabajo aborda de forma sintética esta apasionante temática, sobre todo al tratar de dar una visión de sus mecanismos fundamentales de producción.

DeCS: QUEMADURAS/complicaciones; QUEMADURAS/inmunología; SINDROME SEPTICO/mortalidad; UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA.

La incidencia de la enfermedad por quemaduras no es bien conocida; se ha estimado que cada año el 1 % de la población de los Estados Unidos de Norteamérica sufre algún tipo de lesión. En el país desde 1994 a 1997 se recibieron en los cuerpos de guardia 15 975 pacientes

adultos quemados, de ellos 10 639 requirieron hospitalización y 2 124 fallecieron.¹

En el último decenio ha cobrado mucha fuerza el papel que los mecanismos de respuesta inmunitaria representan para el lesionado por quemaduras, y a pesar del bagaje terapéutico desarrollado y el

¹ Especialista de II Grado en Inmunología. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar.

² Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía Plástica y Quemados. Profesora Consultante.

indetenible fomento de la industria médico-farmacéutica, continúa siendo una entidad nosológica sumamente compleja y constituye el objetivo del presente trabajo.

PIEL Y RESPUESTA INMUNITARIA

Hace más de 100 años la piel fue descrita como una cubierta protectora de otras vísceras más delicadas y de funciones más sofisticadas. En la actualidad se ha confirmado que la piel es un órgano complejo, en el que las interacciones celulares y moleculares controlan muchas respuestas importantes frente al medio ambiente.²

Los trastornos en los mecanismos defensivos se inician con la pérdida de la integridad de la piel, como uno de los órganos más extensos del cuerpo, principal barrera física entre el organismo y el medio ambiente; dicho órgano no solo cumple funciones protectoras, sino que está estrechamente vinculado a la generación y desarrollo de reacciones inmunitarias e inflamatorias locales.^{2,3}

El carácter inmunocompetente de la piel se debe en gran medida, a la presencia de células epiteliales escamosas (queratinocitos), que abarcan aproximadamente el 95 % de las células de la epidermis y actúan como células presentadoras de antígenos (CPA) capaces de inducir la producción de varias citocinas como las interleucinas 1, 3 y 6 (IL-1, IL-3, IL-6) y el factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos (FEC-GM).^{4,5}

Las citocinas son una familia de mediadores proteicos de la inmunidad natural y adquirida que se sintetizan en respuesta a estímulos inflamatorios o antigénicos. Actúan de forma autocrina, paracrina y regulan la magnitud y naturaleza de las respuestas, así como la proliferación y diferenciación de células inmunocomprometidas.

Se han clasificado en 4 grupos atendiendo a su acción principal.⁴

El primer grupo de citocinas media la inmunidad natural, cuya fuente predominante es el fagocito mononuclear e incluye los interferones (INF) tipo I, las citocinas proinflamatorias como la IL-1b, IL-6, el factor de necrosis tumoral (FNC) y los miembros de la superfamilia de las quimiocinas, como la IL-8.

El segundo grupo sirve para regular la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos. Incluye la IL-2, IL-4 y el factor transformador de crecimiento beta (FTCb) que inhibe las respuestas de los linfocitos.

El tercer grupo de citocinas tiene la función de activar a los leucocitos inflamatorios y colocarlos bajo la regulación de las células T. Este grupo comprende el INF 8, principal activador de los fagocitos mononucleares, el FNTa, la linfotoxina (FNT b), un activador de neutrófilos, la IL-10, regulador negativo de la función del fagocito mononuclear, la IL-5 activador de eosinófilos y la IL-12 producida por los fagocitos mononucleares, un estimulador de las células asesinas naturales o natural Killer (NK).

El cuarto grupo, llamado el de los factores estimuladores de colonias, agrupa citocinas derivadas de las células estromales medulares y de las células T (origen tímico) que estimulan la proliferación de los progenitores de la médula ósea.

Los queratinocitos se activan también en presencia de otras citocinas derivadas de células T como en INF 8. Todas las citocinas secretadas por los queratinocitos estimulan la quimiotaxis, la activación leucocitaria y por lo tanto el desarrollo de un proceso inflamatorio inicialmente local y después sistémico.²

Las células de Langerhans están también representadas en la epidermis (3 a 5 %);

ellas captan y procesan las señales antigénicas y comunican esta información a las células linfoides.² La presencia en la piel de terminaciones nerviosas y los procesos axonales sirven además para alertar contra posibles factores dañosos del entorno y contribuyen a la regulación de las células inmunocompetentes.

Existen además linfocitos intraepidérmicos que constituyen el 2 % de los linfocitos asociados a la piel, cuya mayoría son células T citotóxicas supresoras. Fenotípicamente expresan el antígeno linfocitario cutáneo -1 (ALC-1) que es reconocido por moléculas de adhesión expresadas tempranamente en la inflamación.²

PRINCIPALES ALTERACIONES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN EL PACIENTE QUEMADO

Para la introducción y regulación de la respuesta inmunitaria es imprescindible la participación de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad o complejo mayor (MHC), cuyos productos se expresan en las superficies de diversas células como moléculas o antígenos que proporcionan un sistema de muestra de péptidos a las células T.⁶⁻⁸

En el paciente quemado se ha observado una marcada disminución en la expresión de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en la superficie de monocitos, más evidente en pacientes sépticas, por lo que ha sido considerado como elemento pronóstico en la aparición de infecciones.⁹⁻¹¹

La especificidad de la respuesta inmune se debe a los linfocitos; ellos poseen subgrupos que difieren en sus funciones y en los productos proteicos expresados en membrana, los linfocitos B productores de inmunoglobulinas (Ig) y los linfocitos T.

Existen moléculas en las superficies de leucocitos y plaquetas, que pueden distinguirse con la ayuda de los anticuerpos monoclonales y pueden ser utilizadas para diferenciar las distintas poblaciones celulares. A este grupo se le conoce como conjuntos de diferenciación o CD. Los CD4 y el CD8 son glucoproteínas de la superficie de las células T, que se expresan en subgrupos mutuamente excluyentes de células T maduras con diferentes patrones de restricción, las CD4⁺ con función cooperadora/inductora, denominadas también T *helper* (Th) y las CD8⁺ con funciones citotóxicas/supresoras (Tc). Estas glucoproteínas sirven además como moléculas accesorias que facilitan las interacciones de las células T con las CPA. Ambas subpoblaciones reconocen antígenos peptídicos unidos a partículas que se codifican en el MHC.^{12,13}

Numerosos cambios en las subpoblaciones linfocitarias han sido encontrados después de una agresión térmica; generalmente el número de células Th decrece desde las etapas iniciales de producida la lesión y es proporcional a su grado y profundidad, mientras las Tc se elevan.¹⁴⁻¹⁸ Dentro de la población de células T hay subgrupos que producen diferentes citocinas en respuesta al estímulo antigénico. Las células CD4⁺ nativas producen principalmente IL-2 tras el encuentro inicial con el antígeno. La estimulación puede llevar a la diferenciación de estas células a una población de Th0 que produce múltiples citocinas y posteriormente a subgrupos Th1 y Th2, que tienen perfiles relativamente restringidos de producción de citocinas y funciones efectoras.⁶

Las células Th1 secretan fundamentalmente IL-2, INF gamma e IL-12 y son las principales efectoras de la inmunidad mediada por células, mientras las células

Th 2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, este subgrupo es principalmente responsable de la defensa del huésped no dependientemente de fagocitos (inmunidad humoral).^{6,8}

En la enfermedad por quemaduras, la respuesta inmunitaria está sesgada a la producción de un patrón de citocinas Th 2, con supresión global del fenotipo Th1. Este cambio incrementa considerablemente el riesgo de infección entre los pacientes quemados.¹⁴⁻²¹

La activación de linfocitos en reposo por acción de mitógenos (sustancias capaces de estimular la población linfocitaria) como la concanavalina A (Con A) y fitohemaglutinina (FHA) inducen a la aparición de receptores de superficie y a la generación de mediadores solubles con síntesis de DNA y división de estas células. Esta respuesta se ha visto suprimida significativamente después del daño térmico. Se ha postulado la hipótesis de que esta supresión pueda ser por inducción de apoptosis en los linfocitos, a la acción de la prostaglandina E_o , el óxido nítrico (NO), a la presencia de factores supresores en el suero, así como a alteraciones de los mecanismos moleculares que intervienen en el proceso de activación linfocitaria.²²⁻²⁶

Un componente básico de la migración y del reconocimiento celular lo constituye la adhesión de unas células con otras o su unión a matrices extracelulares; estos fenómenos subyacen en muchos procesos biológicos, incluidas las respuestas inmunitarias e inflamatorias.

Las responsables de estas funciones son las moléculas de adhesión, que han sido agrupadas en 4 familias: inmunoglobulinas, integrinas, selectinas y las cadherinas.^{7,26}

En el paciente quemado se producen importantes alteraciones en la expresión de algunas de estas moléculas. Se ha demostrado un incremento en la expresión de ad-

hesión molecular intercelular-1 (AMIC-1) y de CD11a / CD18 y CD11b / CD18 pertenecientes a la superfamilia de las integrinas, así como una pérdida de L-selectina.²⁷⁻²⁹

El daño térmico agudo provoca alteraciones en los leucocitos polimorfonucleares; se produce una acción inflamatoria localizada que conduce a una dilatación de los capilares y el aumento de la permeabilidad con extravasación de constituyentes del suero, especialmente proteínas del sistema del complemento y posteriormente una respuesta inflamatoria sistémica que conduce al daño múltiple de órganos e induce modificaciones de las células endoteliales locales y plaquetas (expresión de nuevos receptores, liberación de mediadores), que permiten una fuerte adhesión de polimorfonucleares marginados con agregación y secreción de metabolitos tóxicos que incrementan el daño orgánico. Además, ocurren trastornos en el mecanismo de la fagocitosis con disminución de la capacidad opsonica del suero, cambios en la expresión de receptores para las opsoninas y disminución del estallido respiratorio.³⁰⁻³³

El estrés oxidativo es otro elemento favorecedor del daño inmunológico de la enfermedad por quemaduras. Los polimorfonucleares constituyen una fuente importante de radicales libres del O_2 , al ser activados por proteínas que actúan específicamente sobre ellos. Se ha hallado un incremento en los niveles de óxido nítrico y de especies reactivas del oxígeno en monocitos macrófagos, con disminución de la función de los sistemas antioxidantes.^{3,24}

Existen también elementos que colaboran en la aparición del desbalance inmunológico, como son: las toxinas que provienen de la coagulación y destrucción hística originada por la lesión, la elevada actividad metabólica de las células vecinas y la existencia de una toxina encontra-

da en la piel de estos sujetos que ha sido caracterizada como un complejo trimérico polimerizado de 6 proteínas lipídicas de la membrana celular, complejo de proteínas lipídicas (CPL). Esta toxina ha mostrado su capacidad para inhibir la proliferación normal de linfocitos T en respuesta a mitógenos como PHA, así como la producción de inmunoglobulinas por las células B.⁴

La síntesis de Ig en los pacientes quemados está marcadamente disminuida. Se ha reportado un deterioro en los niveles de IgG, A y M inmediatamente después de sufrida la lesión.^{34,35}

Las toxinas provenientes de diversos microorganismos y entre ellas la endotoxina de la pared de las bacterias gramnegativas conocidas como LPS (lipopolisacárido), es un potente estimulador de la producción de citocinas por los macrófagos que agravan el estado inmune del paciente quemado.⁴

En el lesionado por quemaduras se reúnen una serie de factores celulares y humorales, locales y sistémicos que favorecen la aparición de un desbalance en su respuesta inmunitaria y el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica, que al complementarse potencian la susceptibilidad a las infecciones y conducen a lesión hística severa, *shock*, síndrome de insuficiencia multiorgánica y muerte.

Intervenciones terapéuticas necesarias y frecuentes (como el empleo de antibióticos de amplio espectro a altas dosis, anestésicos, transfusiones, neorectomías e injertos de piel) asociados al estrés, al déficit nutricional y a la translocación bacteriana en los lesionados, hacen del paciente quemado un paciente de muy difícil manejo.³⁶⁻⁴³

El conocimiento de las bases celulares y moleculares que subyacen en las alteraciones de la respuesta inmunitaria en la enfermedad por quemaduras, puede contribuir a la búsqueda de nuevas y mejores opciones terapéuticas para estos lesionados. Este trabajo es una especie de revisión de la fisiopatología de la propuesta inmunitaria en el paciente quemado, y de cómo éste puede evolucionar hacia el daño multiorgánico y a la muerte, además de constituir sólo un punto de partida en el estudio de esta apasionante temática.

SUMMARY

The patient with burn injuries is by definition a surgical, traumatic and extremely complex patient due to the vital, functional, aesthetic and psychological repercussions that she/he presents. The main immune disorders are focused on an anergy to antigens and mitogens, changes in lymphocyte subpopulations, deficiencies in the phagocytosis mechanism, altered expression and production of cytokines and its receptors; adhesion molecules and occurrence of leukocyte antigens associated with decrease of plasma proteins like immunoglobulins, complement factors and lipid peroxidation producing free oxygen radicals. All these disorders turn the patient with burn injuries into a prototype of immunocompromised patient who is prone to the onset and development of systemic inflammatory response syndrome that may lead him/her to death. This paper dealt with this exciting issue in a synthetic way, mainly it tries to give a vision of the main mechanisms of production.

Subject headings: BURNS/complications; BURNS/immunology; SEPSIS SYNDROME/mortality; INTENSIVE CARE UNITS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico 1998. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1999.
2. Murphy G, Mihm M. La piel. En: Conran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 6ta ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1999:1215-58.

3. Broche Valle F, Céspedes Miranda E, Saldaña Bernabeu A, Cruz Pérez A. La enfermedad por quemaduras como modelo de respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999;18(2):77-85.
4. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Citocinas. En: Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología molecular y celular*. 2 ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1995:127-49.
5. Feldmann M. Cooperación celular en la respuesta de anticuerpos. En: Roitt IM, Brostoff, Male DK. *Inmunología*. 3 era ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1994:7.8-7.13.
6. Contran RS, Kumar V, Collins T. Trastornos de la inmunidad. En: Contran RS, Kumar V, Collins T. *Patología estructural y funcional*. 6ta ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1999:201-76.
7. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Complejo principal de histocompatibilidad. En: Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología molecular y celular*. 2da. ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1995:106-26.
8. Owen M, Steward M. Reconocimientos del antígeno. En: Roitt IM, Brostoff J, Male DK. *Inmunología*. 3 ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1994:6.1-6.13.
9. Sachse C, Prügge M, Cramer G, Pallua N, Henkel E. Association between reduced human leukocyte antigen (HLA-DR) expression on blood monocyte and increased plasma level of interleukin 10 in patients with severe burns. *Clin Chem Lab Med* 1990;37(3):193-8.
10. Zwaldlo-Klarwasser G, Kauh W, Schmitz C, Hettich R. Influence of severe burn injury on the expression of RM 3/1 and HLA-DR antigens in human blood monocytes. *J Burn Care Rehabil* 1996;17(4):287-93.
11. Ditschkowski M, Kreuzfelder E, Majetschak M, Schade UF, Obertacke U, Grosse-Wilde H. HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. *Ann Surg* 1999;229(2):46-54.
12. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Célula T: base molecular de su actividad y del reconocimiento del antígeno. En: Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología molecular y celular*. 2 ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1995:150-83.
13. Ellmeir W, Sawada S, Littman DR. The regulation of CD4 and CD8 correceptor gene expression during T cell development. *Ann Rev Immunol* 1999;17:523-54.
14. Zedler S, Faist E, Ostermeir B, von Donners M, Marck GH, Schilderberg FW. Postburn constitutional changes in T cell reactivity occur in CD8 rather than in CD4 cells. *J Trauma* 1997;42(5):872-80.
15. Deveci M, Sengenzer M, Bozkurt M, Eski M, Inal M. Comparison of lymphocyte populations in cutaneous and electrical burns patients: a clinical study. *Burns* 2000;26(3):229-32.
16. Hunt JP, Hunter CT, Brownstein MR, Giannopoulos A, Hultman CS, de Serres S, et al. The effector component of the cytotoxic T cell response has biphasic pattern after burn injury. *J Surg Res* 1998;80(2):243-51.
17. Kelly JL, O Suileabhain CB, Soherg CC, Mannick JA. Severe injury triggers antigen-specific T helper cell dysfunction. *Shock* 1999;12(1):39-45.
18. Murphy KM, Ouyan W, Farrar JD, Yang J, Ranganath S, Asnagli H. Signaling and transcription in T helper development. *Ann Rev Immunol* 2000;18:451-94.
19. Kavanagh EG, Kelly JL, Lyons A, Soberg CC, Mannick JA, Ledere JA. Burn injury primes naive CD4 T cells for augmented T helper -1 response. *Surgery* 1998;124(2):269-76.
20. O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML. Major injury leads to predominance of the T helper 2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decrease resistance to infection. *Ann Surg* 1995;222(4):482-90.
21. Zeddeler S, Bone RC, Bane AE, von Donnersmarck GH, Faist E. T cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns. *Crit Care Med* 1999;27(1):66-72.
22. Schawacha MG, Samg TS, Catania RA, Chaudry IH. Thermal injury alters macrophage responses to prostaglandin E2: contribution to the enhancement of inducible nitric oxide synthase activity. *J Leukoc Biol* 1998;64(6):40-6.
23. Masson I, Mathieu J, Nulland XB, De Sousa M, Chanaud B, Strzalko S, et al. Role of nitric oxide in depressed lymphoproliferative response and altered cytokine production following thermal injury in rats. *Cell Immunol* 1998;186(2):121-32.
24. Schawacha MG, Summers SD. Thermal injury induced immunosuppression in mice: role of macrophage-derived reactive nitrogen intermediates. *J Leukoc Biol* 1998;63(1):51-8.
25. Teodorczyk-Injeyan JA, Cembrynska-Nowack M, Lalani S, Peters NJ, Mills GB. Immune deficiency following thermal trauma is associated with apoptotic cell death. *J Clin Immunol* 1995;15(5):318-28.
26. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Anatomía funcional de las respuestas inmunitarias locales y sistémicas. En: Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología molecular y celular*. 2 ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1995:248-64.
27. Li Z, Yang X, Lou X. Effects of CD11/CD18 on adhesion between endothelial cell and PMN and its expression in early stage postburn. *Chung Hua Cheng Hsing Shao Shang Wai Ko Tsa Chih* 1997;13(5):372-6.

28. Ahmed S el-D, Shahat AS, Saad SO. Assessment of certain neutrophil receptors, opsonophagocytosis and soluble intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1) following thermal injury. *Burns* 1999;25(5):395-40.
29. Nakae H, Endo S, Yamada Y, Inada K. Bound and soluble adhesion molecule and cytokine levels in patients with severe burns. *Burns* 2000;26(1):139-44.
30. Piccolo MT, Wang Y, Verbrugge S, Warner RL, Sannomiya P, Piccolo NS, et al. Role of chemotactic factors in neutrophil activation after thermal injury rats. *Inflammation* 1990;19(3):112-23.
31. Khlopovakaia SI, Sudagov RS. Changes in the opsoning capacity of the blood serum in rats after irradiation and after a combined radiation-thermal lesion. *Inv Akad Nauk Ser Biol* 1996;1(1):96-102.
32. Nakae H, Endo S, Inada K, Yoshida M. Chronological changes in the complement system in sepsis. *Surg Today* 1996;26(4):222-9.
33. Lambris JD, Reid KBM, Volanakis JE. The evolution, structure, biology and pathophysiology of complement. *Immunol Today* 1999;20(5):519-23.
34. Bariar LM, Bal A, Hasan LMA, Sharma V. Serum levels of immunoglobulins in thermal burns. *J Indian Med Assoc* 1996;94(4):133-4.
35. Nishimura Y, Yamamoto H, de Serres S, Meyer AA. Transforming growth factor-beta impairs postburn immunoglobulin production by limiting B cell proliferation but not cellular synthesis. *J Trauma* 1999;46(5):881-5.
36. Howard RJ. Effect of burn injury, mechanical trauma and operation on immune defenses. *Surg Clin North Am* 1979;59(2):199-209.
37. Yamamoto H, Siltharm S, de Serres S, Hultman CS, Meyer AA. Effect of ciclooxigenase inhibition on vitro B cell function after burn injury. *J Trauma* 1996;41(4):612-4.
38. Yao YM, Lu LR, Yu Y, Liang HP, Cheng JS, Sh ZG, et al. Influence of selective decontamination of the digestive tract on cell-mediated immune function and bacteria/endotoxin translocation in thermally injured rats. *J Trauma* 1997;42(6):1073-9.
39. Yu Y, Sheng ZY, Tian H. An experimental study on injury of intestinal immunobARRIER in rat after scald. *Chung Hua Cheng Hsing Shao Shang Wai Ko Tsa Chih* 1996;12(2):86-9.
40. Yao Y, Sheng Z, Yu Y. The relationship between abnormalities of all cell-mediated immunity and gut origin endotoxemia in a rat model of thermal injury. *Chung Hua Cheng Hsing Shao Shang Wai Ko Tsa Chih* 1997;13(4):255-8.
41. Gauthier Y. Stress and skin: experimental approach. *Pathol Biol (Paris)* 1996;44(10):882-7.
42. Hoffman-Goetz L, Klarlund PB. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 1994;15(4):382-7.
43. Hultman CS, Yamamoto H, de Serres S, Frelinger JA, Meyer AA. Early but not late burn wound excision partially restores viral specific T lymphocyte cytotoxicity. *J Trauma* 1997;43(3):441-7.

Recibido: 15 de junio de 2001. Aprobado: 17 de julio de 2001.

Tte. Cor. *Mireida Rodríguez Acosta*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.