

**Activación de los receptores de tipo Toll en el adipocito: su influencia en el inicio y la permanencia de la obesidad**

**Activation of the Toll-like receptors in the adipose cell: their influence in the beginning and permanence of obesity**

**Dr. José María Basain Valdés,<sup>I</sup> MsC. María del Carmen Valdés Alonso,<sup>II</sup> MsC. Margarita Pérez Martínez<sup>II</sup> y Dra. Alicia Martínez Izquierdo<sup>II</sup>**

<sup>I</sup> Policlínico Universitario "Carlos Manuel Portuondo Lambert", Marianao, La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", Marianao, La Habana, Cuba.

**RESUMEN**

La obesidad infantil constituye un importante problema de salud en la actualidad, que está experimentando un incremento en todo el mundo. En las personas obesas el exceso de tejido adiposo blanco genera una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado, al incrementar la secreción de moléculas inflamatorias y disminuir la de antiinflamatorias -- adiponectina y citosina --. Actualmente se reconoce que el tejido adiposo posee implicaciones en la inmunidad innata debido a que en el adipocito se expresan receptores de tipo Toll, que al activarse conducen a una cascada de señalización intracelular y así se promueve el inicio de una respuesta inflamatoria. Por la importancia del tema, en este trabajo se describe dicho proceso celular y su influencia en el inicio y la perpetuación del estado proinflamatorio presente en la obesidad.

**Palabras clave:** obesidad, adipocito, estado proinflamatorio, inmunidad innata, receptores de tipo Toll.

**ABSTRACT**

Infantile obesity constitutes an important health problem at the present time that is experiencing an increment in the entire world. In obese people the excess of white adipic tissue generates a low degree chronic inflammatory response, when increasing the secretion of inflammatory molecules and diminishing the anti-inflammatory ones-- adiponectin and cytosine--. At the moment it is recognized that the adipic tissue possesses implications in the innate immunity because in the adipose cell, Toll-like receptors are expressed and drive to a cascade of intracelular signaling when being activated, and the beginning of an inflammatory response is promoted this way. Due to the importance of the topic, in this work this cellular process and its influence in the beginning and the perpetuation of the proinflammatory state in the obesity is described.

**Key words:** obesity, adipose cell, proinflammatory state, innate immunity, Toll-like receptors.

**INTRODUCCIÓN**

En la "Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud", elaborada por la Organización Mundial de la Salud,<sup>1</sup> se manifiesta el interés en la realización de estudios sobre alimentación, salud y estilo de vida. Así, mientras se diversifican los puntos de vista científicos, el grado de intervención en tales aspectos es cada vez mayor.

Tanto las estrategias políticas como los textos científicos apuntan en la misma dirección: la obesidad ha devenido una enfermedad de carácter epidémico y global, considerada como la epidemia del siglo XXI, por lo que hay que frenarla y evitarla.<sup>2,3</sup>

El sobrepeso y la obesidad infantil, que ya constituyen en este momento un importante problema de salud, están experimentando un incremento en todo el mundo, con previsiones alarmantes para los próximos años. Al respecto, España se ha convertido en uno de los países de la Unión Europea con mayor número de niños obesos y con sobrepeso.<sup>4</sup>

La última encuesta nacional de salud<sup>5</sup> realizada en Chile reveló exceso de peso corporal en 67 % pobladores adultos y sedentarismo en 88,6 %, mientras que en los escolares estas condiciones se han triplicado durante las últimas 2 décadas. Los países en desarrollo muestran esta tendencia creciente; por ejemplo, en los Estados Unidos la obesidad ha aumentado dramáticamente en los últimos 30 años y se ha convertido en una epidemia no solo en los adultos, sino también en los niños, para constituir un problema de salud pública complejo. Cabe señalar que 10 % de los escolares de todo el orbe presenta exceso de grasa corporal.<sup>6-10</sup>

Por otra parte, la obesidad es una enfermedad crónica de causa multifactorial, que resulta de la interacción entre el genotipo y el medio ambiente. El desencadenamiento de esta se debe principalmente a una reducción gradual de la actividad física, junto con un aumento en la ingestión de energía, que se debe al incremento del consumo de alimentos ricos en grasas y carbohidratos refinados, bajos en fibra y reducidos en micronutrientes, a lo que se suman la omisión de comidas, la excesiva ingestión de la llamada "comida rápida" y una nutrición poco diversificada, que se han convertido en los recientes hábitos alimentarios.<sup>11-13</sup>

De hecho, la obesidad se ha consolidado como uno de los mayores problemas de salud pública mundial que se enfrenta hoy en día. Es cada vez más común el que sean consumidos alimentos con mayor cantidad de grasas en la dieta occidental, por su facilidad de obtención, lo que repercute en la salud de la comunidad.<sup>14</sup>

Asimismo, los hábitos alimentarios se modifican en la adolescencia debido a diferentes factores que se relacionan estrechamente con los cambios biopsicosociales característicos de esta etapa. La autonomía para elegir los alimentos va ligada a la búsqueda de la propia identidad y disminuye, en gran medida, la influencia familiar en este aspecto. De igual modo, los jóvenes suelen comer fuera de casa a causa de la modificación de sus horarios escolares, y por la necesidad de pertenecer e identificarse con las costumbres y modas de su propia generación. Por tanto, debido a que biológicamente las necesidades nutricionales de los adolescentes se ven incrementadas y a que sus hábitos en general se modifican notablemente, estos conforman un grupo en riesgo de padecer malnutrición por exceso. Los hábitos alimentarios considerados como erróneos que más comúnmente se manifiestan en este conjunto poblacional son: frecuente consumo de alimentos refrigerados con alta densidad energética, bajo consumo de frutas y verduras, omisión de tiempos de comida y elevado consumo de bebidas azucaradas, carbonatadas y/o embriagantes; entre otros.<sup>15</sup>

La obesidad, como precursora de enfermedades crónicas, fue analizada inicialmente como un problema del adulto. Sin embargo, esta visión cambió posteriormente y en la actualidad se considera la obesidad infantil como uno de los principales factores de riesgo de obesidad en adultos en países occidentales; por ello la evaluación del estado nutricional y antropométrico en los niños puede servir para tomar medidas preventivas, con la finalidad de mejorar la salud en la adultez. En Chile, pese a numerosas

intervenciones realizadas en escolares, los resultados han sido poco alentadores y se decidió retirar el equipo de intervención.<sup>11,12,16,17</sup>

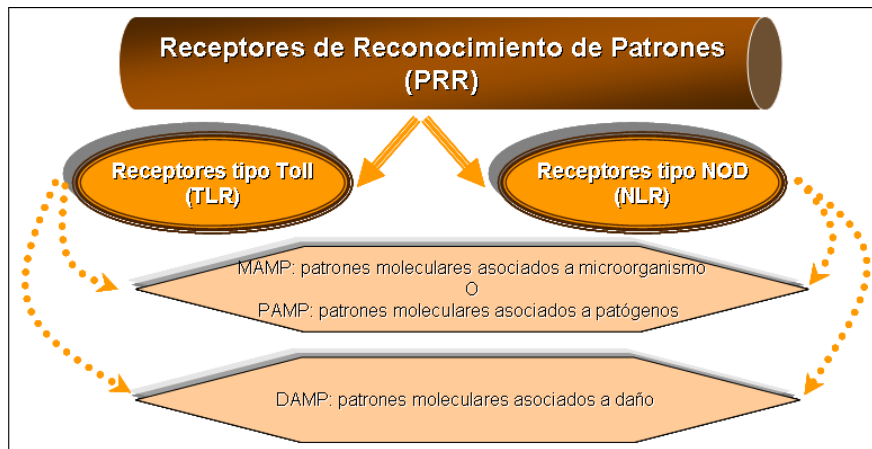
Además de traer como consecuencias, dificultades sociales, psicológicas y escolares,<sup>2</sup> la obesidad constituye un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares, afecciones respiratorias crónicas, diabetes *mellitus* y cáncer; reduce la expectativa de vida y provoca efectos económicos profundos.<sup>12,18,19</sup> En consecuencia, la obesidad es uno de los principales factores de muerte temprana.

Primariamente la obesidad ocasiona un aumento del tejido adiposo, que se manifiesta en una alteración de sus funciones bioquímicas y endocrinas, dada por una mayor infiltración de células inflamatorias dentro de dicho tejido, cuya expansión se asocia a un patrón alterado de sus citoquinas, con un predominio de las citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), la leptina, la resistina, entre otras, y una disminución de citoquinas antiinflamatorias, lo que resulta en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, con en el aumento, a largo plazo, de varias enfermedades crónicas importantes. En la actualidad se ha propuesto que la activación de los receptores de tipo Toll (TLR, por sus siglas del inglés *toll-like receptor*) en el adipocito puede producir esta inflamación crónica de baja intensidad existente en la obesidad.<sup>18,20</sup>

## DESARROLLO

El sistema inmunitario innato controla y modula la respuesta a microorganismos y a productos microbianos por medio de receptores que están codificados en la línea germinal, entre ellos los receptores de tipo Toll y los de tipo Nod (NLR).<sup>21</sup>

Las células del sistema inmunitario innato como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas (CD), que forman parte de la respuesta inmunológica innata, expresan un conjunto de receptores de membrana ante estímulos internos y externos, conocidos como receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas del inglés *pattern recognition receptor*). Existen 2 tipos: los denominados patrones moleculares asociados a agentes patógenos (PAMP, siglas del inglés *pathogen-associated molecular patterns*), los cuales reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos patógenos; y los denominados patrones moleculares asociados a daño (DAMP, siglas en inglés de *damage-associated molecular patterns*), que reconocen y se unen a moléculas endógenas, es decir, son liberados por tejidos que han presentado algún tipo de daño. La interacción de los PRR con los PAMP o los DAMP permite iniciar con rapidez una respuesta frente a procesos infecciosos o de daño tisular, respectivamente, a través de la activación de la respuesta inflamatoria y/o de reparación del tejido.<sup>22,23</sup> En la figura 1 se muestran los diferentes tipos de receptores de reconocimiento de patrones.

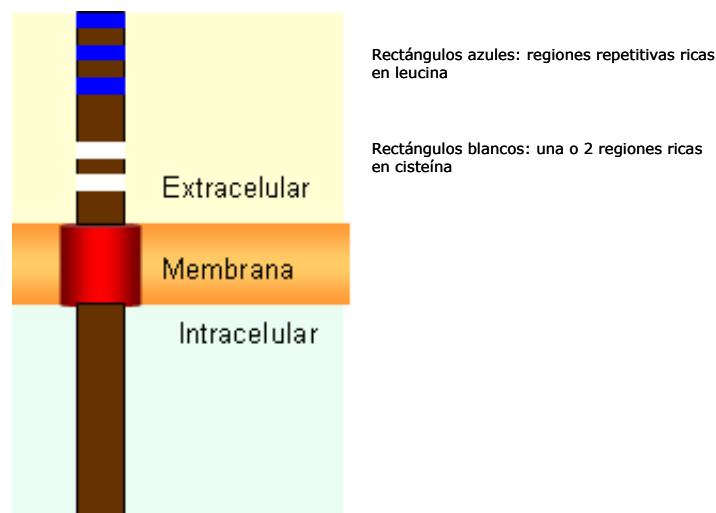


**Fig. 1.** Tipos de receptores de reconocimiento de patrones que intervienen en la respuesta inmunitaria

Entre los diferentes grupos de PRR se encuentra el de los receptores de tipo Toll, que ha sido caracterizado ampliamente como un conjunto de receptores cruciales para el reconocimiento tanto de los PAMP como de los DAMP.<sup>22,23</sup>

Originalmente se describió la proteína Toll como la causante de la polaridad dorsoventral en el embrión de *Drosophila* y en la mosca adulta, al intervenir en la protección de infecciones fúngicas. Por su parte, en el ser humano se han descrito 13 tipos funcionales de receptores de tipo Toll, que se diferencian por su secuencia de aminoácidos y presentan una localización celular específica, ya sea en la membrana celular o en el citoplasma.<sup>21,22,24,25</sup>

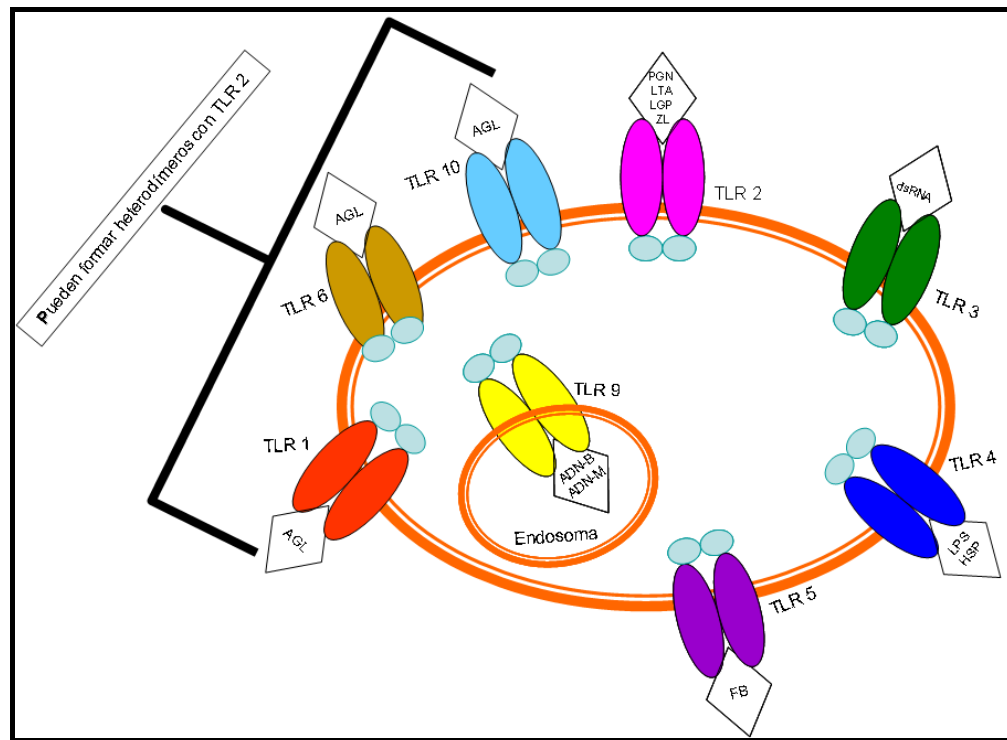
Los receptores de tipo Toll son glicoproteínas integrales de membrana de varias células (receptores transmembranales de tipo I), que en su dominio extracelular poseen regiones repetitivas ricas en leucina (LRR), de 24 a 29 aminoácidos; poseen una o 2 regiones ricas en cisteína, además de un dominio intracelular de aproximadamente 200 aminoácidos, similar al descrito en la familia de receptores de la interleucina 1 (IL-1R), denominado Toll/IL-1R (TIR), por medio del cual se lleva a cabo la transducción de señales (figura 2).<sup>21,24</sup>



**Fig 2.** Representación esquemática de los receptores de tipo Toll

Se expresan en las células del sistema inmunitario: monocitos/macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos, células B, epitelios intestinal, respiratorio y de la piel, y recientemente se ha reconocido su expresión en los adipocitos. Inducen la expresión de genes que codifican para péptidos antimicrobianos naturales, moléculas coestimuladoras y citocinas importantes para la regulación y activación de la respuesta inmunitaria adaptativa.<sup>20,24</sup>

Los TLR2 reconocen los peptidoglicanos (PGN), el ácido lipoteicoico (LTA) y las lipoproteínas de bacterias grampositivas (LGP), así como el zimosan (ZL) de levaduras. Los TLR3 reconocen el ácido ribonucleico de doble cadena (dsRNA). Los TLR4 reconocen el lipopolisacárido (LPS) de la pared de bacterias gramnegativas, las proteínas de choque térmico (HSP) de 60 y 70 kDa, entre otros. Los TLR5 reconocen la flagelina bacteriana (FB) y los TLR9 intervienen en el reconocimiento de CpGs, de RNA no metilado. Los TLR1, TLR6 y TLR10 pueden formar heterodímeros con los TLR2, aumentando la especificidad por sus ligandos (figura 3).<sup>21</sup>



Leyenda: ADN-B (ADN bacteriano), ADN-M (ADN mitocondrial), AGL (ácidos grasos libres)

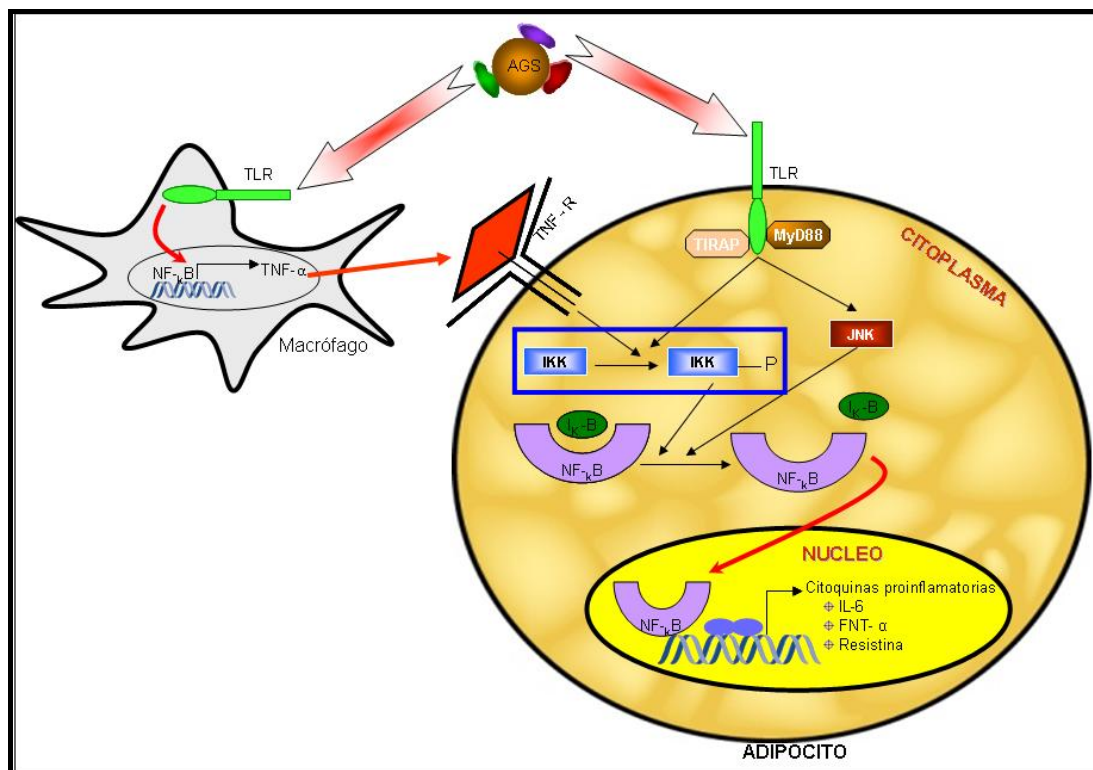
**Fig. 3.** Reconocimiento de los ligandos específicos por los distintos receptores de tipo Toll

Los TLR forman una familia de proteínas clave para la inmunidad innata. Estos receptores son sensores de agentes patógenos y reconocen patrones moleculares asociados a un amplio espectro de microorganismos infecciosos, pero además se activan por restos celulares procedentes del daño tisular. Aunque la respuesta de estos receptores constituye un mecanismo rápido de defensa frente a las infecciones, su sobreactivación produce daño inflamatorio.<sup>26</sup>

De hecho, los receptores de tipo Toll influyen en un gran número de afecciones, entre las que figura la obesidad, en la cual han sido múltiples los metabolitos asociados como generadores de inflamación sistémica de bajo grado a través de su unión a los TLR, pero

de manera específica se conoce que los ácidos grasos libres (AGL), sobre todo los saturados, como el ácido palmítico, generan una respuesta inflamatoria sistémica, por lo que se ha indicado a los ácidos grasos saturados como ligandos endógenos de los TLR en el adipocito y se han asociado con la resistencia a la insulina.<sup>20,23,26</sup>

En este fenómeno de respuesta inflamatoria sistémica, la gran cantidad de los ácidos grasos libres almacenados en el tejido adiposo pueden unirse a los TLR-1, TLR-2 y TLR-6 localizados en la superficie del macrófago, formando heterodímeros que unen lipopéptidos diacilados o triacilados e induciendo la liberación de citocinas inflamatorias, entre las que se encuentra el TNF- $\alpha$ ; molécula que puede activar a los adipocitos para inducir la secreción de citocinas inflamatorias a través de la estimulación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (FN- $\kappa$ B) (figura 4). También se ha determinado que pueden influir en el aumento de la lipólisis debido a la activación de la vía de las proteínas cinasas impulsadas por mitógenos (MAPK), que estimulan a la lipasa sensible a hormonas, lo que provoca la activación de los TLRs, tanto en los macrófagos como en los adipocitos, y contribuye a generar la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina en el propio adipocito, mediante mecanismos que disminuyen la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS) por efecto del factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6 (IL-6).<sup>20,23</sup>



AGS: ácidos grasos saturados, TNF-R: receptor del factor de necrosis tumoral, JNK: cinasa N-terminal de c-Jun; IKK: proteína cinasa IKK- $\beta$

**Fig. 4.** Influencia de los TLR en la inflamación en el adipocito

Los TLR activan dos vías: una dependiente del factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), activada por los TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 11, y la otra vía independiente de esta molécula, activada por los TLR3 y TLR4. En la vía dependiente de MyD88, los TLR activan a proteínas como a la cinasa asociada con los receptores de interleucina (IRAK) y al factor 6 asociado con el receptor del TNF- $\alpha$  (TRAF6). Consecutivamente, esta vía conduce a la activación del FN- $\kappa$ B y de la proteína-1 (AP-1); factores de transcripción que

intervienen en la expresión de las citocinas inflamatorias. Esto causaría un aumento de la inflamación sistémica presente en la obesidad y, como consecuencia, en la generación de resistencia a la insulina.<sup>20</sup>

La unión de los TLR a sus ligandos permite la interacción entre los TLR y sus respectivos ligandos, formándose el complejo ligando-receptor, lo que activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria, lo cual desencadena una cascada de señales intracelulares mediada por el NF- $\kappa$ B, el cual una vez translocado al núcleo, activa la transcripción de genes que codifican para citocinas y quimiocinas inflamatorias, tales como interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral alfa y CXL8, y así se promueve el inicio de una respuesta inflamatoria que atrae células inmunológicas a los tejidos infectados o dañados. Este proceso requiere múltiples moléculas adaptadoras intracelulares, como TIRAP y MyD88, las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKK $\alpha\beta$  para liberar el factor de transcripción NF- $\kappa$ B; este factor se transloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican las citocinas proinflamatorias.<sup>23,25,27,28</sup>

El NF- $\kappa$ B posee un papel muy importante al regular la expresión de quimiocinas y citoquinas, tales como VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) y MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), entre otros. La VCAM-1 regula la adhesión de los monocitos al endotelio disfuncional, mientras que el MCP-1 posee una actividad mitogénica sobre los monolitos, facilitando su penetración al subendotelio y su posterior transformación en macrófagos. Igualmente, el NF- $\kappa$ B participa en la oxidación, diferenciación de macrófagos, proliferación de células musculares lisas (CML) y apoptosis. Todos estos fenómenos desempeñan una función clave durante el inicio y la perpetuación de la inflamación sistémica de bajo grado asociada con la obesidad; en este sentido se crea una alteración en el estado metabólico, donde la respuesta asociada a las moléculas derivadas de este conduce a una inflamación sistémica de menor intensidad y mayor duración.<sup>23,28</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

La obesidad constituye un problema de salud mundial asociado a muchas morbilidades, las cuales están dadas, primariamente, por el aumento del tejido adiposo, debido a una alteración de sus funciones bioquímicas y endocrinas. Este estado de disfunción del adipocito se asocia a un patrón alterado de citoquinas del tejido graso, con un predominio de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, resistina, MIP-1, entre otras), y a una disminución de citoquinas antiinflamatorias (adiponectina), todo lo cual resulta en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, a lo que se añade el incremento en la expresión de los receptores de tipo Toll en el adipocito, que presentan una importantísima acción en la respuesta inmunitaria innata; de esta manera se crearía un "círculo vicioso" de la influencia de la activación de los TLR en el adipocito en el inicio y la perpetuación de la inflamación crónica de baja intensidad presente en la obesidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Ginebra: OMS; 2004 [citado 18 Dic 2015].
2. Navas López J, Palacios Ramírez J, Roca Gea A. Aproximación socio-antropológica a la obesidad infantil: estudio de caso en dos colegios de Valencia (España). Rev Nutr Campinas. 2015; 28(2): 155-63.

3. Saldívar-Cerón HI, Garmendia Ramírez A, Rocha Acevedo MA, Pérez Rodríguez P. Obesidad infantil: factor de riesgo para desarrollar pie plano. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015; 72(1): 55-60.
4. Conde Campos C, Cid André M, Morenza Fernández JL, Díaz Grávalos GJ. Prevalencia de obesidad infantil y lactancia materna. *Rev Enferm CyL.* 2015; 7(1): 80-87.
5. Chile. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud Chile 2009-2010. Santiago de Chile: Pontificia Universidad Católica; 2011.
6. Delgado Floody P, Caamaño Navarrete F, Guzmán Guzmán IP, Jerez Mayorga D, Ramírez-Campillo R, Campos Jara C, et al. Niveles de obesidad, glicemia en ayuno y condición física en escolares chilenos. *Nutr Hosp.* 2015; 31: 2445-50.
7. Méndez Ruíz M, Estay Carvajal J, Calzadilla Nuñez A, Durán Agüero S, Patricio Díaz-Narváez V. Comparación del desarrollo psicomotor en preescolares chilenos con normopeso versus sobrepeso/obesidad. *Nutr Hosp.* 2015; 32(1): 151-5.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Obesity prevalence among low-income, preschool-aged children--New York City and Los Angeles County, 2003-2011. *MMWR.* 2013; 62(2):17-22.
9. Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev.* 2012; 33: 48-70.
10. St-Pierre J, Bouchard L, Poirie P. The impact of obesity on cardiovascular structure and function: the fetal programming era. *Pediatric Health, Medicine Therapeutics.* 2012; 3: 1-8.
11. Piña Borrego CA, Fernández Fernández ML, Fonte Rodríguez N, Piña Rodríguez LK. Instrumento predictor de obesidad en adolescentes en el Policlínico Universitario "Manuel González Díaz", 2013-2014. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015; 72(1): 34-44.
12. Lorenzini R, Betancur-Ancona DA, Chel-Guerrero LA, Segura-Campos MR, Castellanos-Ruelas AF. Estado nutricional en relación con el estilo de vida de estudiantes universitarios mexicanos. *Nutr Hosp.* 2015; 32(1): 94-100.
13. De Piero A, Bassett N, Rossi A, Sammán N. Tendencia en el consumo de alimentos de estudiantes universitarios. *Nutr Hosp.* 2015; 31(4): 1824-1831.
14. Domínguez Hernández LE, Alba Betancourt C. Efecto de la metformina sobre las pruebas de función hepática durante la obesidad. *Jóvenes Ciencia.* 2015; 1(2): 292-6.
15. Oliva Chávez OH, Fragoso Díaz S. Consumo de comida rápida y obesidad, el poder de la buena alimentación en la salud. *RIDE.* 2013; 4(7): 176-99.
16. Ratner GR, Durán AS, Garrido LM, Balmaceda HS, Jadue HL, Atalah SE. Impact of an intervention on diet and physical activity on obesity prevalence in schoolchildren. *Nutr Hosp.* 2013; 28(5): 1508-14.
17. Kain J, Concha F, Moreno L, Leyton B. School-based obesity prevention intervention in Chilean children: effective in controlling, but not reducing obesity. *J Obes.* 2014; 2014: 618293.



18. Carvajal Carvajal C. Tejido adiposo, obesidad e insulinoresistencia. *Med Leg Costa Rica*. 2015; 32(2): 138-44.
19. Joffe Y, Collins M, Goedecke J. The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids. *Nutrients*. 2013; 5: 1672-705.
20. Fortis A, García-Macedo R, Maldonado-Bernal C, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. El papel de la inmunidad innata en la obesidad. *Salud Publica Mex*. 2012; 54: 171-7.
21. Sánchez-Zauco NA, Giono-Cerezo S, Maldonado-Bernal C. Receptores tipo Toll, patogénesis y respuesta inmune a *Helicobacter pylori*. *Salud Publica Mex*. 2010; 52: 447-54.
22. Geovanni Gomez H, Teresa Rugelesa M, Alberto Jaimes F. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. *Infectio*. 2015; 19(1): 40-6.
23. León-Pedroza JI, Alonso González-Tapia L, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cir Cir*. 2015; 83(6): 543-51.
24. Mayorga J, Fafuts-Morris M, Tlacuilo-Parra A, Guillén-Vargas C. Expresión de receptores tipo Toll 2 y 4 en macrófagos de piel de pacientes con esporotricosis cutánea. *Dermatol Rev Mex*. 2015; 59: 3-8.
25. Jialal I, Huet BA, Kaur H, Chien A, Devaraj S. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2012; 35(4): 900-4.
26. Guerri C. El abuso de alcohol causa inflamación en el cerebro. *SEBBM Divulgación*. 2015 [citado 18 Dic 2015].
27. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011; 30:16-34.
28. Muntaner J, Roggia R, José Badimon J. diabetes y aterotrombosis. Importante impacto en la carga global de morbilidad. Mecanismos fisiopatológicos involucrados. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2015; 44(3): 133-8.

Recibido: 17 de febrero de 2016.

Aprobado: 17 de marzo de 2016.

*José María Basain Valdés*. Policlínico Universitario "Carlos Manuel Portuondo Lambert", calle 49 entre 82 y 84, municipio de Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [josemb@infomed.sld.cu](mailto:josemb@infomed.sld.cu)