

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

Valores de HDL₂ y HDL₃ en sujetos normales, diabéticos y obesos. Índice de aterogenicidad HDL₂ /HDL₃ y HDL-c/C_t

Dr. Manuel Ucea Puig, Dra. Norma N. Alejo Inda, Dra. Xiomara Ouesada Delgado¹

Licea Puig, M. y otros: *Valores de HDL₂ y HDL₃ en sujetos normales, diabéticos y obesos. Índice de aterogenicidad HDL₂/HDL₃ y HDL-c/C_t*

Los valores de las subfracciones 2 y 3 de las lipoproteínas de alta densidad (HDL₂ y HDL₃) en las mujeres normales fueron mayores significativamente al compararlos con los hombres normales. Algo similar ocurrió en relación con la HDL₂ cuando analizamos a los hombres diabéticos y obesos con respecto a los controles. No existieron diferencias significativas de los niveles del colesterol contenido en la HDL (HDL-c) y HDL₂ al comparar a la mujeres obesas con sus controles. Los valores de HDL₃ no fueron significativamente diferentes en sujetos diabéticos y obesos con respecto a sus controles. El índice colesterol contenido en los HDL/colesterol total (HDL-c/C_t), puede ser de utilidad para predecir riesgo vascular en la población diabética y obesa y el índice HDL₂/HDL₃ lo podrían ser para los sujetos diabéticos.

INTRODUCCION

Aunque las lipoproteínas de alta densidad confieren protección contra la enfermedad arterial coronaria, el papel desempeñado por cada una de sus subfracciones no está aún bien aclarado.^{1,2} Sin embargo, existen informes donde se señala que los sujetos que han tenido reducción de la enfermedad arterial coronaria, presentaron un aumento de la concentración de HDL a expensas de la subfracción HDL₂.³⁻⁵ El colesterol no debe ser considerado sólo desde el punto de vista cuantitativo y éste requiere de estudios cualitativos más detallados. Los niveles aislados de HDL-c no tienen igual significación si se acompañan de niveles normales de colesterol, aun en presencia de niveles altos de HDL-c no existe protección si la concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) es también alta.^{6,8}

En los últimos años se le ha atribuido valor al índice HDL-c/C_t como indicador de riesgo vascular.^{9,11}

Nuestro objetivo en este trabajo, es determinar los valores de HDL₂, HDL₃ y los índices de aterogenicidad HDL₂/HDL₃, HDL-c/C_t en un grupo de sujetos normales, diabéticos y obesos.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron un total de 115 sujetos con edades comprendidas entre 20-35 y 35-50 años, sin antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, nefropatía crónica o hepato- patías, distribuidos en 3 grupos:

Grupo I. Constituido por 15 mujeres y 15 hombres normopesos y sanos, ninguno fumador. Las mujeres no tomaban anticonceptivos hormonales ni estaban sometidas a otro tratamiento médico.

Grupo II. Constituido por 30 mujeres y 15 hombres obesos (más del 20% de sobrepeso corporal) de acuerdo con la relación peso/talla.

Grupo III. Integrado por 30 mujeres y 10 hombres diabéticos.

En todos los grupos se determinaron los niveles de colesterol total,¹² triglicéridos,¹³ glicemia,¹⁴ HDL-c¹⁵ y LDL-c.¹⁶ Se consignó también la presencia o no de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, hiperlipemia, hiperuricemia o diabetes mellitus.

Para la determinación de los niveles de HDL-c se utilizó el método de doble precipitación heparina Mn Cl₂ dextrán sulfato,¹⁵ modificado por nuestro laboratorio.¹⁷

La interpretación del método utilizado se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Interpretación de los niveles de HDL-c, según el método utilizado en este trabajo

	Sexo	Pronóstico favorable	Riesgo estándar	Indicador de riesgo vascular
HDL-c (mg %)	Masculino	54	40-53	39
HDL-c (mg %)	Femenino	60	41-59	40

Análisis estadístico

Todos los datos se expresaron como media desviación estándar ($x \pm DS$). Se utilizó la prueba de diferencia de medias (prueba t de Student) para comparar los datos entre los grupos estudiados. Estos análisis fueron efectuados en una calculadora de mesa Hewlett-Packard 9815-A con programas suministrados por el fabricante y en una calculadora Sharp Compet 364 P-III con programas confeccionados en nuestro Instituto.

RESULTADOS

Los niveles de HDL₂ en hombres normales fueron de $28,5 \pm 3,06$ mg %; en los diabéticos de $20,4 \pm 4,5$ mg % y en los obesos de $18 \pm 2,03$ mg %.

La concentración de HDL₃ en sujetos normales fue de $18,3 \pm 1,98$ mg %; en los diabéticos de $16,3 \pm 3,5$ mg % y en los obesos de $16,9 \pm 1,56$ mg %.

En las mujeres normales las cifras de HDL₂ fueron de 35,74±6,6 mg %; en las diabéticas de 28,9±6,6 mg % y en las obesas de 33,9±4,6 mg %.

Los niveles de HDL₃ en mujeres normales fueron de 13,5±2,5 mg %, en las diabéticas de 12,68±2,6 mg % y en las obesas de 12,8±1,27 mg %.

Existen diferencias significativas para la HDL₂ entre los hombres normales y diabéticos (p<0,001) y entre los normales y obesos (p<0,001). En las mujeres existen diferencias significativas para la HDL₂ cuando comparamos los grupos normales y diabéticos (p<0,005), pero no detectamos diferencias al analizar los grupos de mujeres normales y obesas.

Con respecto a la HDL₃, no encontramos diferencias significativas en ninguno de los grupos estudiados (figura 1 y tabla 2).

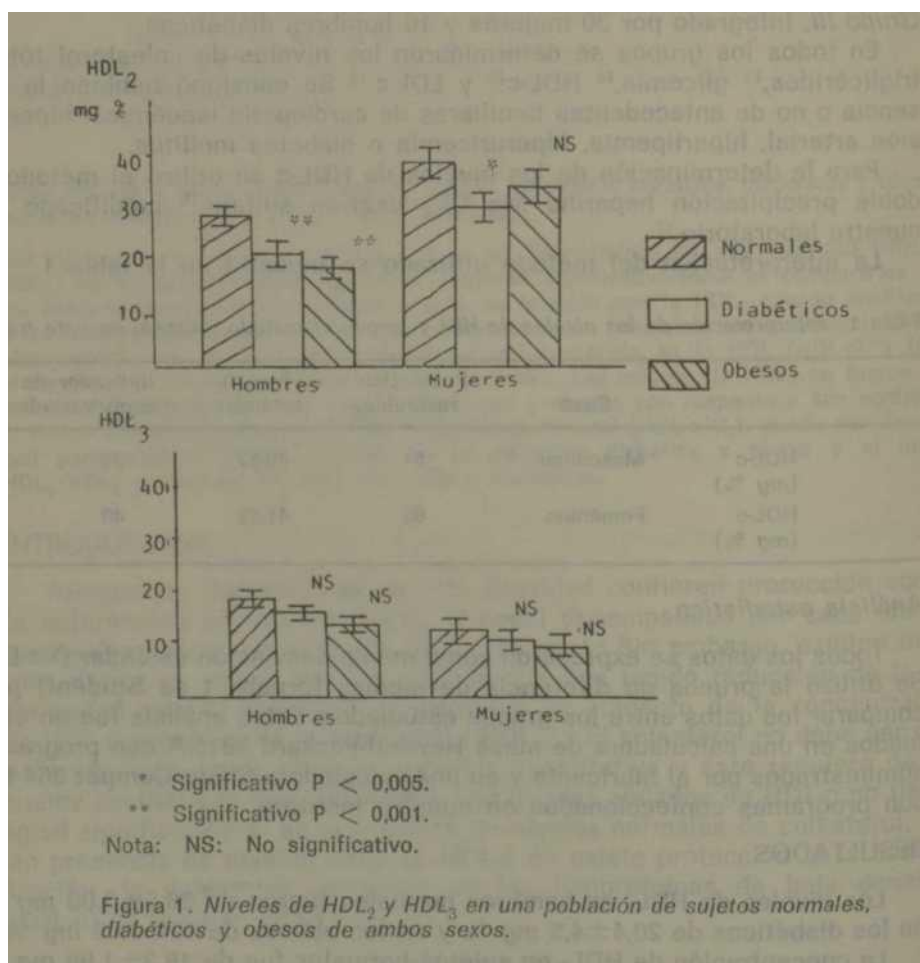


Tabla 2. Niveles de HDL₂ y HDL₃ en una población de sujetos normales, diabéticos y obesos de ambos sexos

HDL ₂					
Hombres			Mujeres		
Normales	Diabéticos	Obesos	Normales	Diabéticas	Obesas
28,5 ± 3,06 N = 15	20,4 ± 4,5 N = 10	18 ± 2,03 N = 15	35,74 ± 6,6 N = 15	28,9 ± 6,6 N = 30	33,9 ± 4,6 N = 30
HDL ₃					
Hombres			Mujeres		
Normales	Diabéticos	Obesos	Normales	Diabéticas	Obesas
18,3 ± 1,98 N = 15	16,3 ± 3,5 N = 10	16,9 ± 1,56 N = 15	13,5 ± 2,5 N = 15	12,68 ± 2,6 N = 30	12,8 ± 1,27 N = 30

Tampoco existen diferencias entre los normales, diabéticos y obesos estudiados en relación con la edad.

Índice de aterogenicidad HDL-c/C_t y HDL₂/HDL₃

El índice HDL-c/C_t calculado para los hombres normales fue de 0,25±0,04; para los diabéticos de 0,17±0,03 y para los obesos de 0,19±0,02.

Los valores obtenidos a partir del índice HDL-c/C_t en mujeres normales fueron de 0,30±0,03; en diabéticas de 0,15±0,05 y en obesas de 0,21±0,04.

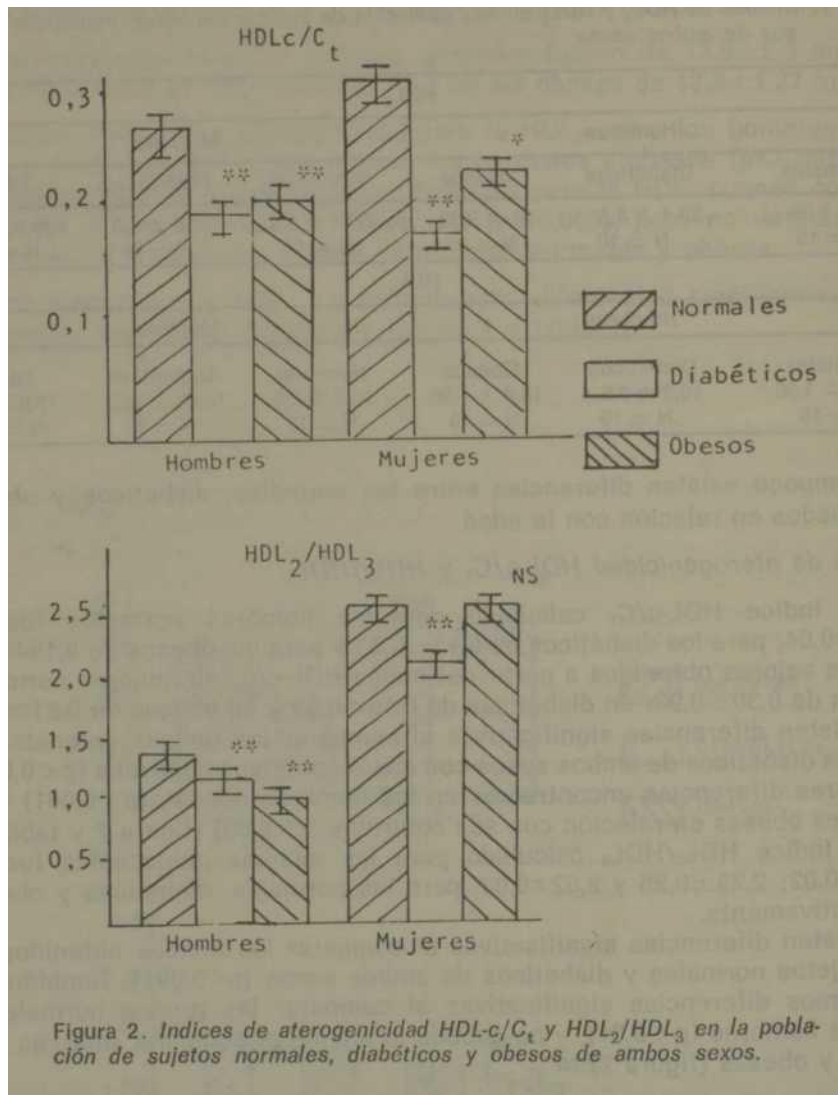
Existen diferencias significativas al comparar los índices obtenidos en sujetos diabéticos de ambos sexos con sus respectivos controles (p<0,001). Similares diferencias encontramos en los hombres obesos (p<0,001) y en mujeres obesas en relación con sus controles (p<0,05) (figura 2 y tabla 3).

El índice HDL₂/HDL₃ calculado para las mismas poblaciones fue de 1,48±0,02; 2,25±0,25 y 2,62±0,03, para las normales, diabéticas y obesas respectivamente.

Existen diferencias significativas al comparar los índices obtenidos de los sujetos normales y diabéticos de ambos sexos (p<0,001). También encontramos diferencias significativas al comparar los grupos normales y obesos hombres (p<0,01), y no sucede lo mismo al comparar mujeres normales y obesas (figura 2).

Tabla 3. Índices de aterogenicidad HDL-c/C_t y HDL₂/HDL₃ en la población de sujetos normales, diabéticos y obesos de ambos sexos

HDL-c/C _t					
Hombres			Mujeres		
Normales	Diabéticos	Obesos	Normales	Diabéticas	Obesas
0,25 ± 0,04	0,17 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,30 ± 0,03	0,15 ± 0,05	0,21 ± 0,04
HDL ₂ /HDL ₃					
Hombres			Mujeres		
Normales	Diabéticos	Obesos	Normales	Diabéticas	Obesas
1,48 ± 0,01	1,24 ± 0,03	1,06 ± 0,01	2,64 ± 0,02	2,25 ± 0,025	2,62 ± 0,03



DISCUSION

En años recientes, se le ha dado valor al estudio de las subfracciones de la HDL-c (HDL₂ y HDL₃) y existen evidencias que reflejan la relación entre la aterogénesis y la HDL₂. En un estudio realizado por *Gofman y colaboradores*⁴ durante 10 años, encontraron que la concentración media de HDL₂ (medida por ultracentrifugación) en hombres que padecían de enfermedad coronaria, era de un 32 % más baja que en los controles, mientras que la diferencia en los niveles de HDL₃ era sólo del 8 %. Más recientemente, se ha demostrado que la principal diferencia entre hombres sin

aterosclerosis o con aterosclerosis mínima o severa, radicaba en la HDL₂, pues no existían diferencias con la HDL₃.⁸

Taskinen y Nikkila,¹⁹ estudiando la relación recíproca que existía entre los niveles de estas dos subfracciones y la actividad de la lipasa lipoproteica, sugirieron que una alipoproteína de la HDL₂ podría servir de activador de esta enzima en el tejido adiposo.

Albers y Warnick,²⁰ encontraron una reducción de los niveles de HDL-c en sobrevivientes de infarto del miocardio (39,1 mg %) en relación con sus controles, (43,1 mg %) y demostraron que la disminución observada podría reflejar un cambio en la composición, una disminución de todos sus constituyentes, o ambas cosas.

Además, es importante la determinación de las subfracciones de la HDL-c; si se tiene en consideración lo difundido del uso de contraceptivos esteroideos en el mundo; éstos han sido tema de discrepancia en relación con los efectos indeseables sobre el metabolismo lipídico, hidrocarbonado y proteico, o ser capaces de provocar complicaciones de tipo cardiovascular.²⁰ Los estrógenos aumentan la velocidad de síntesis de las Apo de la HDL, pero el mecanismo por el cual los progestágenos ejercen efectos opuestos sobre los niveles de HDL-c no se conocen con exactitud. Ambas hormonas influyen primariamente en direcciones opuestas a la concentración y composición de la HDL₂, pero no de la HDL₃.^{20,22}

En nuestro estudio, los niveles de las subfracciones HDL₂ HDL₃ obtenidos en mujeres, fueron mayores al compararlos con el grupo de hombres normales. Esto concuerda con los trabajos de *Shepherd y colaboradores*,⁵ que detectaron valores de HDL₂ en mujeres, dos veces superiores a los encontrados en hombres. Además, *Gofman y colaboradores*,⁴ y *Anderson y colaboradores*,^{1,3} hallaron que las concentraciones bajas de HDL-c en hombres parecían depender principalmente de la reducción de los niveles de HDL₂, mientras que los valores elevados de HDL-c en las mujeres pudieran ser una consecuencia de la elevación de la concentración de HDL₂.

Kirstein y Carlson,²³ al estudiar 10 mujeres y 43 hombres, encontraron cifras en el mismo rango de valores que en el trabajo anterior.

Observamos en nuestro estudio, que existían diferencias significativas en lo que respecta a la HDL₂ cuando se analizaron los hombres obesos y diabéticos con respecto a sus controles. Estos últimos resultados están en concordancia con las observaciones realizadas por *Anderson*,¹ el cual planteó que cualquier variación de los niveles de HDL-c serían debidos en su mayor parte, a cambios en la concentración de HDL₂, por ser éste el componente variable de dicha fracción.

En nuestros resultados, no encontramos diferencias significativas con respecto a los valores de HDL-c en mujeres obesas con respecto a sus controles, ni tampoco existen diferencias en la HDL₂, lo que concuerda con los planteamientos de *Anderson*.³

Pensamos que la no existencia de diferencias significativas en los grupos de mujeres obesas con respecto a sus controles, se debe a la existencia de niveles más altos de HDL-c y HDL₂ observados en el sexo femenino con respecto al sexo masculino, como consecuencia de la secreción por el ovario de estrógenos, que influye en la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)²⁴ y en la actividad de la lipasa lipoproteica.²¹

La elevada actividad de esta enzima lipolítica, favorece la conversión de los quilomicrones²⁵ y VLDL²⁶ en HDL, en particular en HDL₂, que se forma a partir de la HDL₃.^{9,27,19} De aquí que antes de la menopausia la mujer tiene índices de triglicéridos y de colesterol total más bajos que el hombre, y por el contrario, niveles de HDL-c (HDL₂) más elevados.²⁸ De este modo, durante este período, la morbilidad y la mortalidad cardiovascular de la mujer es menor, pero después de la menopausia natural o quirúrgica, la mortalidad cardiovascular suele aumentar.²⁴

Los valores de HDL₃ no fueron diferentes estadísticamente en los diabéticos y obesos de ambos sexos con respecto a sus controles, lo que concuerda con lo referido en la literatura.

Con el objetivo de tener una mejor idea del riesgo de padecer de enfermedad aterosclerótica, se han estudiado una serie de índices de riesgo, pues las fracciones aisladas de cada una de las lipoproteínas no tienen igual significación si la colesterolemia es normal o no. Es necesario estudiar las relaciones existentes entre ellas, para poder valorar mejor la acción opuesta de éstas en relación con la aterogénesis.

Vtilliams y colaboradores,⁹ al estudiar 2 658 hombres normales, demostraron que la relación HDL-c/Ct era uno de los índices predictores de riesgo vascular más poderoso.

Kremer y Havekes,³⁰ señalaron que la relación HDL₂/HDL₃ era de importancia fisiológica por su fuerte correlación positiva con los niveles de C_t, pero su determinación estaba sujeta a técnicas costosas, como es la ultracentrifugación. Estas dificultades fueron superadas por *Gidez y colaboradores*,¹⁵ quienes con un método simple y específico de precipitación de la HDL₂ con dextrán sulfato, pudieron determinar dicha relación con más facilidad.

Nosotros encontramos que los índices de riesgo HDL-c/Ct y HDL₂/HDL₃ en los hombres, daban valores más bajos con respecto a las mujeres, como consecuencia de los niveles más elevados de HDL-c y HDL₂, en la población de mujeres con respecto a los hombres. Esto pudiera explicarse por la influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre el metabolismo de las lipoproteínas.

Cuando se analizan estos índices en los diabéticos y obesos con respecto a sus controles, encontramos diferencias significativas, con excepción del grupo de mujeres obesas, que no presentan diferencias en relación con el índice HDL₂/HDL₃, con respecto al control. Esto puede ser debido a que la HDL₃ no suele presentar grandes variaciones y la HDL₂ en mujeres normales y obesas se encuentra en el mismo rango de valores; es por eso que el índice HDL₂/HDL₃ en los grupos de mujeres normales y obesas, no presenta una variación significativa. En cambio, en la relación HDL-c/Ct, sí encontramos diferencias en el sexo femenino, que pueden ser adjudicadas a la elevación de los niveles de colesterol total a punto de partida del aumento del colesterol de otras fracciones lipoproteicas como la LDL, que darían cocientes menores, y por consiguiente, significativamente diferentes del grupo normal.¹⁷

SUMMARY

Licea Puig, M. et al. *HDL₂ and HDL_n values in normal, diabetic and obese individuals. Index of HDL₂/HDL₃ and HDL-c/C_t atherogenicity.*

Values of high density lipoprotein subfractions 2 and 3 (HDL₂ and HDL₃) in normal women were significantly highest when compared with normal men. Something similar occurred in relation to HDL₂ when diabetic and obese men were analyzed and compared with the controls. Non significant differences of cholesterol levels in HDL (HDL-c) and HDL₂ were found at the comparison of the obese women with their controls. HDL₃ values were not significantly different in diabetic and obese individuals in relation to their controls. HDL cholesterol content/total cholesterol index (HDL-c/C_t) can be useful for the prediction of vascular risk in the diabetic and obese population and HDL₂/HDL₃ index should be useful for the diabetic patients.

RÉSUMÉ

Licea Puig, M. et al.: *Valeurs d'HDL₂ et d'HDL₃ chez des sujets normaux, diabétiques et obèses. Indice d'athérogénicité HDL₂/HDL₃ et HDL-c/C_t.*

Les valeurs des sous-fractions 2 et 3 des lipoprotéines à haute densité (HDL₂ et HDL₃) chez les femmes normales ont été significativement supérieures à celles des hommes normaux. Quelque chose similaire a été constaté en ce qui concerne l'HDL₂ lorsqu'on a analysé les hommes diabétiques et obèses par rapport aux témoins. Il n'y a pas eu de différences significatives des taux du cholestérol contenu dans les HDL (HDL-c) et l'HDL₂, lors de comparer les femmes obèses avec leurs témoins. Les valeurs d'HDL₃ n'ont pas été significativement différentes chez les sujets diabétiques et obèses par rapport aux témoins. L'indice cholestérol contenu dans les HDL/cholestérol total (HDL-c/ C_t) peut être d'utilité pour prédire le risque vasculaire chez la population diabétique et obèse, et l'indice HDL₂/HDL₃ pour les sujets diabétiques.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson, D. W.: HDL-cholesterol: the variable components. *Lancet* I 819-820, 1978.
2. Fredrickson, D. S.; *Fl. I. Levy; F. T. Lindgren*: A comparison of heritable abnormal lipoprotein patterns as defined by two different techniques. *J Clin Invest* 47: 2446-2457, 1968.
3. Anderson, D. W.; A. V. Nichols; S. S. Pan; F. T. Lindgren: High density lipoprotein distribution. Resolution and determination of three major components in a normal population sample. *Atherosclerosis* 29: 161-179, 1978.
4. Gofman, J. W.; *IV. Young; Ft. Tandy*: Ischaemic heart disease atherosclerosis and longevity. *Circulation* 34: 679-697, 1966.
5. Shepherd, J.; C. J. Packard; J. M. Steward; T. D. Veitch Lewrie; H. Gemmell Morgan: The relationship between the cholesterol content and subfraction distribution of plasma high-density lipoproteins. *Clin Chim Acta* 101: 57-62, 1980.
6. Maiaspina, J. P.; H. Bussiere; G. Lecalve; D. Hugny: Interés de la determinación sistemática de la concentración del "colesterol bueno" en la determinación de las dislipidemias y la prevención de las afecciones cardiovasculares. Primera parte: Datos fisiológicos, patológicos y epidemiológicos. *Acta Angiológica* 5: 4-25, 1981.
7. Patterson, J. C.; B. fi. Cronish; E. C. Armstrong: The serum lipids in human atherosclerosis: an Interim report. *Circulation* 13: 224-234, 1956.
8. Kutty, K. M.; R. Jain; S. N. Huang; K. Kean: Serum pseudocholesterasa high density lipoprotein cholesterol ratio as an index of risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 115: 55-61, 1981.
9. Miettinen, T. A.: Lowered HDL-cholesterol and incidence of ischaemic heart disease. *Lancet* 1: 478-481, 1981.
10. Cruz Fernandez, J. M.: Lipoproteína de alta densidad en relación con la severidad de la arteriosclerosis coronaria y de la cardiopatía isquémica. Congreso de Cardiología, España, 1981. *Rev Esp Cardiol* 34 (Suppl I): 1-13, 1981.
11. Gurdon, T.; W. P. Castelli; M. C. Hjortland: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62: 707-714, 1977.
12. Pearson, G.; S. Stern; T. H. McGavarrck: A rapid accurate method for the determination of total cholesterol in serum. *Ann Chem* 25: 813-814, 1953.

13. *Buccolo, G.; H. David*: Quantitative determination of serum triglyceride by use of enzymes. *Clin Chem* 19: 475-482, 1973.
14. *Schmidt, F. H.*: Glucosa por hexoquinasa. Método automatizado en autoanalizador technicon modelo MT-II. *Klin Wochenschr* 39: 1244-1246, 1961.
15. *Gidez, L. I.; G. J. Miller; M. Burstein; H. A. Eder*: Analysis of plasma high density lipoprotein subclasses by a precipitation procedure. Correlation with preparative and analytical ultracentrifugation. *In: Report of the High Density Lipoprotein Methodology. Workshop. San Francisco, California, Ed. Kenneth Lippel, NIH publication No. 79-1661, 1979. Pp 328-342.*
16. *Friedewald, IV. T.; R. J. Levy; D. S. Fredrickson*: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without rise of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502, 1972.
17. *Alejo, N. N.*: Metodología para la determinación de las lipoproteínas HDL-colesterol (HDL₂ y HDL₃) y LDL-colesterol. Valores en sujetos normales, diabéticos y obesos Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología, Ciudad de La Habana, 1982.
18. *López Virella, M. F. L.; F. Stone; S. Ellis; J. A. Colwell*: Cholesterol determination in high density lipoprotein separated by three different methods. *Clin Chem* 23: 882-884, 1977.
19. *Taskinen, M. R.; E. A. Nikkila*: High density lipoprotein subfractions in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man-evidence for reciprocal regulation of HDL₂ and HDL_a levels by lipoprotein lipase. *Clin Chim Acta* 112: 325-332, 1981.
20. *Albers, J. J.; G. R. Warnick*: Multi-laboratory comparison of three heparin-Mn precipitation procedures for estimating cholesterol in high density lipoprotein. *Clin Chem* 24: 853-856, 1978.
21. *Tikknen, M. J.; E. A. Nikkila; T. Kuusi; S. Spinen*: Reduction of plasma high density lipoprotein cholesterol and increase of postheparin plasma hepatic lipase activity during progestin treatment. *Clin Chim Acta* 115: 63-71, 1981.
22. *Bagget, B.; H. A. Nash*: Effects of contraceptive steroids on serum lipoproteins and cardiovascular disease scrutinized at workshop in Bethesda. *Contraception* 21: 115-120, 1980.
23. *Kirstein, P.; K. Carlson*: Determination of the cholesterol content of high density lipoprotein subfractions HDL₂ and HDL₃ without contamination of Lp(a), in human plasma. *Clin Chim Acta* 113: 123-124, 1981.
24. *Hugny, D.; H. Bussiere; G. Lecalve; J. P. Malaspina*: Interés de la determinación sistemática de la concentración del "colesterol bueno" en la detección de las dislipidemias y la prevención de las afecciones cardiovasculares. Cuarta parte: Factores que influyen sobre el "colesterol bueno", consecuencias en el plano de la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis. *Acta Angiológica* 5: 58-97, 1981.
25. *Havel, R. J.; J. P. Kane; M. L. Kashijap*: Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipaemia in man. *J Clin Invest* 53: 32-38, 1973.
26. *Hernández Aguilera, G. M.*: Lípidos y afección vascular. *Acta Angiológica* I: 3-18, 1980.
27. *Eisenberg, S.; J. R. Patsch; T. Olivecroma; A. M. Gotto Jr.*: Effects of lipolysis on human high density lipoprotein (HDL). *Circulation* 58: 15-18, 1978.
28. *Licea, M. y otros*: Frecuencia de trastornos lipídicos en un grupo de pacientes diabéticos mayores de 15 años. *Rev Cub Med* 15: 593, 1979.
29. *Williams, P.; D. Robinson; A. Bailey*: High density lipoprotein and coronary risk factors In normal men. *Lancet* I: 72-75, 1979.
30. *Kremer, J. M. H.; L. Havekes*: Complications in the determination of HDL₂ HDL₃ ratios. *Clin Chim Acta* 109: 21-29, 1981.

Recibido: 6 de marzo de 1985

Aprobado: 12 de agosto de 1985

Dr. Manuel Licea Puig
 Instituto Nacional de Endocrinología
 Zapata y D, Vedado
 Municipio Plaza de la Revolución
 Ciudad de La Habana
 Cuba.