

TEMAS ACTUALIZADOS

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Servicios de Gastroenterología

HEPATITIS AUTOINMUNE

Dra. Mirtha Infante Velázquez¹ y Dr. Enrique Arús Soler²

RESUMEN

Se reportó, por primera vez, esta enfermedad necroinflamatoria del hígado de causa desconocida en el año 1950. Se describió principalmente en mujeres jóvenes. Se han conocido a través de la historia, varias denominaciones para esta entidad nosológica. En la actualidad, se conoce con el nombre de hepatitis autoinmune. Se desarrolla en individuos con cierta predisposición genética cuando se exponen a algún agente ambiental que aún no ha sido identificado, a partir de lo cual se desencadena un mecanismo autoinmune dirigido contra el hígado, donde tiene lugar un proceso necroinflamatorio que conduce a la fibrosis y finalmente, a la cirrosis. Se reconocen 3 tipos de hepatitis autoinmune; *el tipo I* se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antiactina; en el tipo II están presentes anticuerpos antimicrosomas contra hígado y riñón y el tipo III se caracteriza por la existencia de anticuerpos contra el antígeno soluble. El diagnóstico se basa en el estudio histológico del hígado y la presencia de los autoanticuerpos antes señalados. La hipergammaglobulinemia monoclonal es una alteración de laboratorio que caracteriza la enfermedad. Otros hallazgos de laboratorio son la elevación de las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina. Es característica de esta afección la respuesta al tratamiento con glucocorticoides. La azathioprina asociada a los corticosteroides se utiliza en los tratamientos de mantenimiento con el fin de prescribir dosis bajas de éstos y evitar sus efectos secundarios. También la azathioprina puede usarse sola como terapia de sostén.

Descriptor DeCS: HEPATOPATIAS; HEPATITIS AUTOINMUNE/genética.

La hepatitis autoinmune (HAI) es un trastorno necroinflamatorio crónico del

hígado de causa desconocida. Se asocia con la presencia en suero de distintos tipos de

¹ Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

² Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

autoanticuerpos así como valores de gammaglobulina elevados. Responde de manera favorable al tratamiento con corticosteroides.¹

Se trata de una enfermedad muy heterogénea por su amplia variedad de manifestaciones clínicas y diferencias histológicas, su mecanismo patogénico junto con la presencia de los diferentes autoanticuerpos.²

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El primer reporte de la enfermedad se debe a *Jan Waldenström* quien en el año 1950 describió una forma de hepatopatía crónica que afectaba principalmente a mujeres jóvenes y se manifestaba por ictericia, hipergammaglobulinemia, amenorrea y -en los últimos estadios- ascitis. A partir de entonces la describen otros autores con el nombre de hepatopatía crónica en mujeres jóvenes.

En 1957 se reseña una enfermedad similar en mujeres perimenopáusicas que nombran como cirrosis disproteinémica de origen desconocido en la mujer.

La asociación con el síndrome de lupus eritematoso y con la presencia de células LE en sangre fue observada en 1955 y 1959, pero el término de hepatitis lupoide fue propuesto en el año 1956.

Posteriormente, se observaron casos de cirrosis en mujeres con edad promedio de 35 años, de etiología desconocida y con síntomas de actividad adrenocortical, aumento de la gammaglobulina en suero y células LE, sin otras evidencias de lupus, que llamaron cirrosis con síndrome adrenogenital en mujeres jóvenes.

Otra designación, -hepatitis plasmocelular- surge al constatarse un infiltrado inflamatorio prominente en el hígado compuesto por células plasmáticas, fue enton-

ces cuando la enfermedad, se denominó cirrosis activa juvenil y señalaron que en sus fases iniciales no siempre se diagnosticaba cirrosis y no aparecía invariablemente en mujeres jóvenes.^{2,3}

Posteriormente se introdujo la denominación de hepatitis crónica autoinmune para unificar todos estos términos. Años más tarde, la enfermedad comenzó a ser identificada en niños y se describieron nuevos tipos de anticuerpos séricos.

En 1992, el Grupo Internacional para el estudio de esta enfermedad recomendó el nombre de hepatitis autoinmune,⁴ el cual es aceptado universalmente en los momentos actuales.

PATOGENIA

Parece ser que la enfermedad se desarrolla cuando individuos con cierta predisposición genética se exponen a un agente ambiental aún no identificado, a partir de lo cual se desencadena un mecanismo autoinmune dirigido contra el hígado donde tiene lugar un proceso necroinflamatorio progresivo que conduce a la aparición de fibrosis y cirrosis.

El o los agentes desencadenantes no han sido aún identificados y parece ser que ninguno de los anticuerpos que se desarrollan en esta entidad tienen un efecto patogénico.

Se ha encontrado una estrecha relación entre la enfermedad y el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), particularmente los haplotipos I B8 y II DR3 y Dr 52.⁵

Se conoce que hay una falta de regulación de la interacción de los linfocitos T y B en respuesta a la estimulación antigénica. Existe una alteración en el balance entre las células supresoras y cooperadoras. Bien sea un exceso en la actividad de las células T cooperadoras o un defecto

en la actividad supresora pueden conducir al desarrollo de autoinmunidad. Aunque se desconocen los agentes causales de las enfermedades autoinmunes, se sabe que el mecanismo que las genera es una pérdida de la tolerancia a los autoantígenos, que provoca una destrucción de los tejidos blancos.

CLASIFICACIÓN

La enfermedad se divide en 2 tipos fundamentales según la detección en suero de autoanticuerpos, que se utilizan como marcadores inmunoserológicos.⁶⁻¹⁰

- Tipo I: es la hepatitis autoinmune clásica o lupoide, que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes con un promedio de edad entre 35 y 40 años. En ella se destaca la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) y antiactina. Este último, el más específico, aunque no muy fácilmente asequible desde el punto de vista tecnológico.

- Tipo II: se caracteriza por la presencia de anticuerpos antimicrosoma hepato/renal de tipo I (anti MHR 1). Esta forma predomina en los niños (2-14 años), pero los adultos también pueden padecerla. Se aprecia con mayor frecuencia que en el tipo I la aparición de enfermedades inmunológicas asociadas. La hipergamma-globulinemia es menos pronunciada que en el tipo I y progresa de manera más rápida a la cirrosis.

La observación de que en algunos pacientes con hepatitis autoinmune tipo II se presentan anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (antiVHC) llevó a su subdivisión en 2 tipos: IIa (antiVHC negativo) y IIb (antiVHC positivo).^{11,12} En la actualidad se sabe que se trata de una respuesta de anticuerpos no específicos (anti GOR) como resultado de una imitación molecular

asociada con el antígeno de la hepatitis C.¹³ La posibilidad de detectar el ARN-VHC ha eliminado esta confusión. Sólo en casos muy raros ambas enfermedades coexisten, esta coincidencia se puede presentar cuando el tratamiento con interferón de la hepatitis crónica C desenmascara un proceso autoinmune.

En estas 2 formas de HAI pueden aparecer otros tipos de autoanticuerpos, lo cual hizo suponer que pudiera existir un tercer tipo.¹⁴ Se ha aceptado que la presencia del anticuerpo contra el antígeno hepático soluble (anti-AHS) identifica a la HAI tipo III,¹⁵ sin embargo, los pacientes en quienes se detecta este autoanticuerpo no se diferencian de manera significativa de aquéllos con HAI tipo I y también pueden presentar otros anticuerpos y factor reumatoideo.

AUTOANTICUERPOS EN LA HEPATITIS AUTOINMUNE

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Anticuerpos antinucleares (ANA)	+	-	-
Anticuerpos antimúsculo liso (AML)	+	-	-/+
Anticuerpo contra proteína hepática específica (anti-PHE)	+	+	+
Anticuerpo contra receptor de asialoglicoproteína	+	+	+
Anticuerpo contra antígeno de membrana hepática	-	+	+/-
Anticuerpo antimicrosoma hepatorenal (anti-MHR)	-	+	-
Anticuerpo anticitosol hepático 1 (anti CH 1)	-	+	-
Anticuerpo contra el antígeno hepático soluble (anti AHS)	-	-	+

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere la exclusión de otras posibles causas de lesión hepática: infecciones virales; hepatotoxicidad por fármacos, tóxicos o alcohol y enfermedada-

des metabólico-hereditarias como enfermedad de Wilson, hemocromatosis y déficit de alfa 1 antitripsina.

La heterogeneidad clínica es uno de los rasgos más llamativos de esta enfermedad, con un rango de manifestaciones que va desde la ausencia de síntomas hasta su presentación en forma de una hepatitis aguda grave. Entre ambos extremos se describe una amplia variedad de síntomas que van desde los muy ligeros o insidiosos que se presentan de manera inespecífica, entre los que sobresalen la astenia y las artralgias hasta presentarse los síntomas que constituyeron los síndromes de insuficiencia hepática crónica e hipertensión portal.

Desde el punto de vista de laboratorio, la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal es casi constante. La detección de títulos elevados ($> 1:80$) de los anticuerpos no-órgano y órgano específicos considerados como marcadores de la enfermedad permiten, además de contribuir al diagnóstico positivo, clasificar el tipo de HAI. Otros hallazgos de laboratorio son la elevación de las cifras de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

La biopsia hepática es imprescindible para establecer el diagnóstico; el daño histológico suele mostrar gran actividad necroinflamatoria periportal y lobulillar, formación de rosetas de hepatocitos e infiltración portal por abundantes células plasmáticas. No existe un patrón histológico estrictamente específico de HAI, sino un amplio espectro de lesión hepática que va desde hepatitis crónica con leve a moderada actividad, hasta cirrosis. Una característica diagnóstica es la respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor.

La apariencia histológica no siempre se correlaciona con la severidad clínica.¹⁶ Es posible encontrar enfermos con una clínica muy severa y cambios histológicos ligeros o pacientes asintomáticos en los que

se puede hallar una cirrosis. Sin embargo, la histología constituye el factor pronóstico más importante.¹⁷

Se han señalado criterios para el diagnóstico de HAI, los cuales permiten establecer 3 categorías: HAI posibles, HAI sugestivas y HAI diagnóstica.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS AUTOINMUNE

Concepto general: Alta prevalencia en mujeres jóvenes, evolución potencial hacia la cirrosis. Existencia de mecanismos autoinmunes en la etiología, exclusión de otras causas conocidas de hepatopatía crónica y buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides.

I. *Criterios mayores*

- Elevación persistente de las transaminasas.
- Hipergammaglobulinemia (2,5 g/dL o mayor).
- Autoanticuerpos circulantes y/o células LE positivas.
- Marcadores serológicos para virus de hepatitis, negativos.

II. *Criterios menores*

- Manifestaciones sistémicas como fiebre, artralgias, erupciones cutáneas.
- Complicaciones con otras enfermedades autoinmunes, incluyendo las del colágeno.
- Eritrosedimentación acelerada.

III. *Histología*

- Hepatitis crónica o cirrosis con marcada infiltración de células y necrosis de hepatocitos.
- Ausencia de hallazgos específicos para el diagnóstico de otras entidades.

CATEGORÍAS DE HEPATITIS AUTOINMUNE

- Diagnóstica: Todos los criterios de I y III.
- Sugestiva: Todos los criterios de I y al menos uno de II.
- Posible: Todos los criterios de I.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La HAI puede presentarse como un síndrome de insuficiencia hepática. Cuando esto ocurre hay que diferenciarlas de las restantes entidades que producen este síndrome, en particular las hepatitis virales. En otras ocasiones predominan los síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas de colestasis por lo cual es necesario excluir aquellas condiciones que provocan tales alteraciones.

Existen situaciones particulares en las que se producen diferentes hallazgos que son comunes con la cirrosis biliar primaria (CBP):

- *Síndrome de superposición –Overlap Syndrome*: en esta circunstancia la enfermedad tiene un comportamiento serológico propio de la CBP (presencia de anticuerpos antimitocondriales), pero la histología permite sospechar una HAI¹⁰ y existen evidentes signos bioquímicos de coles-tasis. La respuesta a los glucocorticoides es favorable.¹⁸
- *Colangiopatía autoinmune o inmunocolangitis*: la presentación clínica puede manifestarse por prurito y/o cifras elevadas de fosfatasa alcalina. La histología se corresponde con la CBP, pero los hallazgos serológicos son la detección de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, como ocurre en la HAI.^{19,20} También responde a los corticoides. En la actualidad se considera como una variante de la CBP y no una entidad por separado.²¹

De acuerdo con el cuadro histológico es preciso diferenciarla de otras entidades.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DIFERENCIAL

- Hepatitis crónica de causa viral
- Enfermedades hepáticas autoinmunes:
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante primaria
 - Síndrome Overlap
 - Colangiopatía autoinmune
- Hepatitis crónica por fármacos
- Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica
- Otras enfermedades crónicas del hígado:
 - Enfermedad de Wilson
 - Déficit de alfa 1 antitripsina
- Enfermedades sistémicas con participación hepática:
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Hepatitis granulomatosa
 - Colangiopatía en relación con el SIDA

Un elemento importante para hacer el diagnóstico de HAI es la coexistencia de otras enfermedades con características autoinmunes. Éstas son más frecuentes en el tipo II. Las asociaciones más frecuentes se muestran a continuación.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

- Tiroiditis crónica autoinmune
- Hipertiroidismo
- Anemia hemolítica autoinmune
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Diabetes mellitus
- Diabetes insípida
- Colitis ulcerativa idiopática
- Polimiositis
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Síndrome de Sjögren
- Enfermedad celíaca

TRATAMIENTO

Es característica en esta afección la respuesta favorable al tratamiento con glucocorticoides, por lo que esto constituye el pilar básico de la intervención terapéutica.

Deben tratarse todos los enfermos, independientemente del tipo de HAI y de la forma de presentación, incluidos aquellos con enfermedad leve y cifras no muy elevadas de aminotransferasas.

Existe consenso de que el tratamiento de elección para el comienzo deben ser los glucocorticoides de síntesis (prednisona, prednisolona o metilprednisolona). La azathioprina es la otra droga inmunosupresora utilizada; debe señalarse que no es eficaz como monoterapia para inducir remisión en la HAI, pero se asocia a los corticosteroides una vez lograda la remisión con el fin de utilizar dosis bajas de éstos y evitar sus efectos secundarios.²² Particularmente en mujeres posmenopáusicas y pacientes con diabetes, se podría iniciar con una combinación de glucocorticoides a dosis bajas (30 mg/d) con azathioprina (50 mg/d).

La pauta terapéutica es diferente si la presentación de la HAI es aguda o si el diagnóstico se hace en pacientes con hepatopatía crónica. En la primera situación, la dosis de inducción es de 1 mg/kg/d durante 1-2 sem; si se obtiene respuesta terapéutica, se comienza a bajar gradualmente la dosis (10 mg/sem) hasta 20 mg/d. La remisión puede mantenerse con una dosis de 5-10 mg/d. Si el diagnóstico de HAI se hace en pacientes con hepatopatía crónica leve o estadio de cirrosis, se requiere una dosis de prednisona menor para conseguir la remisión, bastan 15-20 mg/d; una vez conseguida la remisión, se disminuirá la dosis gradualmente hasta 5-10 mg/d.

Como ya se señaló; una vez lograda la remisión se puede asociar azathioprina 50 mg/d; para lograr una dosis mínima de glucocorticoides, aunque también puede iniciarse el tratamiento con la combinación de ambos fármacos.

Se define el criterio de remisión o respuesta al tratamiento cuando los enfermos tienen mejoría clínica, asociada a normalización de los niveles de aminotransferasas y gammaglobulina. Se consigue entre 1-3 meses de iniciado el tratamiento en el 60-80 % de los pacientes. Aunque la remisión puede ser duradera, la curación es rara. La recidiva ocurre con frecuencia al retirar el tratamiento. Se estima que más del 70 % de los pacientes con HAI requieren tratamiento inmunosupresor de por vida, para lo que se debe buscar la dosis mínima eficaz que mantenga la remisión. El concepto terapéutico básico en la HAI es indicar suficiente tratamiento durante el tiempo necesario.

Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo tras la remisión puede elegirse entre monoterapia: azathioprina 50-100 mg/d o terapia combinada: azathioprina 50-75 mg/d más prednisona 5-7,5 mg/d.

Muchos pacientes pueden mantenerse en remisión con dosis bajas de prednisona, pero con el inconveniente que a veces aparecen efectos secundarios indeseables. Para evitarlos se prefiere realizar monoterapia de mantenimiento con azathioprina y si es insuficiente, entonces se adiciona prednisona.²²⁻²⁴

Existen otras alternativas terapéuticas para los pacientes que no responden a los corticosteroides de primera generación o sufren reacciones secundarias que obligan a suspender el tratamiento. Se ha utilizado en estos casos la ciclosporina y la budesonida,^{25,26} glucocorticoides de síntesis.

sis de segunda generación con más potencia antiinflamatoria que la prednisona y menos efectos secundarios que los glucocorticoides de primera generación.

El trasplante hepático es un recurso terapéutico que debe tenerse en cuenta y utilizarlo cuando el paciente cumpla los criterios para éste.

SUMMARY

This necroinflammatory liver disease of unknown origin was reported for the first time in 1950. It was mainly described in young women. This nosological entity has had several denominations through history. At present, it is known as autoimmune hepatitis. It appears in individuals with certain genetic predisposition when they are exposed to some environmental agent that has not been identified yet, giving rise to an autoimmune mechanism directed to the liver, where a necroinflammatory process takes place leading to fibrosis and, finally, to cirrhosis. There are 3 types of autoimmune hepatitis: type 1 is characterized by the presence of antinuclear antibodies, smooth antimuscle and antiactin; type 2, by the existence of anti-liver/kidney chromosome antibodies; and type 3, by the appearance of antibodies against the soluble antigen. The diagnosis is based on the histological study of the liver and on the presence of the above mentioned antibodies. Monoclonal hypergammaglobulinemia is a laboratory alteration that characterizes the disease. Other lab findings were the elevation of aminotransferases, alkaline phosphatase and bilirubin. The response to the treatment with glucocorticoids is common in this affection. Azathioprine associated with corticosteroids is used in the maintenance therapy in order to prescribe low doses and to avoid their side effects. Azathioprine may be also used alone as a maintenance therapy.

Subject headings: LIVER DISEASES; HEPATITIS, AUTOIMMUNE/genetics.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis: classification, heterogeneity and treatment. *Am J Med* 1994;(Suppl 1A):23S-26S.
2. Sherlock S. Hepatitis crónica. En: Bockus HL. *Gastroenterología*. Barcelona:Salvat,1981:291-311.
3. Salas Roig J. Cirrosis hepática. En: Pedro Pons A. *Patología y clínica médicas*. La Habana:1967;t1:798 (Edición Revolucionaria).
4. Johnson PJ, McFarlane IG, Álvarez F, Bianchi FB, Bianchi LB. Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
5. Nouri-Aria KT, Hegarty JE, Alexander GJM, Eddleston ALWF, William R. Effect of corticosteroids on suppressor cell activity in "autoimmune" and viral chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1982;307:1301-4.
6. Czaja AJ. Natural history, clinical features and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1984;4:1.
7. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and viral infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23(3):547-66.
8. Homberg JC, Nisen A, Bernard O, Abouaf N. Chronic active hepatitis associated with anti-liver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1333-9.
9. Hans S, Tredger M, Gregorio GV, Miell-Vergani G, Vergani D. Anti-liver cytosolic antigen type 1 (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. *Hepatology* 1995;21:68-72.
10. Muñoz Espinosa LE, Ayala Mendoza SR. Diagnóstico etiológico de las enfermedades autoinmunes. En: Muñoz LE, Martínez FJ, García D. *Manual de hepatología*. Guadalajara:Ediciones Cuéllar,1994:16-1, 16-24.
11. Ma Y, Pekman M, Lenzi M, Gaken J, Thomas MG, Farzaneh F, et al. Razones en contra de una subclasificación de la hepatitis crónica autoinmune tipo II [letter] *Lancet* (Ed. esp) 1993;22(6):63-4.
12. McFarlane IG, Smith HM, Johnson PJ, Bray GP, Vergani D, William R. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenic factor or false positive result? *Lancet* 1990;335:754-7.
13. Michel G, Ritter A, Gerken G, Meyerzum-Büschel KH, Decker R, Manns MP. Anti GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver disease. *Lancet* 1992;339:267-9.

14. Manns MP, Griffing KJ, Sullivan KF. LKM-1 autoantibodies recognize a short liver sequence in P450II D6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991;88:1370.
15. Manns MP, Gerken G, Kyriatsoulis A. Characterization of a new group of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292-4.
16. Lashner BA, Jonas RB, Tang HS, Evans AA, Ozeran SE, Baker AL. Chronic autoimmune hepatitis: disease factors at diagnosis predictive of mortality. *Am J Med* 1988;85:609-14.
17. Ohta Y. Report of the research subgroup of autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Jpn* 1993;28(Supple 4):128-33.
18. Dowis PA, Leung P, Manns MP. M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomenon? *Hepatology* 1992;16:1128-36.
19. Ben-Arí Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993;18:10-5.
20. Heathcole EJ. Autoimmune cholangitis. *Gut* 1997;30:440-2.
21. Czaja AJ. Low dose corticosteroid therapy after multiple relapse of HBsAg negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990;11:1044-9.
22. Czaja AL. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995;40:435-56.
23. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:968-93.
24. Maddrey WC, Combes B. Therapeutic concepts for the management of idiopathic autoimmune chronic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:248-55.
25. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585-90.
26. Person JL, Mc Hutchison JG, Fong TL, Redeker AG. A case of cyclosporine sensitive, steroid-resistant, autoimmune chronic active hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:317-20.

Recibido: 9 de noviembre de 1998. Aprobado: 9 de diciembre de 1998.

Dra. *Mirtha Infante Velázquez*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11700.