



Tumor de células germinales de ovario. Presentación clínica y su tratamiento en 15 casos

Víctor Manuel Vargas-Hernández,*,** Víctor Manuel Vargas-Aguilar,** Gustavo Acosta-Altamirano,* Francisco María García-Rodríguez,** Xicotencal Jiménez-Villanueva,** Mario Adán Moreno-Eutimio*

RESUMEN

Se efectuó un estudio retrospectivo y descriptivo de mujeres con diagnóstico histopatológico de tumores malignos de células germinales de ovario entre 1993 a 1998. En el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Juárez de México se analizaron 15 pacientes (100%); con reporte de ocho disgerminomas (53.3%), tres tumores del seno endodérmico (20%) y cuatro teratomas inmaduros (26.6%). La edad promedio fue de 22 años (12 a 32 años); se encontraron nueve en etapas tempranas (II de FIGO) (60 %) y seis en etapas tardías (III de FIGO) (40%). El tamaño tumoral promedio fue de 16 cm (12 a 20 cm) predominando síntomas como dolor abdominal, distensión abdominal y tumor abdominopélvico palpable; el marcador tumoral α -fetoproteína se utilizó para el seguimiento. El tratamiento quirúrgico fue conservador en 12 (80%) y radical en tres pacientes (20%), 15 (100%) recibieron quimioterapia adyuvante basada en Cisplatino y sólo uno (6.6%) recibió radioterapia; al término del estudio se encontraban vivas sin actividad tumoral 14 (93.3%) de un mes a 54 meses (promedio 27.5 meses) y uno (6.6%) con tumor del seno endodérmico falleció. Los tumores de células germinales son de pronóstico favorable, tienen buena respuesta a la quimioterapia que permite la conservación de la fertilidad en las mujeres jóvenes principalmente en etapas tempranas.

Palabras clave: Tumores de células germinales malignos de ovario, tumor del seno endodérmico, teratoma inmaduro, fertilidad, quimioterapia, radioterapia, cirugía conservadora.

ABSTRACT

This is a retrospective, descriptive study of women with histologic diagnostic of malignant tumor or germinal cells done in 15 patients from 1993-1998 in the Oncologic Gynecologic Service of the Hospital Juárez de Mexico: eight were dysgerminomas (53.3%), three (20%) endodermal sinus tumors and four (26.6%) immature teratomas. The study involves 15 patients (12-32 years average 22 years. Nine (60%) were in early stage (II of FIGO) six (40% were in early stage (III FIGO). Tumoral size 12-20 cm average 16 cm. Main symptoms were: abdominal pain, abdominal distention, and abdominal pelvic tumor. α -fetoprotein was used as tumoral marker for follow-up. Surgical treatment was palliative in 12 (80%), radical in three (20%); 15 patients (100%) received adjuvant chemotherapy on Cisplatin and only 1 patient (6.6%) received radiotherapy; the end of this study 14 women are still alive without evidence of tumoral activity and 1 (6.6%) with endodermal sinus tumor died. Germinal cells tumors have a good prognosis when they have favorable response to chemotherapy which is good in women in fertile age mainly when tumor is in early stage.

Key words: Malignant germ cell tumors of the ovary, endodermal sinus tumor, immature teratoma, fertility, chemotherapy, radiation therapy, conservative surgery.

* Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México.
** Servicio de Oncología, Hospital Juárez de México.



INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales del ovario son tumores poco frecuentes, clínicamente y biológicamente heterogéneos, formados por varios tipos de tumores histopatológicamente diferentes que derivan de células primitivas: la variación en el sitio de estos cánceres se explica por la migración embrionaria de las células germinativas desde la parte caudal del saco vitelino hacia el mesenterio dorsal, antes de su incorporación en los cordones sexuales de las gónadas en desarrollo, se anidan de forma ectópica, proliferan y sufren transformación maligna.^{1,2}

Las células germinales primordiales que degeneran sin llegar a diferenciarse, desarrollan disgerminomas y las células con diferenciación embrionaria forman carcinomas embrionarios o teratomas; la diferenciación neoplásica hacia tejidos extraembrionarios originará tumores del seno endodérmico (EST) y coriocarcinoma (CC) (Figura 1). Los tumores germinales del ovario (TGO) pueden ser gonadales y extragonadales, la incidencia es mayor en niñas que en niños con relación de 4:1 (desde el nacimiento hasta los

14 años), mientras que en adolescentes y adultos jóvenes se invierte hombres a mujeres 2:1.³ Los tumores malignos de células germinales ocurren en 2.9% del total de las neoplasias en niñas y adolescentes, y 26 a 34% de ellos se localizan en ovario; se reporta una incidencia de 2.4 casos por millón de personas menores de 15 años de edad;⁴ en México la frecuencia de neoplasias malignas de ovario es de 3.4%.⁴

Son agresivos, la mayoría son unilaterales y generalmente curables si se detectan y tratan a tiempo. El uso de quimioterapia de combinación después de la cirugía inicial ha mejorado dramáticamente el pronóstico para muchas mujeres con estos tumores.^{1,2} El 20 a 25% de todas las neoplasias ováricas benignas y malignas tienen un origen en células germinales, de ellos 95% son benignos;^{1,3} el tumor más frecuente es el teratoma maduro benigno (quiste dermoide); los tumores malignos de células germinales de ovario (OGCT) constituyen menos de 5% de todos los cánceres ováricos en países occidentales y 15% en personas con ascendencia asiática y afroamericana; durante las dos primeras décadas de la vida 70% de los tumores de ovario

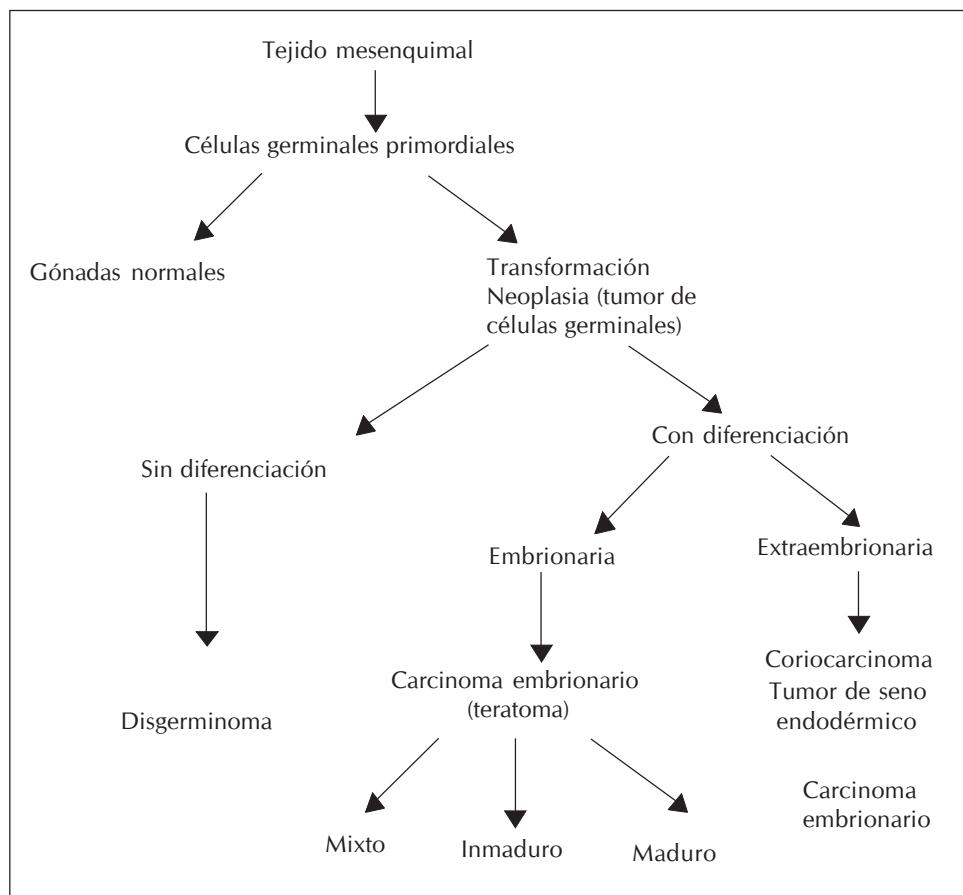


Figura 1. Histogénesis de los tumores germinales de ovario.

Cuadro 1. Clasificación histopatológica de las neoplasias germinales de ovario.

- Tumores de células germinales.
 - a) Teratoma.
 - Maduro.
 - Sólido.
 - Quístico.
 - Maduro (quiste dermoide).
 - Maduro (quiste dermoide) con transformación maligna.
 - Inmaduro (sólido, quístico o ambos).
 - b) Disgerminoma.
 - c) Tumor del seno endodérmico (tumor del saco vitelino).
 - d) Carcinoma embrionario.
 - e) Poliembrioma.
 - f) Coriocarcinoma.
 - g) Monodérmico muy especializado.
 - Estroma ovárico.
 - Carcinoide.
 - Otros.
 - h) Formas mixtas (formadas por cualquier combinación posible).
- Tumores formados por células germinales y derivados del estroma del cordón sexual.
 - a) Gonadoblastoma.
 - b) Tumor mixto de células germinales y del estroma del cordón sexual.

tienen su origen en células germinales y 33% son malignos;¹⁴ después de la tercera década de la vida son raros y la mayoría curables con cirugía conservadora y quimioterapia (Qt) adyuvante sin afectar el potencial reproductivo.⁵

Los tumores germinales de ovario también pueden dividirse en dos categorías (Cuadro 1): disgerminomas (están compuestos de células germinales indiferenciadas y ocupan 40% de los OGCT) y no disgerminomatosos (compuestos de células germinales con diferenciación anormal) como: teratoma inmaduro, tumor del seno endodérmico (EST), tumor embrionario, poliembrioma y coriocarcinoma (CC).¹⁻³

Los síntomas se relacionan con el crecimiento rápido que se caracteriza por dolor pélvico-abdominal relacionado con la distensión capsular, hemorragia o necrosis; provocando presión sobre vejiga o recto y ocasionar alteraciones menstruales o manifestarse como abdomen agudo por torsión o ruptura, en casos avanzados se desarrolla ascitis que se manifiesta con distensión abdominal, a la exploración física, se palpa la tumoración anexial sólida o mixta (sólida y quística) que se comprueba con imagenología principalmente con ultrasonido (US).¹⁻³

Las tumoraciones de los anexos que miden más de 2 cm en niñas premenárquicas o más de 8 cm en mujeres premenopáusicas requieren valoración quirúrgica previo estudio preoperatorio con biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y radiografía de tórax; en premenárquicas se solicita cariotipo (para detectar gónadas disgenéticas); en quistes simples (incluso con tamaño de 8 cm) se tratan hormonalmente (con anticonceptivos orales hormonales) durante dos ciclos 1-4.

La mayoría de los OGCT se diagnostican y su seguimiento clínico es con marcadores tumorales, incluyendo Ca-125, α -fetoproteína (AFP), lactato deshidrogenasa, y la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana pueden ser evaluados antes de la cirugía. El embarazo debe ser excluido si se elevan los niveles de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana; 10% de OGCT son mixtos, generalmente disgerminoma y elementos no disgerminatosos, una tercera categoría poco común de OGCT es el cáncer derivado de isos teratomas malignos que incluyen carcinomas de células escamosas, *struma ovarii* maligno y carcinoide.¹⁻⁶

Antes de 1940 el tratamiento para OGCT era quirúrgico con tasa de sobrevida baja y la radioterapia (Rt) era el tratamiento estándar para las metástasis debido a su gran radiosensibilidad de estos tumores, que mejoraba la tasa de sobrevida; sin embargo, se afecta la fertilidad de estas mujeres. Actualmente la Qt a base de tres a cuatro ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) ha reemplazado el uso de Rt y ésta se reserva para casos seleccionados.^{1,4-6}

La estadificación quirúrgica es el primer paso en el tratamiento de cáncer de células germinales de ovario.¹⁻² Si la enfermedad parece limitarse a los ovarios o a la pelvis se realizar una linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Si la enfermedad afecta la parte superior del abdomen, una citorreducción óptima se debe hacer para todo tumor visible; sin embargo, en vista de la excelente quimiosensibilidad de cánceres de células germinales, el juicio clínico se utiliza, si la citorreducción aumenta la morbilidad quirúrgica, esto es importante, especialmente en mujeres adolescentes o en edad reproductiva que desean hijos en el futuro.¹⁻⁵ En estos casos, el manejo tiene la finalidad de conservar la fertilidad con salpingooforectomía unilateral y estatificación anatómo-quirúrgica (Cuadro 2), ya que su

Cuadro 2. Etapificación anatómo-quirúrgica de los tumores germinales malignos de ovario.

- Citología de ascitis o lavado peritoneal.
- Biopsias múltiples de peritoneo pélvico y abdominal.
- Omentectomía.
- Linfadenectomía (muestreo) pélvica y para-aórtica.

**Cuadro 3.** Tipos de quimioterapia y años de uso.

1977-1980 (VAC)	Vincristina Actinomicina D Ciclofosfamida
1981-1986 (VBP)	Vincristina Bleomicina Cisplatino
1987-1997 (BEP)	Bleomicina Etopósido Cisplatino

diseminación es por vía linfática, hematógena y peritoneal; ésta incluye la misma la estatificación anatómo-quirúrgica completa, pero permite la preservación del útero y del ovario contralateral no afectado.¹⁻⁶

El pronóstico OGCT no mejoró hasta 1970; en 1975 se administró la vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida (VAC) con buenos resultados. Se obtuvo una sobrevida de dos años (89%) con el régimen de metrotexate, actinomicina D y clorambucil (MAC) y remisiones prolongadas con el uso de bleomicina, vincristina y cisplatino (BVP); se reportaron fallas con el uso de VAC en tres de ocho pacientes que fueron rescatadas y los periodos libre de enfermedad por 24 a 79 meses después de la Qt con BEP^{1,5,6} (Cuadro 3).

La combinación de Qt favorece la remisión en 75% en etapas tempranas y 50% en etapas tardías; la Qt con regímenes basados en cisplatino mejora la tasa de sobrevida 93% a cinco y 10 años y permite la conservación de la fertilidad, al no extirpar el útero y ovario contralateral; la biopsia del ovario contralateral generalmente no es necesaria y puede comprometer la fertilidad y sólo se realiza en los disgerminomas (porque 10-15% son bilaterales) o en tumores germinales de ovario mixtos (con componente disgerminomatoso); se encuentra tumor oculto en 20% de ovarios de apariencia normal, su significado es incierto y en teratoma quístico benigno contralateral está indicada sólo la cistectomía.¹⁻⁶

En tumores químicosensibles en etapas avanzadas la citorreducción óptima no es necesaria, pero se debe realizar la estatificación anatómo-quirúrgica, que permite conservar el potencial reproductivo después del tratamiento sin comprometer la tasa de sobrevida; cuando es necesaria la extirpación de ambos ovarios no debe realizarse histerectomía, ya que puede efectuarse técnicas de reproducción asistida como la fertilización *in vitro* con donación de ovocitos para lograr el embarazo con buenos resultados.^{1,2}

El reporte de la estatificación determina la extensión, pronóstico y tratamiento adyuvante. Sólo en casos en etapa IA grado 1 de teratoma inmaduro puro o etapa I de disgermino-

ma puro tratados con sólo cirugía no requieren tratamiento adyuvante; los OGCT no disgerminatosos requieren Qt adyuvante.^{1-3,6} El reporte de remisiones usando Qt basada en cisplatino en forma primaria o como segunda línea de tratamiento en diferentes partes del mundo la mayoría remitió con un seguimiento de 1.5 a ocho años.^{1-3,6}

La tasa de sobrevida es mayor de 95% en etapa temprana (I-II), 80% en etapa III y 60% en etapa IV. Cuarenta por ciento de las recurrencias responden al tratamiento de segunda línea de Qt. Aún no se determina el régimen estándar de Qt óptima (BEP con tres a cuatro ciclos es el sugerido), para la etapa I o metástasis con resección completa y en tumor residual se administran de cinco a seis ciclos, cuando los marcadores tumorales están elevados el manejo se individualiza.¹⁻⁶

La laparotomía de segunda mirada es controversial e innecesaria en pacientes con etapas tempranas y marcadores tumorales positivos; tiene utilidad en etapas avanzadas con marcadores negativos al inicio de la Qt.^{1-5,9} Cuando no se tienen marcadores tumorales la valoración de la respuesta a la Qt se realiza con imagenología como la tomografía computarizada o por laparotomía exploradora.^{1,2,7}

Los OGCT se clasifican por etapas de acuerdo con la Federación de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en etapas avanzadas se requiere citorreducción si los tumores no son químicosensibles. Para las etapas mayores de IA o en etapa IIIC requieren nueva laparotomía exploradora entre los dos meses posteriores a la estatificación anatómo-quirúrgica más Qt adyuvante para evitar la recurrencia futura. Los pacientes con enfermedad capsular, ruptura del tumor, citología positiva, tienen riesgo de 20% de desarrollar recurrencia. La etapa IC se beneficia de la Qt adyuvante siendo el régimen BEP el estándar.^{1,3-5}

OBJETIVO

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de la experiencia de tumores de células germinales de ovario durante 1993-1998 en el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Juárez de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de las mujeres con diagnóstico Histopatológico de Tumores Malignos de Células Germinales de Ovario. Fueron registradas 15 pacientes en total (100%) entre 1993 a 1998; se investigó la estatificación de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, edad, estado reproductivo, tipo histopatológico, tamaño tumoral, cuadro clínico, marcadores tumorales, tratamiento y seguimiento.

RESULTADOS

La edad promedio fue de 22 años con un rango de 12 a 32 años, ocho (53.3%) son disgerminomas, dos (25%) bilaterales, tres (20%) con tumor de seno endodérmico y cuatro (26.6%) con teratomas inmaduros, el tamaño tumoral fue de 12 a 20 cm con una media de 16 cm. La sintomatología fue dolor abdominal, distensión abdominal y tumor palpable con una evolución de dos semanas a dos años; sin embargo, la mayoría se presentó en uno a tres meses [ocho (53.3%)]. De los marcadores tumorales sólo la AFP fue útil para el diagnóstico y seguimiento; cinco pacientes (33.3%) tenían embarazos previos al diagnóstico, una (6.6%) se diagnosticó durante el embarazo y dos (13.3%) se embarazaron después del tratamiento; siete (46.5%) no tenían vida sexual activa (Cuadro 3). Nueve pacientes (60%) se encontraron en etapas tempranas (FIGO II) y seis (40%) en etapas avanzadas (FIGO III). Todas las pacientes fueron tratadas quirúrgicamente [15 (100%)]; como estos tumores se presentan en mujeres en edad reproductiva temprana la preservación de la fertilidad era prioritaria, y se realizó en once (73.3%) cirugía conservadora y en una (6.6%) sólo se efectuó tumorectomía diagnóstica por tumor irresecable y falleció a los tres meses después del diagnóstico

Cuadro 4. Tumores malignos de células germinales de ovario.

Estado reproductivo	n (%)
Embarazadas previas al diagnóstico	5 (33.3)
Embarazadas durante al diagnóstico	1 (6.6)
Embarazadas posterior al tratamiento	7 (46.5)
Sin actividad sexual	2 (13.3)
Total	15 (100)

Cuadro 5. Tumores malignos de células germinales de ovario.

Hallazgos clínico-patológicos [15 (100%)]

Edad media (22 años):

- Rango 12-32 años.

Tamaño tumoral, media (16 cm):

- Rango 12-20 cm.

Tipo histológico:

- Disgerminoma: 8 (53.3%).
- Tumor del seno endodérmico: 3 (20%).
- Teratoma inmaduro: 4 (26.6%).

Etapa anatómico-quirúrgica:

- Tempranas (III FIGO): 9 (60%).
- Tardías (III FIGO): 6 (40%).

(con el diagnóstico de tumor del seno endodérmico); a tres (20%) se les realizó citorreducción por etapa III FIGO y sólo a una (6.6 %) se le administró Rt; estando vivas y sin actividad tumoral al término del estudio 14 (93.3%) de uno a 54 meses con una media de 27.5 meses y sólo una (6.6%) murió por tumor del seno endodérmico (Cuadros 4 y 5).

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente serie demuestran la experiencia de cinco años (1993-1998) en el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Juárez de México, existen comunicaciones previas en nuestro medio; una de Cirugía Pediátrica del Hospital Juárez de México en 1996 y 2005 del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y otra del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de Oaxaca, Oaxaca; con resultados similares a lo reportado por nosotros.⁸⁻¹⁰

Los síntomas característicos son crecimiento rápido de la masa tumoral abdominopélvica, la tercera parte presentó ascitis y 10% peritonitis o abdomen agudo (por infección o ruptura del tumor), en algunos casos existió datos de pubertad precoz en tumores funcionales,¹⁻³ estos datos son similares a nuestro estudio y dos pacientes presentaron abdomen agudo (por torsión del anexo). El tratamiento inicial recomendado por la edad de estas pacientes y su comportamiento biológico de los OGCT es la cirugía conservadora; 60 a 70% se encuentra en etapa I-II, 25 a 30% en etapa III, nuestro estudio reporta los mismos resultados publicados en la literatura médica.¹⁻¹⁴

Los tumores del seno endodérmico son los más agresivos,^{1-3,11} una paciente de nuestra serie murió a los tres meses después del diagnóstico, la frecuencia encontrada de disgerminomas bilaterales es mayor al reportado (que es de 10 a 15%),¹⁻³ y en nuestro estudio fue en dos pacientes (25%) con el seguimiento con marcadores tumorales como la deshidrogenasa láctica (DHL), AFP, antígeno carcinoembriionario (CEA), gonadotropina coriónica humana (hGC), Enolasa y otros marcadores inespecíficos están indicados.¹⁻³ En nuestro estudio sólo la AFP fue el marcador que más se utilizó; el volumen de tumor residual tiene mayor impacto en la tasa de sobrevida y cuando es mayor de 1 cm, el pronóstico es peor, en una paciente el tumor fue irresecable y falleció a los tres meses por tumor del seno endodérmico; en nuestras pacientes no se realizó laparotomía de segunda mirada y este enfoque terapéutico actualmente es controvertido, tampoco empleamos la cirugía de mínima invasión para la estatificación; sin embargo, algunos estudios apoyan su uso.^{1,7,11-14}



Se reportó una tasa de sobrevida de 70 a 80% con remisiones completas del tumor con la administración de Qt adyuvante basada en cisplatino y más recientemente se han utilizado dosis altas de carboplatino, etopósido e ifosfamida seguido de trasplante de médula ósea autóloga;^{1-3,6,12,13} en nuestra serie a todas [15 (100%)] se le administró Qt adyuvante. La Rt rara vez se utiliza y sólo en casos seleccionados,¹ nosotros la empleamos en una paciente. El pronóstico reproductivo es favorable y el tratamiento con cirugía conservadora no afecta la fertilidad; ocasionalmente los OGCT se asocian al embarazo o se logran embarazos a término después del tratamiento sin complicaciones, con recién nacidos a término normales^{1,13,14} que fue similar a lo reportado en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

Los tumores malignos de células germinales de ovario son raros, se presentan en la infancia y en edad reproductiva temprana, actualmente su pronóstico es favorable cuando se diagnostican en etapas tempranas, tienen buena respuesta a la quimioterapia y el tratamiento inicial es la cirugía conservadora con estadificación anatómico-quirúrgica para conservar el potencial reproductivo.

REFERENCIAS

1. Vargas Hernández VM, Herbert Núñez GH. Tumores de células germinales. En: Vargas-Hernández VM (ed.). Cáncer en la Mujer. México: Edit. Alfil; 2011, p. 1107-18.
2. Pardo NG, Muñoz VA, Maldonado RS. Tumores de células germinales. Clin Transl Oncol 2005; 7(8): 361-9.
3. Tewari K, Capuchinos F, DiSaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol 2000; 95: 128-33.
4. Armando Quero-Hernández A, Estrada-Correa R, Tenorio-Rodríguez H, Álvarez-Solís RM. Tumor de células germinales de ovario: características clínicas y resultados del tratamiento. Cir Ciruj 2007; 75: 81-5.
5. Kanazawa K, Susuki T, Sakamoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. Am J Clin Oncol 2000; 23: 244-8.
6. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9094 and Childrens Cancer Group 8882. J Clin Oncol 2004; 22: 2691-700.
7. Husain A, Chi DS, Prasad M, Abu-Rustum N, Barakat RR, Brown CL, et al. The role of laparoscopy in second-look evaluations for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001; 80: 44-7.
8. Orozco SJ, Sámano MA. Quistes y Tumores del ovario en la infancia. Cir Ciruj 1996; 64: 1-7.
9. Escudero de los Ríos PM, Bañuelos JF, Quijano CF, et al. Informe clínico de 90 casos de tumores germinales de ovario. Gaceta Mex Oncol 2005; 4(4): 97-101.
10. Armando Quero-Hernández A, Estrada-Correa R, Tenorio-Rodríguez H, Álvarez-Solís RM. Tumor de células germinales de ovario: características clínicas y resultados del tratamiento. Cir Ciruj 2007; 75: 81-5.
11. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25(20): 2938-43.
12. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, Lentz SS, Aghajanian C, Armstrong DK. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2004; 95(3): 496-9.
13. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. J Clin Oncol 2006; 24(30): 4862-6.
14. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, et al. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. Cancer 2000; 89(2): 391-8.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández
Coordinador de Investigación Clínica
Dirección de Investigación
Hospital Juárez de México
Insurgentes Sur, Núm. 605-1403
Col. Nápoles
C.P. 03810, México, D.F.
Tel.: 5574-6647
Correo electrónico:
vvargashernandez@yahoo.com.mx