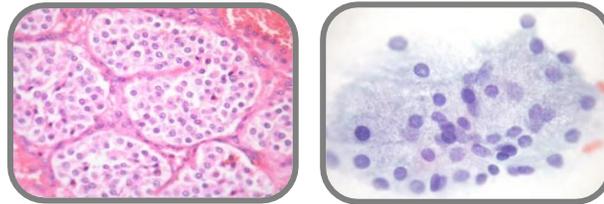




PARAGANGLIOMAS

Correlación histo-citológica de paragangliomas de cabeza y cuello



TESIS

Para obtener el título de:

Médico especialista en Anatomía Patológica

Presenta:

Dra. Grettel León Martínez

Tutora:

Dra. Minerva Lazos Ochoa



FACULTAD DE MEDICINA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUTORA

Dra. Minerva Lazos Ochoa

ASESORA

Dra. Myrna Doris Arrecillas Zamora



INDICE GENERAL

Índice de tablas y cuadros	-i-
Índice de gráficas	-ii-
Índice de figuras	-iii-
1. Marco teórico	-1-
1.1. Sistema paraganglionar	-1-
1.2. Paragangliomas	-1-
1.2.1. Terminología	-2-
1.2.2. Presentación clínica	-2-
1.2.2.1. Paragangliomas de cabeza y cuello	-2-
1.2.2.2. Feocromocitomas	-3-
1.2.3. Síndromes asociados	-3-
1.2.3.1. Neoplasias endocrinas múltiples (MEN)	-3-
1.2.3.2. Von Hippel Lindau	-4-
1.2.3.3. Neurofibromatosis tipo 1	-4-
1.2.3.4. Síndromes familiares de paraganglioma /feocromocitomas	-4-
1.2.4. Patología	-5-
1.2.4.1. Histología	-5-
1.2.4.2. Inmunohistoquímica	-6-
1.2.4.2.1. Cromogranina A	-6-
1.2.4.2.2. Sinaptofisina	-6-
1.2.4.2.3. Enolasa neuronal específica	-7-
1.2.4.3. Citología	-7-
2. Planteamiento del problema	-10-
3. Justificación	-10-
4. Hipótesis	-10-

5. Objetivos	-11-
6. Material y método	-11-
7. Resultados	-14-
8. Discusión	-28-
9. Conclusiones	-32-
Bibliografía	-33-

Índice de tablas y cuadros

Cuadro 1: Relación entre la prueba diagnóstica y el diagnóstico histopatológico de paragangliomas de cabeza y cuello.....	-12-
Cuadro 2: Relación entre el diagnóstico citológico en la primera valoración y el diagnóstico histopatológico de paragangliomas de cabeza y cuello.....	-26-
Cuadro 3: Relación entre el diagnóstico citológico en la segunda valoración y el diagnóstico histopatológico de paragangliomas de cabeza y cuello.....	-27-
Tabla 1: Número de casos por sexo y promedio de edad de paragangliomas de cabeza y cuello.....	-14-
Tabla 2: Localización de Paragangliomas de Cabeza y Cuello	-15-
Tabla 3: Diagnóstico clínico de paragangliomas de cabeza y cuello	-16-
Tabla 4: Lateralidad y tamaño de paragangliomas de cabeza y cuello por localización.....	-17-
Tabla 5: Número de casos por sexo y promedio de edad de paragangliomas de cabeza y cuello que cuentan con citología por punción con aguja fina	-20-
Tabla 6: Diagnóstico clínico de casos de citología por aspiración con aguja fina de cabeza y cuello	-21-
Tabla 7: Diagnóstico citopatológico y características celulares en citología por punción con aguja fina.....	-22-
Tabla 8: Sensibilidad y especificidad del diagnóstico citopatológico en la primera y segunda evaluación.....	-27-

Índice de gráficas

Gráfica 1: Distribución por sexo de Paragangliomas de Cabeza y Cuello ...	-14-
Gráfica 2: Localización de Paragangliomas de Cabeza y Cuello.....	-15-
Gráfica 3: Datos clínicos en 41 paragangliomas de cabeza y cuello.....	-18-
Gráfica 4: Tiempo de evolución en pacientes con paragangliomas en cabeza y cuello	-18-
Gráfica 5: Casos de paragangliomas de cabeza y cuello que cuentan con citología	-19-
Gráfica 6: Distribución por sexo en casos que cuentan con citología por aspiración con aguja fina	-20-

Índice de figuras

Figura 1: Paraganglioma del cuerpo carotideo (Microfotografía de corte histológico teñido con H&E 10x)	-6-
Figura 2: Paraganglioma de glomus carotideo (Microfotografía de corte histológico teñido H&E 40x).....	-6-
Figura 3: Paraganglioma de glomus carotideo (Microfotografía corte histológico con H&E 10x)	-6-
Figura 4: Paraganglioma de glomus carotideo (Microfotografía de corte histológico con H&E 40x)	-6-
Figura 5: Paraganglioma del cuerpo carotideo (Microfotografía de frotis teñido con Diff Quick 40x)	-25-
Figura 2: Paraganglioma de glomus carotideo (Microfotografía citología teñida con Diff Quick 100x).....	-25-
Figura 3: Paraganglioma de glomus carotideo (Microfotografía de citología teñida con Papanicolaou 40x)	-25-
Figura 4: Paraganglioma de glomus carotideo (Microfotografía frotis teñido con Papanicolaou 100x)	-25-

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Sistema paraganglionar

Los paraganglios están constituidos por tejido simpático cromafínico, formado por células ganglionares, derivadas de la cresta neural; se han identificado dos tipos: las localizadas en la médula suprarrenal y las localizadas fuera de la glándula suprarrenal. Las primeras son las responsables de la secreción de adrenalina y noradrenalina y las extraadrenales se encargan de la detección de los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre.

Una forma alternativa de clasificar a los paraganglios es por asociación con el sistema simpático o con el parasimpático. La médula suprarrenal y el órgano de Zuckerckandl son considerados los ganglios simpáticos prototipo. El sistema paraganglionar parasimpático tiene una localización supradiafragmática principalmente, en ramas de los nervios vago y glossofaríngeo; el ejemplo más representativo de éstos es el cuerpo carotídeo. ⁽¹⁾

1.2. Paragangliomas

Los tumores derivados del sistema paraganglionar se denominan paragangliomas; dada la amplia distribución de este sistema, los paragangliomas pueden tener muy

diversas localizaciones. En el año 2004 la Organización Mundial de la Salud clasificó a estas neoplasias en dos grupos: los paragangliomas adrenales y los extraadrenales. ⁽²⁾

1.2.1. Terminología

Feocromocitoma vs. Paraganglioma

Estos dos tumores son idénticos exceptuando por la localización. El término feocromocitoma está reservado para las neoplasias paraganglionares simpáticas que están localizadas en la médula suprarrenal; descrito por Ludwig

Pick quien observó el color marrón de las células neoplásicas al entrar en contacto con fijadores que contienen sales de cromo (“Phaeo” = marrón). A pesar de que las lesiones son morfológicamente iguales, a las localizadas fuera de la médula suprarrenal se les conoce como paragangliomas.⁽¹⁾

1.2.2. Presentación clínica

1.2.2.1. Paragangliomas de cabeza y cuello

En cabeza y cuello se han enlistado cerca de 20 localizaciones de paraganglios, siendo la principal el cuerpo carotideo, que también es la localización de paraganglioma más común. Otros lugares comunes de paragangliomas incluyen yugular, vago, timpánico y aorta.⁽³⁾

Los paragangliomas de cabeza y cuello son tumores de crecimiento lento, con frecuencia indolente. La edad media de presentación oscila entre 35 y 55 años.⁽⁴⁾ La sintomatología está relacionada con la localización, así los tumores del cuerpo

carotideo, que se hallan en la bifurcación de esta arteria pueden presentarse con un tumor en el borde del músculo esternocleidomastoideo, rara vez doloroso con irradiación a la cabeza y hombro. Los vagales se encuentran laterales a la faringe y hasta en el 30% pueden manifestarse con parálisis de cuerdas vocales o disfagia. Los paragangliomas yugulo-timpánicos se localizan en el foramen yugular o en la cavidad timpánica y se presentan a menudo con pérdida de la audición o tinnitus.⁽³⁾⁽⁵⁾

1.2.2.2. Feocromocitomas

La incidencia de los feocromocitomas es similar en ambos sexos y más frecuentemente entre la tercera y quinta décadas de la vida. Los paragangliomas múltiples o bilaterales constituyen del 5 al 10% de todos los casos.⁽⁶⁾

Cerca del 2-14% de los pacientes con feocromocitoma son asintomáticos. La sintomatología de los feocromocitomas es resultado de la secreción de epinefrina y

la norepinefrina debido a la función autónoma del tejido neoplásico. Las manifestaciones más frecuentes incluyen dolores de cabeza, palpitaciones y sudoración, secundarios a hipertensión, la cual es de difícil control farmacológico y no pocas veces se complica con crisis hipertensivas. Las crisis pueden ocurrir espontáneamente o ser provocadas por cambios en la situación, el aumento de la presión abdominal, traumatismos, etc.⁽⁷⁾

1.2.3. Síndromes Asociados

Hasta hace poco se creía que solo el 10% de los feocromocitomas y paragangliomas tenía una base genética. Gracias a los avances genéticos moleculares, estudios

recientes han mostrado que un tercio de estas neoplasias presentan mutación de algún gen.⁽⁸⁾

1.2.3.1. Neoplasias Endocrinas Múltiples (MEN).

Los síndromes de Neoplasias Endocrinas Múltiples (MEN) son una condición autosómica dominante con una penetrancia aproximada del 94%, se asocian a neoplasias endocrinas en pacientes menores de 50 años, con mutaciones de línea germinal de un gen supresor tumoral (RET) situado en el

cromosoma 11q13⁽¹⁾. El Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 2 (MEN-2) es el que se asocia a feocromocitoma más frecuentemente. En esta condición se presenta sine qua non el carcinoma medular de tiroides y hasta el 50% de los pacientes con MEN-2

presentan además feocromocitoma, frecuentemente bilateral.⁽⁸⁾

1.2.3.2. Von Hippel Lindau.

El síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno autosómico dominante que predispone a feocromocitoma y otras neoplasias endocrinas y no endocrinas. Es debido a deleciones o mutaciones en el gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 3p25-26. El perfil de la enfermedad esta caracterizado por hemangioblastomas de la retina (von

Hippel) y del cerebelo (Lindau), carcinoma de células renales, hemangiomas hepáticos, cistadenoma del epidídimo y ligamento ancho, quistes pancreáticos o renales y feocromocitomas. Los feocromocitomas se presentan entre el 20-30% en pacientes con VHL.⁽¹⁾⁽⁸⁾

1.2.3.3. Neurofibromatosis tipo 1.

Neurofibromatosis tipo 1. Los feocromocitomas se encuentran asociados a ésta solo en 1%. Las características clásicas de la NF1 son múltiples neurofibromas, manchas café con leche, así como los nódulos de Lisch del iris entre muchas otras lesiones. El gen de la NF1 se localiza en el cromosoma 17q11.2 y se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetrancia

completa y expresión variable; este gen funciona como un supresor tumoral y la proteína NF-1 es una proteína de 2.818 aminoácidos citoplasmática llamada neurofibromina que puede promover la apoptosis. Alrededor del 90% de las mutaciones se localizan en los exones, mientras que el 10% corresponde a grandes deleciones o reordenamientos.⁽¹⁾⁽⁸⁾

1.2.3.4. Síndromes familiares de paraganglioma / feocromocitomas.

En los síndromes familiares de paraganglioma / feocromocitomas se han identificado tres de los cuatro genes de predisposición para paragangliomas/feocromocitomas familiares, que son SDHB, SDHC y SDHD y codifican para subunidades de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) o del complejo mitocondrial II, necesaria para la vía respiratoria y el ciclo de Krebs. El complejo mitocondrial II está compuesto por dos unidades estructurales, una que ancla la enzima (SDHA y SDHB) y a la membrana mitocondrial (SDHC y SDHD). La mutación de SDHB (1p36) caracteriza al síndrome familiar de paragangliomas (PGL) tipo 4, mientras que la mutación en SDHC (1q36) y

SDHD (11q23) causan PGL3 y PGL1 respectivamente. Las mutaciones de SDHA no predisponen al desarrollo de paragangliomas.. El espectro de manifestaciones de PGL 1, PGL 3, 4 y PGL muestra diferencias, pero también se superponen. El más frecuente de los síndromes es PGL1 en el que casi siempre se encuentran feocromocitomas y paragangliomas múltiples y benignos. Los pacientes con PGL4 presentan paragangliomas torácicos y abdominales extraadrenales y hasta un tercio de estos pacientes tienen metástasis. El PGL3 muestra características muy similares a las que se tienen en los paragangliomas esporádicos.⁽¹⁾⁽⁸⁾

1.2.4. Patología

1.2.4.1. Histología

La apariencia microscópica de los paragangliomas / feocromocitomas está caracterizada por células grandes poligonales dispuestas en nidos (Zellballen), rodeadas por células fusiformes (sustentaculares); el estroma

alrededor de los nidos es ricamente vascular.⁽¹⁾ Se han descrito algunas variedades morfológicas, entre las que se cuentan la trabecular, fusiforme y la angiomatoide, entre otras menos frecuentes.⁽⁹⁾ (Figura 1,2,3 y 4).

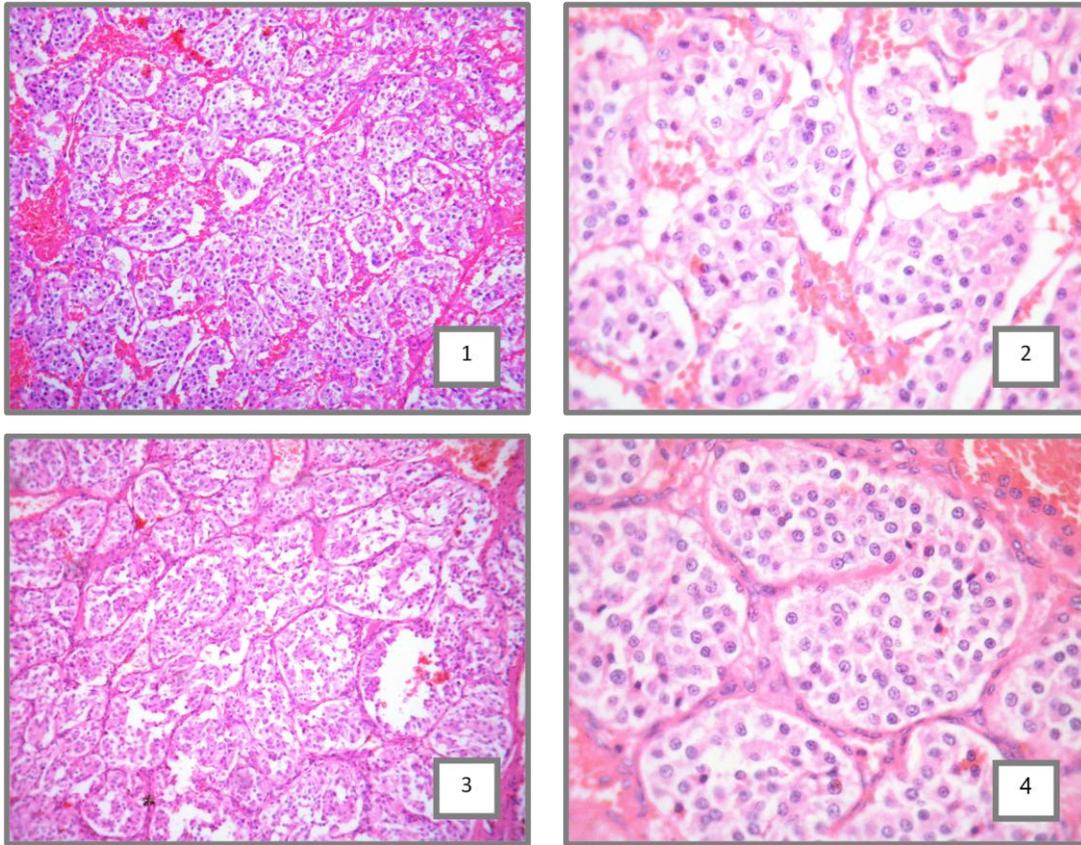


Figura 1: Paranglioma del cuerpo carotideo con patrón en nidos pequeños, rodeados por abundantes eritrocitos. H&E (10x). **Figura 2:** Paranglioma de cuerpo carotideo formado por nidos en un patrón de “Zellballen” compuestos por células poligonales de citoplasma moderado y núcleo redondo con cromatina granular, rodeadas por células fusiformes y vasos de pared delgada. H&E (40x). **Figura 3:** Paranglioma del cuerpo carotideo con patrón en nidos, limitados por delgados vasos sanguíneos. H&E (10x). **Figura 4:** Paranglioma de cuerpo carotideo formado por nidos en un patrón de “Zellballen” compuestos por células poligonales de citoplasma moderado y núcleo redondo con cromatina granular, rodeadas por células fusiformes y vasos de pared delgada. H&E (40x).

1.2.4.2. Inmunohistoquímica

El perfil inmunofenotípico es patognomónico, las células grandes son positivas para marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuronal específica), mientras que las fusiformes lo

son para S-100. La cromogranina A y la tirosina hidroxilasa tienden a ser variablemente positivas en los paragangliomas, en su contraparte adrenal pueden estar ausentes.⁽¹⁾

1.2.4.2.1. Cromogranina A

La cromogranina A es una glicoproteína soluble almacenada junto con hormonas y neuropéptidos en gránulos secretores de células endocrinas⁽¹⁰⁾; es miembro de las graninas (cromograninas o secretograninas), que son una familia de proteínas ácidas presentes en los gránulos de secreción de una gran variedad de células endocrinas y neuroendocrinas. Al parecer son precursores de péptidos biológicamente activos que actúan como proteínas empacadoras de hormonas. La cromogranina es secretada por una gran variedad de neoplasias endocrinas

productoras de péptidos, como feocromocitomas, adenoma de paratiroides, carcinoma medular de tiroides, tumores carcinoides, tumores de páncreas endocrino, entre otros muchos.⁽⁶⁾ Además de que esta proteína ha sido ampliamente utilizada como un marcador de determinación de tumores de origen endocrino, tiene también utilidad en el diagnóstico de hipertensión esencial, diversas enfermedades inflamatorias y trastornos neurodegenerativos como la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer.⁽¹⁰⁾

1.2.4.2.2. Sinaptofisina

La sinaptofisina es una glicoproteína de 38 kDa que se encuentra en las membranas de las vesículas sinápticas, ha demostrado ser un marcador sensible de

la diferenciación neuroendocrina además de ser sensible y específica en células de linaje neuronal.⁽¹¹⁾

1.2.4.2.3. Enolasa neuronal específica

La enolasa o fosfopiruvato hidratasa es una enzima que interviene en el metabolismo de la glucosa, posee un peso molecular de 82-100 kDa, es una proteína dimérica con tres subunidades denominadas α , β , y γ , que pueden combinarse y formar hasta cinco

isoenzimas ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$ y $\gamma\gamma$). Las isoenzimas $\alpha\gamma$ y $\gamma\gamma$ se encuentran principalmente en las células de origen neuronal y neuroectodérmico, por lo que se conocen como enolasas neurona específicas.⁽¹²⁾

1.2.4.3. Citología

La aspiración con aguja fina ha demostrado ser una herramienta valiosa en el diagnóstico de tumores en cuello, sin embargo ha habido controversia en torno a su aplicabilidad en el diagnóstico de paragangliomas del cuerpo carotideo. La principal objeción para su uso es la potencial hemorragia por lesión carotidea durante la punción.⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾

El citodiagnóstico de los paragangliomas se basa en características tales como grupos de células de citoplasma pálido, borde celular poco definido y núcleos redondos u ovals con cromatina uniforme.⁽¹⁵⁾

Engzell et al. fueron los primeros en publicar resultados de 13 casos con diagnóstico histológico de paragangliomas del cuello, se realizó

citología por aspiración con aguja fina y siete de los casos fueron diagnosticados correctamente, el resto se diagnosticaron como neurofibroma (un caso), neurofibrosarcoma (dos casos), carcinoma metastásico de tiroides (dos casos) y uno como poco satisfactorio.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Raj K et al. informaron en 1998 un caso de tumor retroperitoneal en el que se realizó biopsia por aspiración con aguja fina, que fue diagnosticado como tumor maligno de tejidos blandos probablemente de origen neurogénico, no fue hasta el examen histológico del tumor que se mostró una neoplasia con patrón organoide en Zellballen, además se le realizó estudio inmunohistoquímico, con lo que se determinó que se trataba de un paraganglioma retroperitoneal.⁽¹⁸⁾

Los auxiliares de diagnóstico como la tomografía axial computarizada, resonancia magnética y la ecografía Doppler se utilizan en el diagnóstico de los tumores de cabeza y cuello con un buen resultado, sin embargo la aspiración con aguja fina es una técnica sencilla y mucho más accesible que las antes mencionadas. Handa U., et al usaron este método en un caso de tumor parafaríngeo

con el diagnóstico de paraganglioma, que se confirmó histopatológicamente, sin ningún tipo de complicaciones⁽¹⁹⁾.

Un grupo iraní representado por Ahmad Monabati describió en 2002 los hallazgos citológicos en 13 casos de paragangliomas carotídeos; todos los tumores se sospecharon clínicamente, con el apoyo de los datos encontrados en el ultrasonido Doppler. Se realizaron frotis de los 13 casos en los que se observó hiper celularidad, fondo hemorrágico sobre el cual se disponían grupos de células ovals con citoplasma poco definido, cromatina granular; algunos núcleos gigantes desnudos, anisocitosis, estructuras acinares y células plasmocitoides; con esto el diagnóstico más sugerente sería de tumor metastásico, sin embargo teniendo en cuenta la sospecha clínica se reportaron como compatibles con paragangliomas, diagnóstico confirmado posteriormente por histología.⁽²⁰⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La citología es un método útil y accesible para el diagnóstico de muchas patologías de cabeza y cuello, sin embargo no se conoce mucho acerca de sus beneficios en

la identificación de paragangliomas debido a las complicaciones potenciales que podrían desencadenarse de la punción de estos tumores.

3. JUSTIFICACIÓN

Una de las localizaciones más frecuentes de los paragangliomas son la cabeza y el cuello, con lo que son accesibles para la toma de biopsia por medio de aspiración con aguja fina. Es necesario conocer la

correlación histo-citológica para determinar la utilidad de este método para el diagnóstico preoperatorio de estos tumores.

4. HIPÓTESIS

La citología por aspiración con aguja fina es un método útil para el diagnóstico de paragangliomas de cabeza y cuello,

debido a que existe una buena correlación con el diagnóstico histológico.

5. OBJETIVOS

Establecer la correlación diagnóstica entre la citología y la histología en el diagnóstico de los paragangliomas de cabeza y cuello.

Determinar si la biopsia por punción con aguja fina es un estudio útil para el diagnóstico de paragangliomas de cabeza y cuello.

6. MATERIAL Y MÉTODO

Tipo y diseño del estudio

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.

hubiera realizado biopsia por aspiración con aguja fina.

Se revisaron los registros de la Unidad de Patología Quirúrgica del Hospital General de México durante el periodo de 11 años, comprendido entre 1999 y 2009.

Se obtuvieron las laminillas de los frotis para valorar la presencia o no de hemorragia y/o células neoplásicas, de estas últimas se describirán las características morfológicas.

Se seleccionaron los casos diagnosticados como paragangliomas y de éstos se eligieron los localizados en cabeza y cuello; Posteriormente se revisaron los registros de Citopatología para seleccionar los casos en los que se

De los expedientes clínicos se obtuvieron las siguientes variables: sexo, edad, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas y complicaciones derivadas de la toma de biopsia por aspiración con aguja fina.

Se evaluarán los diagnósticos citopatológicos de la primera y segunda valoración mediante los indicadores del desempeño, sensibilidad y especificidad, considerando al diagnóstico histopatológico como el estándar de oro.

(Cuadro 1). Se obtendrán la sensibilidad y especificidad con las fórmulas siguientes:

Sensibilidad —
Especificidad —

Cuadro 1: Relación entre la prueba diagnóstica y el diagnóstico histopatológico de paragangliomas de cabeza y cuello.		
	Diagnóstico histopatológico (Estándar de Oro)	
Diagnóstico citopatológico (Prueba diagnóstica)	Paraganglioma	No Paraganglioma
	Paraganglioma	a
No Paraganglioma	b	d

Para conocer si hubo diferencias significativas entre el diagnóstico citopatológico original y la revisión posterior, se realizó la prueba de

comparación de proporciones de dos grupos independientes con intervalo de confiabilidad del 95%

Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron todos los casos diagnosticados como paragangliomas localizados en la cabeza y cuello en los que se cuente con citología por aspiración

con aguja fina del tumor, en el Hospital General de México, que se presentaron entre 1999 y 2009.

Se eliminaron los casos de paragangliomas de cualquier localización distinta a cabeza y cuello.

Se excluyeron los casos en los que no sea posible obtener la laminilla de del frotis citológico.

Tipo de variables

Se incluyeron todos los casos que tenían el diagnóstico histopatológico de paraganglioma localizados en la cabeza y cuello, con una escala dicotómica: presente/ausente. Se determinó la frecuencia por sexo, promedio de edad , diagnóstico clínico y manifestaciones clínicas.

El diagnóstico citopatológico de paraganglioma se clasificará en base a escala dicotómica: presente y ausente. Se determinarán las características citológicas como la presencia o no de hemorragia, así como la morfología de células neoplásicas en caso de que éstas existan en el frotis además de la presencia de atipia nuclear.

7. RESULTADOS

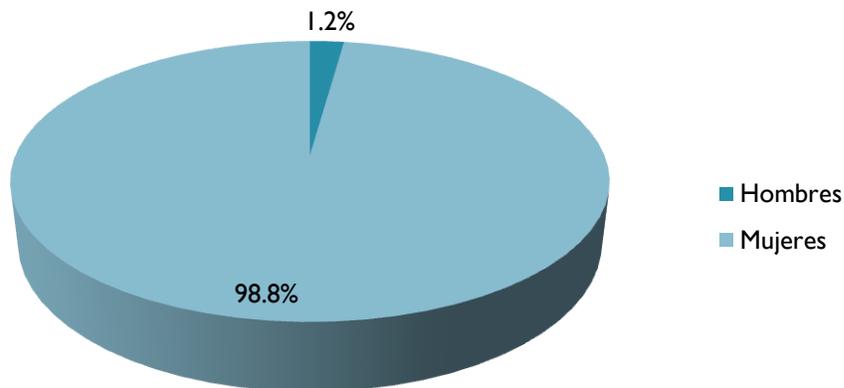
En el período comprendido de 1999 a 2009 se encontraron un total de 90 casos de biopsia con el diagnóstico de paraganglioma localizado en cabeza y cuello. El rango de edad fluctuó entre los

16 y 82 años con un promedio de 48.49 años; 89 (98.8%) fueron de sexo femenino y 2 (1.1%) masculino. (Tabla 1) (Gráfica 1).

Tabla 1. Número de casos por sexo y promedio de edad de paragangliomas de cabeza y cuello

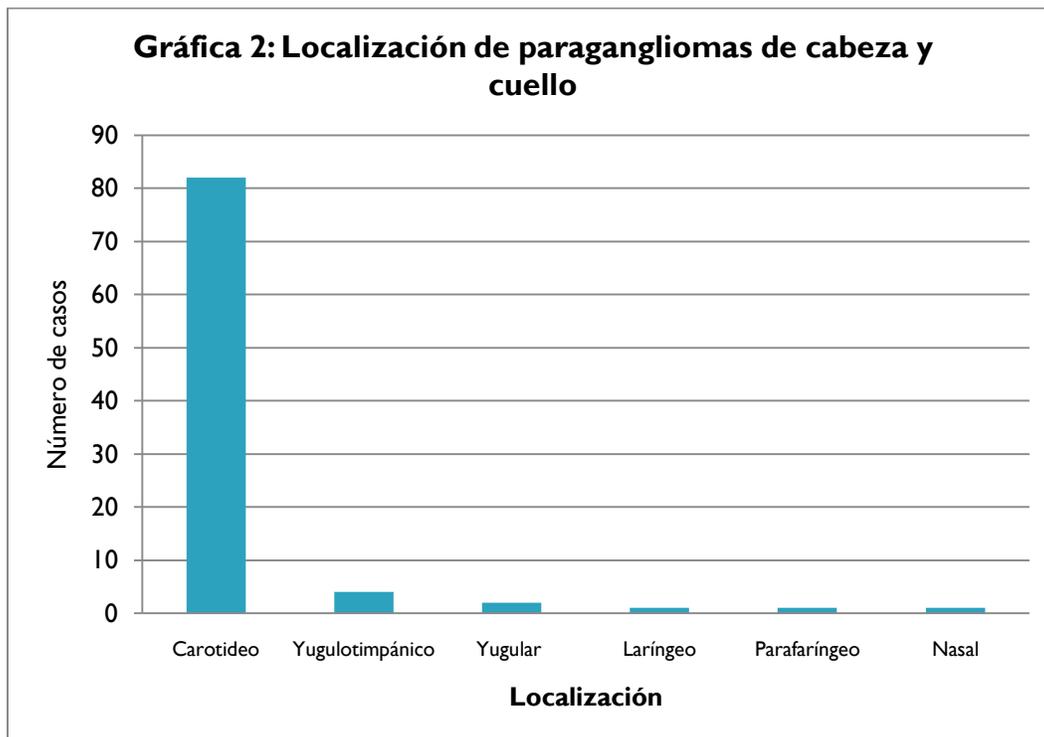
Sexo	No. Casos	Edad promedio (años)
Femenino	89	48.49
Masculino	1	57
Total	90	48.59

Gráfica 1: Distribución por sexo de Paragangliomas de Cabeza y cuello



Con respecto a la localización: el 91.10% fueron carotideos, 3.39% yugulotimpánicos, 2.2% yugulares, 1.1% laríngeos, 1.1% parafaríngeos y 1.1% nasales. (Tabla 2) (Gráfica 2).

Tabla 2. Localización de Paragangliomas de Cabeza y Cuello		
Sitio	Número de casos	Porcentaje %
Carotideo	82	91.10
Yugulotimpánico	3	3.3
Yugular	2	2.2
Laríngeo	1	1.1
Parafaríngeo	1	1.1
Nasal	1	1.1
Total	90	100



De los 90 casos analizados se cuenta con 87 (96.6%) casos con diagnóstico clínico, éstos se distribuyeron de la siguiente manera: 38 (43.6%) con el diagnóstico de tumor del glomus carotideo, 23 (26.4%) se diagnosticaron como paraganglioma, 19 (21.8%) como tumor de cara lateral de

cuello, 2 (2.2%) como adenomegalia y, 1 (1.1%) como probable carcinoma, otro como probable linfoma, como probable neoplasia (sin otra especificación), otro más como tumor mixto de parótida y el último como carcinoma de tiroides (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico clínico de paragangliomas de cabeza y cuello

Diagnóstico	Número de casos	Porcentaje
Tumor de glomus carotideo	38	43.6%
Paraganglioma	23	26.4%
Tumor en cara lateral de cuello	19	21.8%
Adenomegalia	2	2.2%
Probable carcinoma	1	1.1%
Probable linfoma	1	1.1%
Probable neoplasia	1	1.1%
Tumor mixto de parótida	1	1.1%
Carcinoma de tiroides	1	1.1%
Total	87	100%

En cuanto al lado y tamaño de los tumores, el 29.6% fueron derechos,

25.2% izquierdos y en el 42% no se especificó el lado. (Tabla 4).

Tabla 4 : Lateralidad y tamaño de paragangliomas de cabeza y cuello por localización

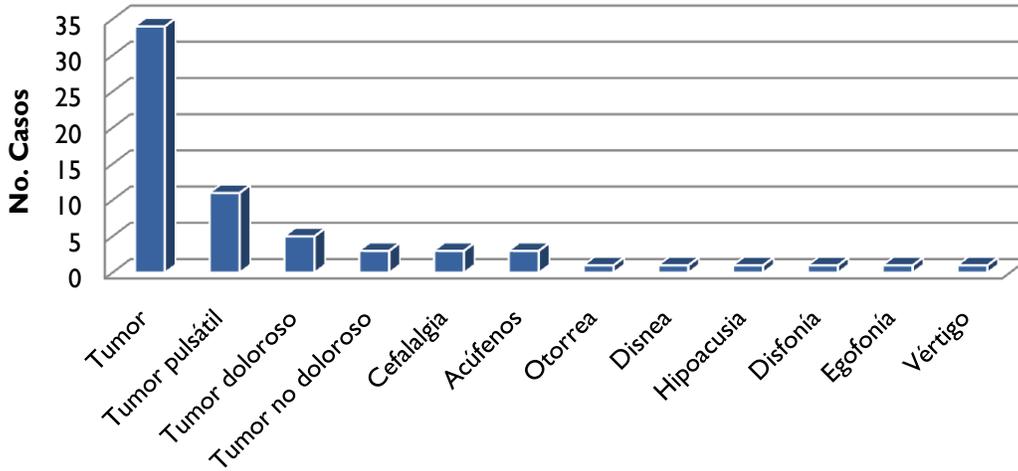
Localización	Derecho		Izquierdo		No se especifica		Tamaño promedio del eje mayor (cm)
	No.	%	No.	%	No.	%	
Cuerpo carotideo	26	28.57	22	24.17	34	37.36	3.9
Yugulotimpánico	1	1.09	1	1.09	2	2.19	2.1
Glomus yugular	0	0	0	0	2	2.19	3
Laringe	0	0	0	0	0	0	1.5
Parafaringe	0	0	0	0	0	0	4
Fosa nasal	-	-	-	-	1	1.09	-

De los 90 paragangliomas de cabeza y cuello se tienen datos clínicos únicamente de 41 pacientes, de éstos, 34 (82.9%) presentaron tumor, 11(26.8%) tumor pulsátil, 8 (19.5%) tumor doloroso, 5 (12.1%) cefalalgia, 3 (7.3%) tumor no doloroso; en 3 (7.3%) pacientes se presentaron acúfenos, 1 (2.4%) otorrea, 1

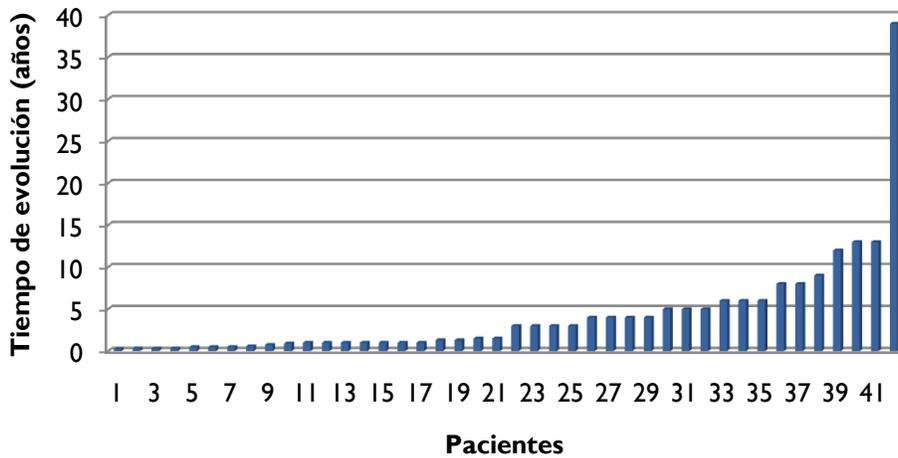
(2.4%) disnea, 1 (2.4%) presentó hipoacusia, 1(2.4%) disfonía, 1 (2.4%) caso con egofonía y 1 (2.4%) caso con vértigo (Gráfica 3).

El tiempo de evolución fue muy variable, con un mínimo fue de 3 meses y máximo de 39 años, en promedio 4.2 años. (Gráfica 4).

Gráfica 3. Datos clínicos en 41 paragangliomas de cabeza y cuello



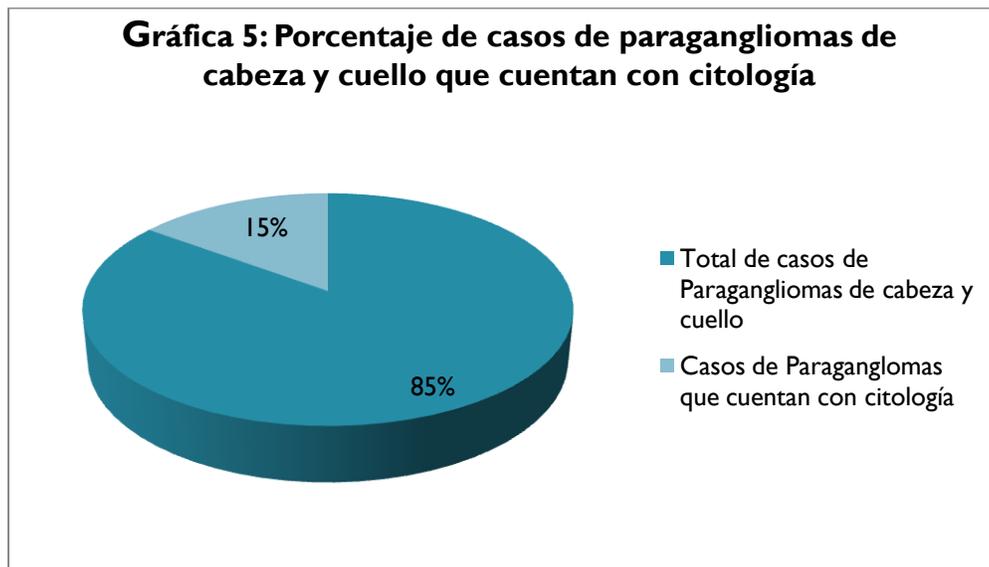
Gráfica 4: Tiempo de evolución en pacientes con paragangliomas en cabeza y cuello



De los 90 casos se encontraron 18 citologías por punción con aguja fina, que correspondieron a 15 pacientes, lo que representa el 16.6 %. Uno de los casos (6.6%) no contó con laminilla en el archivo de citología, por lo que tuvo que ser eliminado del análisis, contando finalmente con 14 casos que representa el 15.3%. (Gráfica 5).

Con respecto al género, 13 casos (93.3 %) correspondieron a mujeres, mientras que únicamente un caso (6.7%) correspondió a un hombre. (Gráfica 6).

La edad de presentación menor fue de 28 años, mientras que la mayor fue de 69 años, con un promedio de 49.3 años. (Tabla 5).



Gráfica 6: Distribución por sexo en casos que cuentan concitología por aspiración con aguja fina

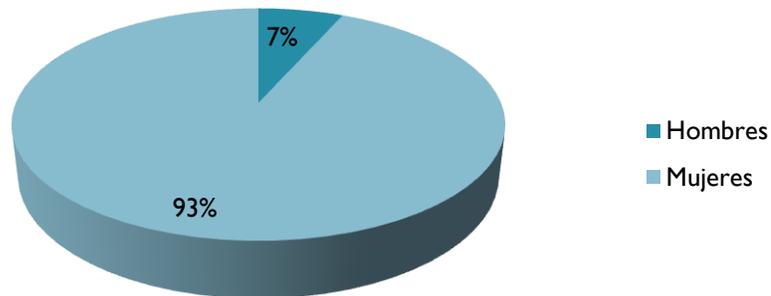


Tabla 5. Número de casos por sexo y promedio de edad de paragangliomas de cabeza y cuello que cuentan con citología por punción con aguja fina.

Sexo	No. Casos	Edad promedio
Femenino	13	48.5
Masculino	1	61
Total	14	49.3

Los diagnósticos clínicos con los que se recibieron las biopsias por aspiración con aguja fina fueron de paraganglioma en cuatro casos (28.5%), tres casos (21.4%) tumor de glomus carotideo, en dos casos (14.28%) el diagnóstico fue de adenomegalia y un caso (7.1%) se recibió

respectivamente como probable linfoma, hiperplasia mixta de ganglio linfático, probable neoplasia y tumor en cara lateral de cuello, además de que en un caso no se emitió diagnóstico clínico. (Tabla 6).

Tabla 6. Diagnóstico clínico de casos de citología por aspiración con aguja fina de cabeza y cuello

Diagnóstico clínico	No.	%
Paraganglioma	4	28.5
Tumor de glomus carotideo	3	21.4
Adenomegalia	2	14.2
Sin diagnóstico clínico	1	7.1
Probable linfoma	1	7.1
Probable neoplasia	1	7.1
Tumor en cara lateral de cuello	1	7.1
Hiperplasia de ganglio linfático	1	7.1
Total	14	100

Los diagnósticos elaborados por el servicio de citopatología en nueve casos fueron “inadecuado” (60%), en tres casos (20%) el diagnóstico fue de “otros”, dos casos (13.3%) compatibles con tumor maligno y en un caso (6.6%) se diagnosticó como alteración inflamatoria granulomatosa.

Uno de los casos diagnosticados como “otros” cuenta con nota aclaratoria que menciona que el caso puede corresponder a paraganglioma; lo que representaría el 6.6% del total de casos de citología.

Se realizó una segunda revisión de todos los casos, ya conociendo el diagnóstico definitivo; se obtuvieron los siguientes resultados: 9 casos (64.2%) diagnosticados como “Material inadecuado”, 4 casos (28.5%) compatibles con paraganglioma y un caso (7.1%) de inflamación crónica granulomatosa y alteraciones inflamatorias crónicas inespecíficas.

En 14 de las (100%) citologías se encontró fondo hemorrágico.

En tres de los cuatro casos diagnosticados en la segunda revisión como compatibles citoplasma granular, con bordes mal definidos, núcleos redondos con cromatina granular gruesa en “sal y pimienta”; en el caso restante se encontraron grupos de células fusiformes

con paragangliomas se encontraron escasos grupos de células poligonales con medianas con moderado citoplasma, núcleos ovales a redondos e hipercromáticos, además se encontraron algunas rosetas. (Figuras 5-8). Estos datos se resumen en la tabla 7.

Tabla 7: Diagnóstico citopatológico y características celulares en citología por punción con aguja fina.

Caso	Número de citologías	Tipo de Tinción	Diagnóstico citopatológico	Revaloración citológica	Descripción
1	1	Papanicolaou	Inadecuado	Inadecuado	Frotis compuesto únicamente por eritrocitos
2	1	Diff Quick Papanicolaou Bloque celular teñido con H&E	Otros Compatible con paraganglioma	Compatible con paraganglioma	Sobre un fondo hemorrágico se observan algunas estructuras rosetoides y grupos de células fusiformes medianas con escaso a moderado citoplasma, núcleos redondos y ovales hipercromáticos.
3	1	Papanicolaou	Inadecuado	Inadecuado	Frotis hemorrágico.
4	2	Papanicolaou	1. Inadecuado 2. Inadecuado	1. Inadecuado 2. Inadecuado	1. Frotis hemorrágico. 2. Frotis hemorrágico

5	2	Papanicolaou	1. Inadecuado 2. Alteraciones inflamatorias	1. Inadecuado 2. Inflamación granulomatosa.	1. Frotis hemorrágico 2. Frotis muy celular compuesto por abundantes linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y algunas células gigantes multinucleadas de tipo reacción a cuerpo extraño.
6	2	Papanicolaou	1. Inadecuado 2. Inadecuado	1. Inadecuado 2. Inadecuado	1. Frotis hemorrágico 2. Frotis hemorrágico
7	1	Papanicolaou	Inadecuado	Compatible con paraganglioma	Sobre un fondo hemorrágico se observan escasos grupos de células poligonales con citoplasma granular con bordes mal definidos; núcleos redondos con cromatina granular, nucléolo evidente.
8	1	Papanicolaou	Inadecuada	Inadecuada	Frotis hemorrágico
9	1	Diff Quick Papanicolaou	Inadecuada	Inadecuada	Frotis hemorrágico
10	1	Papanicolaou	Compatible con tumor maligno	Compatible con paraganglioma y tejido	Se observa fondo hemorrágico con abundantes linfocitos, macrófagos y células plasmáticas entre las

				linfoide	que se encuentran escasos grupos de células poligonales con citoplasma granular mal definido con núcleos redondos cromatina granular gruesa.
11	1	Papanicolaou	Inadecuado	Inadecuado	Frotis hemorrágico
12	1	Papanicolaou	Inadecuado	Inadecuado	Frotis hemorrágico
13	1	Papanicolaou	Compatible con tumor maligno	Compatible con paraganglioma	Se observa fondo hemorrágico se observan algunos grupos de células con citoplasma mal definido, núcleos redondos con cromatina granular gruesa; acompañados por células linfoides.
14	1	Papanicolaou	Inadecuado	Inadecuado	Frotis hemorrágico

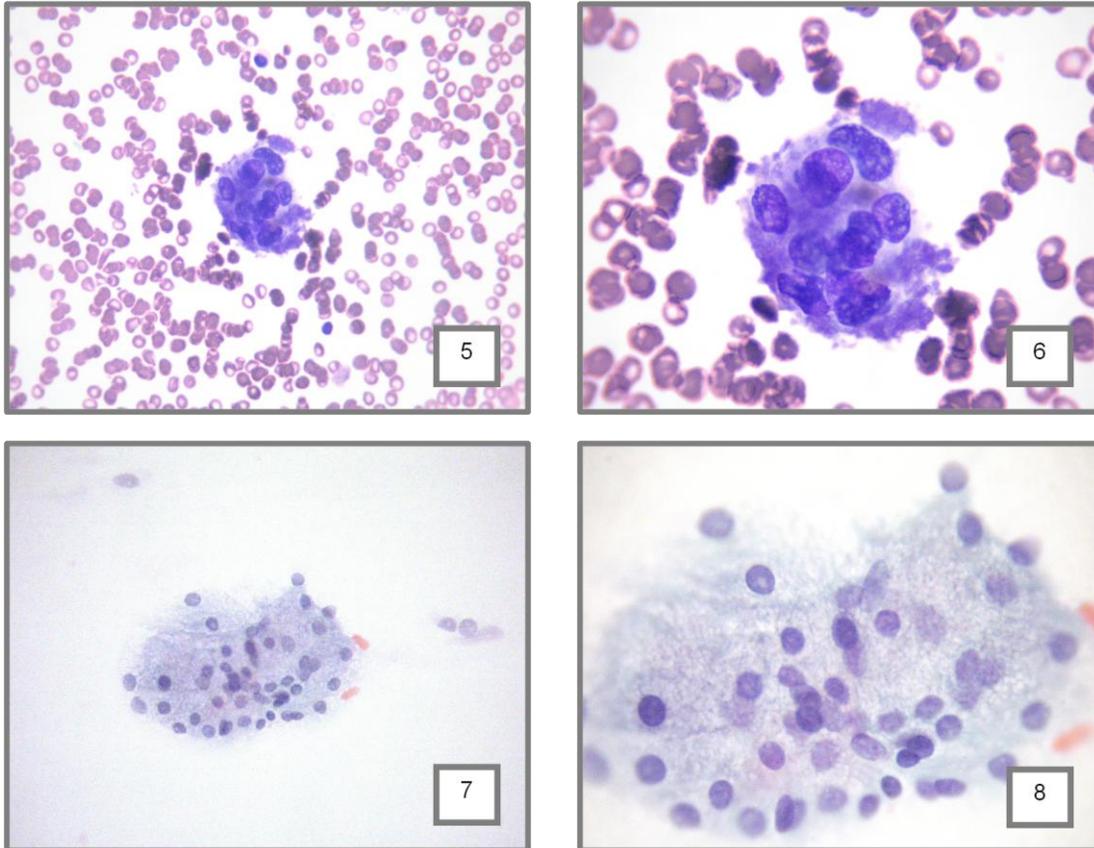


Figura 5: Paraganglioma. Grupos de células con citoplasma de bordes mal definidos, núcleos ovales de cromatina granular, sobre un fondo hemorrágico. Diff Quick (40x). **Figura 6:** Paraganglioma. Grupos de células con citoplasma de bordes mal definidos, núcleos ovales de cromatina granular, sobre un fondo hemorrágico. Diff Quick (100x). **Figura 7:** Paraganglioma. Grupos de células con citoplasma de bordes mal definidos, de aspecto granular, núcleos redondos con cromatina dispersa. Papanicolaou (40x). **Figura 8:** Paraganglioma. Grupos de células con citoplasma de bordes mal definidos, núcleos redondos de cromatina finamente granular. Papanicolaou (100x)

Se evaluó la sensibilidad y especificidad del diagnóstico citopatológico en la evaluación original , con los siguientes resultados:

$$\text{---} = .071$$

$$\text{---} = 0.0$$

Con una sensibilidad de 7.1% y una especificidad de 0%.
(Cuadro 2).

Cuadro 2: Relación entre el diagnóstico citológico en la primera valoración y el diagnóstico histopatológico de paragangliomas de cabeza y cuello.

		Diagnóstico histopatológico (Estándar de Oro)	
		Paraganglioma	No Paraganglioma
Diagnóstico citopatológico (Prueba diagnóstica)	Paraganglioma	1	0
	No Paraganglioma	13	0

Se evaluó la sensibilidad y especificidad del diagnóstico citopatológico en la segunda valoración, con los siguientes resultados:

$$\text{---} = 0.28$$

$$\text{---} = 0.0$$

Se obtuvo por lo tanto para la segunda valoración una sensibilidad del 28% y una especificidad de 0%.
(Cuadro 3).

Cuadro 3: Relación entre el diagnóstico citológico en la segunda valoración y el diagnóstico histopatológico de paragangliomas de cabeza y cuello.

		Diagnóstico histopatológico (Estándar de Oro)	
		Paraganglioma	No Paraganglioma
Diagnóstico citopatológico (Prueba diagnóstica)	Paraganglioma	4	0
	No Paraganglioma	10	0

En ambas evaluaciones citopatológicas la especificidad fue de 0% (probabilidad de que un diagnóstico diferente a paraganglioma sea clasificado como tal), debido a que todos los casos incluidos tienen el diagnóstico histopatológico de paragangliomas.

En la segunda prueba se tuvo una mayor sensibilidad, con un 28%, es decir, se tiene el 28% de probabilidad de clasificar correctamente un paraganglioma. (Tabla 8)

Tabla 8: Sensibilidad y especificidad del diagnóstico citopatológico en la primera y segunda evaluación.

	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)
Primera evaluación	0	7.1
Segunda evaluación	0	28

Con las sensibilidades obtenidas de los diagnósticos inicial y de revaloración se realizó una “comparación de proporciones entre dos grupos independientes por intervalo de confianza del 95%”, donde

En los expedientes correspondientes a los casos que cuentan con citología, no se menciona alguna complicación posterior

se obtuvieron los siguiente límites: +0.01192816 y -0.01192816, lo que indica que no hay diferencia estadística significativa entre ambos resultados citológicos.

a la punción con aguja fina, por lo que se infiere que no las hubo.

8. DISCUSIÓN

La localización más frecuente de los paragangliomas en la cabeza y cuello, es el cuerpo carotideo, otras localizaciones comunes son la yugular, vagal, aórtica y timpánica.⁽²¹⁾

En este estudio se obtuvieron resultados similares a los descritos en la literatura, se encontró que 82 casos (91.10%) fueron carotideos, tres (3.39%) yugulotimpánicos, dos (2.2%) yugulares, uno (1.1%) laríngeo, uno (1.1%) parafaríngeo y uno 1.1% nasal.

Los paragangliomas se pueden presentar tanto en niños como en adultos, con una media de presentación de 43 años⁽²²⁾. En esta serie la edad de presentación fluctuó entre los 16 y 82 años, con un promedio de 49.3 años.

En los paragangliomas hay un predominio en el sexo femenino, con una relación mujer: hombre de 8.3:1,⁽²³⁾

La hiperplasia del cuerpo carotideo, así como los paragangliomas se han asociado a hipoxemia crónica⁽²⁴⁾; la diferencia entre géneros podría deberse a que la mayor capacidad pulmonar y afinidad por

los deportes en los hombres promueven mayor capacidad pulmonar; además de que en las mujeres la pérdida sanguínea durante la menstruación podría ser un factor predisponente para anemia y por tanto para hipoxemia crónica.⁽²⁵⁾ En este trabajo, el 96% de los casos correspondieron a mujeres y solo el 4% a hombres. Estos hallazgos concuerdan con lo referido en diferentes series.

La forma de presentación clínica de los paragangliomas de cabeza y cuello que más frecuentemente se encuentra descrita en la literatura es el aumento de volumen en ocasiones doloroso y otras pulsátil; además se han encontrado otros signos y síntomas que son menos frecuentes, como la cefalalgia.⁽²⁶⁾

En esta revisión se encontró que el principal signo, en el 82.9% de los casos fue tumor, de éstos el 26.8% se trató de tumor pulsátil y en el 19.5% de tumor doloroso; en porcentajes mucho menores se encontraron otras manifestaciones como cefalea, acúfenos, hipoacusia, disfonía, egofonía y vértigo.

El diagnóstico preoperatorio es muy importante para establecer un plan quirúrgico y con ello reducir la posibilidad de complicaciones. La biopsia por punción con aguja fina es una herramienta valiosa en el diagnóstico de tumores en cuello.^{(27) (14)}. Su utilidad en paragangliomas es controversial debido a sus complicaciones potenciales.⁽¹³⁾.

El frotis de un paraganglioma puede variar en la celularidad, algunos son muy celulares mientras que otros consisten en su mayoría de sangre. Las células que componen los frotis son de tipo epitelioides o fusiformes, con un grado variable de pleomorfismo; poseen un citoplasma abundante de bordes mal definidos, con frecuencia forman rosetas, acinos o se encuentran agregados en grupos llamados Zellballen. Los núcleos pueden ser redondos u ovalados con cromatina en ocasiones densa y otras veces en “sal y pimienta”; pueden encontrarse también núcleos gigantes desnudos e invaginaciones citoplasmáticas intranucleares (seudoinclusiones). El diagnóstico diferencial de los paragangliomas en la citología es amplio, desde carcinomas hasta sarcomas.⁽²⁸⁾

En este estudio se obtuvo únicamente un caso con diagnóstico compatible con paraganglioma, en la evaluación citopatológica, el 60% el material se consideró inadecuado debido a que los frotis en su mayoría se encontraban constituidos por abundantes eritrocitos.

Durante la segunda valoración del material de citología, se encontraron cuatro casos considerados compatibles con paragangliomas, en tres de ellos se observaron escasas células poligonales con citoplasma granular con bordes mal definidos, núcleos con cromatina granular gruesa; en el caso restante las células encontradas fueron fusiformes, medianas, con moderado citoplasma, núcleos ovales hipercromáticos; con estos hallazgos corroboramos la diversidad de formas en las que los paragangliomas pueden observarse y por ello también la variedad de diagnósticos diferenciales que pueden presentarse.

Hay diversas series de casos en las que se reportan resultados de biopsias por aspiración con aguja fina en pacientes con diagnóstico de paragangliomas, sin embargo en ninguna de las revisadas se indica la cantidad total de casos de

paragangliomas presentados en el periodo de tiempo estudiado.

En nuestra revisión, de los 90 casos localizados en cabeza y cuello, 14 contaron con citología por punción con aguja fina, lo que representa el 15.5%.

Durante la segunda revisión se diagnosticaron cuatro casos como paragangliomas, posiblemente porque se contó con más información clínica que permitió establecer estos diagnósticos, por lo que es indispensable conocer todos los datos posibles que lleven a una valoración más completa de los casos.

La sensibilidad y especificidad en ambas revisiones fueron bajas, en la primera 7.1% y 0% respectivamente, mientras que en la segunda 28% y 0%. Una prueba diagnóstica idealmente debe tener una sensibilidad mayor del 80% y una especificidad superior al 90% para considerarse como adecuada. En este caso la especificidad no es valorable debido a

que todos los casos incluidos fueron diagnosticados histológicamente como paragangliomas.

No existió diferencia estadística entre las dos evaluaciones citopatológicas, con la comparación de proporciones de grupos independientes con un intervalo de confianza de 95%. Estos resultados confirman que la biopsia por punción no es útil, aún efectuada por expertos.

La principal objeción para el uso de la citología como método diagnóstico de paragangliomas es la potencial hemorragia por lesión carotidea durante la punción.⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾. En ninguno de los expedientes de los casos que contaron con citología se menciona alguna complicación derivada de la toma de biopsia.

9. CONCLUSIONES

1. La biopsia por aspiración con aguja fina no es un estudio útil para el diagnóstico de paragangliomas de cabeza y cuello.
2. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico citopatológico de paragangliomas de cabeza y cuello son bajas.
3. No existe correlación entre los diagnósticos citológicos e histológicos en paragangliomas de cabeza y cuello.
4. El porcentaje de paragangliomas de cabeza y cuello que en los que se realizó biopsia por punción con aguja fina fue del 16.48 %.
5. La mayor parte de las biopsias por punción en casos de paraganglioma son inadecuadas para diagnóstico debido a que son frotis hemorrágicos.
6. Las características citológicas son muy variadas en los paragangliomas.
7. Todas las biopsias por punción de paragangliomas tienen fondo hemorrágico.
8. No hubo complicaciones secundarias a la biopsia por punción.
9. Los paragangliomas de cabeza y cuello predominan en mujeres con edad media de 48 años.
10. La localización más frecuente de los paragangliomas de cabeza y cuello es el cuerpo carotideo.
11. La manifestación clínica más común de los paragangliomas de cabeza y cuello es el aumento de volumen en el cuello.
12. El diagnóstico clínico de paraganglioma en cabeza y cuello es correcto en el 70% de los casos.

Bibliografía

1. Runjan CH. Familial paraganglioma syndromes. *J Clin Pathol* 2010; 63:488-491.
2. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics tumours of endocrine organs. IARC Press. Lyon 2004; 363-370.
3. Baysal B, Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet* 2002; 39:617-622.
4. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma síndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:827-836.
5. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM. Paragangliomas of the head and neck region: a clinical study of 69 patients. *Cancer* 1977; 39:397-409
6. Bilek R, Safarik L, Ciprova V, et al. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol. Res.* 2008; 57 (Suppl. 1) S171-S179
7. Ellison DA, Parham DM. Tumors of the autonomic nervous system. *Am J Clin Pathol* 2001;115 (Suppl 1):S46-S55
8. Hartmut PH., Neumann DM, Eng CH. The approach to the patient with Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2677-2683.
9. Ning X, Wen-Yan Z, Xiao-Ting W. Clinicopathological analysis of paraganglioma with literature review. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3003-3008.
10. Elias S, Delestre C, Courel M, et al. Chromogranin A as a crucial factor in the sorting of peptide hormones to secretory granules ; 30:1189-95.
11. Miller DC, Koslow M, Budzilovich GM, et al. Synaptophysin: A sensitive and specific marker for ganlion cells in central nervous system neoplasms. *Hum Pathol* 1999; 21: 93-98.
12. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A. Cromogranin A, Neuron Specific Enolase, Carcinoembryonic Antigen, and Hidroxyindole Acetic Acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86:858-865.
13. Zaharopoulos P. Diagnostic challenges in the fine-needle aspiration diagnosis of carotid body paragangliomas: report of two cases. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:202-207.
14. Fleming MV, Oertel YC, Rodriguez ER, et al. Fine-needle aspiration of six carotid-body paragangliomas. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:510-515.
15. Varma K, Jain S, Mandal S. Cytomorphologic spectrum in

- paraganglioma. *Acta Cytol* 2008; 52:549–556.
16. Das KD, Gupta RK, Chowdhury V, et al. Fine-needle aspiration diagnosis of carotid body tumor: Report of a case and review of experience with cytologic features in four cases. *Diagn Cytopathol* 1997; 17:143-147.
 17. Rosa M, Sahoo S. Bilateral carotid body tumor: the role of fine-needle aspiration biopsy in the preoperative diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2008; 36:178-180.
 18. Raj K, Gupta RK, Cheung, et al. Fine-needle aspiration cytology of malignant retroperitoneal paraganglioma. *Diagn. Cytopathol* 1998; 18:287–290.
 19. Handa U, Bal A, Mohan H. Parapharyngeal paraganglioma: diagnosis on fine-needle aspiration. *Am J Otolaryngol* 2005; 26:360-361.
 20. Monabati A., Hossein H. Cytologic findings in carotid body tumor *Acta Cytol* 2002; 46:1101-1104.
 21. Zak FG, Lawson W. Anatomy and topography. In: *The paraganglionic chemoreceptor system*. 1st ed. New York: Springer-Verlag 1982:15-49.
 22. Ning, Wen-Yan Z, Xiao-Ting W. Clinicopathological analysis of paraganglioma with literature review. *World J Gastroenterol* 2009; 15:3003-3008.
 23. Alcántara P, Rapaport A. Paragangliomas of the head and neck: clinical, morphological and immunohistochemical aspects. *Sao Paulo Med* 2001; 119:114-118.
 24. Rodríguez CS, López GJ, Labastida AS. Carotid body tumors in habitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck* 1998; 20: 374-378.
 25. Sánchez DG, Epinel OC, Camacho MJ. Carotid body paragangliomas: classification and management of 143 tumors. *Acta ORL y CCC* 2008; 36 (3): 109-116.
 26. Gil-Carcedo E. Diagnostico y tratamiento de los paragangliomas carotídeos. presentación de nueve casos y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 412-418.
 27. Gong Y, DeFrias DV, Nayar R. Pitfalls in fine needle aspiration cytology of extraadrenal paraganglioma. A report of 2 cases. *Acta Cytol* 2003; 47:1082–1086.
 28. Fleming MV, Oertel YC. Fine-needle aspiration of six carotid body paragangliomas. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:510–515.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

