Toxina botulínica en el tratamiento de la hiperhidrosis focal primaria

RESUMEN

Antecedentes: la hiperhidrosis tiene un efecto negativo en la calidad de vida, por lo que debemos ofrecer tratamientos eficaces y seguros.

Objetivo: evaluar la efectividad y los efectos adversos de la toxina botulínica en el tratamiento de la hiperhidrosis focal primaria.

Material y método: Estudio experimental abierto en el que se seleccionaron ocho pacientes de la práctica clínica habitual con diagnóstico de hiperhidrosis focal primaria moderada a severa, que no respondieron a hidróxido de aluminio ni a anticolinérgicos orales. Se aplicó inyección intradérmica de toxina botulínica (Reage®) en cinco casos de hiperhidrosis axilar, cuatro casos de hiperhidrosis palmar y dos casos de hiperhidrosis facial. Se realizó prueba de Minor a los pacientes antes y a la semana 1 posprocedimiento.

Resultados: se observó una disminución cualitativa de las áreas de hiperhidrosis y satisfacción en todos los pacientes en cuanto a la disminución de producción de sudor después de una semana del procedimiento. El puntaje de dolor promedio reportado fue de 3 en el procedimiento en axila, 6 en las palmas y 2 en la cara. Dos pacientes tuvieron equimosis en las palmas.

Conclusión: el tratamiento de la hiperhidrosis focal primaria con toxina botulínica es eficaz y seguro.

Palabras clave: hiperhidrosis, toxinas botulínicas.

Botulinum Toxin in Primary Focal Hyperhidrosis

ABSTRACT

Background: Hyperhidrosis has a negative impact in quality of life, so effective and safe treatment options must be offered to patients.

Objective: To evaluate effectiveness and adverse effects of botulinum toxin in primary focal hyperhidrosis.

Material and method: An experimental open study in which 8 patients were selected from clinical practice with diagnosis of moderate to severe primary focal hyperhidrosis, who did not respond to aluminum hydroxide nor to oral anticholinergic drugs. Intradermal injection of botulinum toxin (Reage®) in 5 cases of axillar hyperhidrosis, 4 cases of palmar hyperhidrosis and 2 cases of facial hyperhidrosis. Minor test was performed before the procedure and at week 1 after procedure.

Ariel Hasson N¹
Sandra Kam C²
Karina Cataldo C²

¹ Médico dermatólogo.

² Médico residente de Dermatología.
Servicio de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 5 de febrero 2014

Aceptado: 30 de abril 2014

Correspondencia: Dr. Ariel Hasson N
Avenida Vicuña Mackenna 4686
Santiago, Chile
arielhn@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Hasson NA, Kam CS, Cataldo CK. Toxina botulínica en hiperhidrosis focal primaria. Dermatol Rev Mex 2014;58:331-338.

Results: A qualitative reduction of sweating areas and good satisfaction with decreased sweating at week 1 after procedure were observed in every patient. Mean pain score was 3 for axilla, 6 for palms and 2 for face. Two patients presented ecchymosis in palms.

Conclusion: Treatment of primary focal hyperhidrosis with botulinum toxin is effective and safe.

Key words: hyperhidrosis, botulinum toxins.

ANTECEDENTES

La hiperhidrosis es la sudoración excesiva, más allá de lo esperado de acuerdo con necesidades termorregulatorias y condiciones ambientales.¹ Puede ser generalizada o focal; las regiones afectadas con más frecuencia son las axilas, las palmas, las plantas y la frente.² Se exacerba por calor, estrés y estímulos olfatorios y gustatorios.³ Según la manifestación clínica se puede reconocer una forma primaria idiopática y una secundaria a fármacos o enfermedades endocrínicas o neurológicas.¹

La prevalencia de hiperhidrosis primaria en Estados Unidos es de 2.8%.⁴ En esta misma población la hiperhidrosis inicia a los 25 años de edad,⁴ pero otros estudios en población oriental^{5,6} y española⁷ muestran edades de inicio menores, incluso en la niñez, especialmente cuando hay antecedentes familiares.⁶ En varias series se observa un ligero predominio femenino,⁷ pero la prevalencia a nivel poblacional es similar en ambos sexos.⁴ No es una afección que amenace la vida, pero aumenta el riesgo de infecciones cutáneas⁸ y genera un efecto negativo en la calidad de vida del paciente,⁹ por lo que deben ofrecerse alternativas de tratamiento seguras y efectivas a los pacientes.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad y los efectos adversos del tratamiento con toxina botulínica de pacientes con hiperhidrosis focal primaria moderada a severa.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental abierto en el que se seleccionaron ocho pacientes de la práctica clínica habitual con diagnóstico de hiperhidrosis focal primaria moderada a severa, que no respondieron a hidróxido de aluminio ni a anticolinérgicos orales.

El diagnóstico de hiperhidrosis primaria se realizó de acuerdo con los criterios propuestos por Hornberger y su grupo,¹⁰ a saber, sudor focal excesivo en las axilas, las palmas, las plantas, la región craneofacial, o todas, durante al menos seis meses, sin una causa identificable, asociado con al menos dos de las siguientes características: 1) afección bilateral y relativamente simétrica, 2) inicio antes de los 25 años de edad, 3) frecuencia de al menos una vez a la semana, 4) antecedente familiar, 5) ausencia de sudoración nocturna y 6) afectación en las actividades diarias del paciente.

La evaluación de severidad de la hiperhidrosis se realizó con la Escala de Severidad de Enfermedad

de Hiperhidrosis (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*, HDSS).¹¹ El paciente debe identificarse con una de las cuatro afirmaciones siguientes:

- Mi sudor nunca es notorio y nunca interfiere con mis actividades diarias: 1 punto.
- Mi sudor es tolerable, pero a veces interfiere con mis actividades diarias: 2 puntos.
- Mi sudor es apenas tolerable y frecuentemente interfiere con mis actividades diarias: 3 puntos.
- Mi sudor es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias: 4 puntos.

Un punto se clasifica como hiperhidrosis leve, dos puntos como moderada y tres o más puntos como severa.

Se incluyeron en el estudio cinco casos de hiperhidrosis primaria axilar, cuatro casos de hiperhidrosis primaria palmar y dos casos de hiperhidrosis primaria facial.

Se realizó la prueba de Minor a los pacientes antes del procedimiento para identificar las áreas afectadas, según el protocolo previamente establecido.¹² Según éste, debe aplicarse povidona yodada al 1% sobre piel limpia y seca, dejar secar al aire y luego aplicar talco. Cuando el paciente comienza a sudar, el talco forma un precipitado oscuro, marcando el área de sudor. Se utilizó la misma prueba como control a la semana 1 del procedimiento.

Se utilizaron compresas de hielo como analgesia en las axilas y las palmas.

Se utilizó toxina botulínica tipo A (Reage[®], Recalcine, Santiago de Chile), que según el fabricante no es inferior en efectividad a Botox[®] (Allergan), pero no se han hecho estudios clínicos comparativos para determinar la intercambiabilidad con otros productos. La presentación es en frascos-

ampolla de 100 unidades cada uno. Se realizó la dilución de 100 unidades en 5 mL de suero fisiológico al 0.9% (2 unidades en 0.1 mL). Se realizó inyección intradérmica de la mezcla, utilizando un volumen de 0.1 mL en cada punto de inyección. Se inyectaron 20 puntos en cada axila, 20 puntos en cada palma, 10 puntos en la frente y 5 puntos en el labio superior, lo que da un total de 2 mL y 40 unidades de toxina botulínica en cada axila, 2 mL y 40 unidades de toxina botulínica en cada palma, 1 mL y 20 unidades en la frente y 0.5 mL y 10 unidades en el labio superior, según correspondiera. Cada punto de inyección estuvo separado por 1-2 cm entre sí. Como insumos, se utilizaron jeringas de tuberculina de 1 mL y aguja núm. 30.

Para cuantificar el dolor producido por el procedimiento utilizamos la escala visual análoga, que midió el dolor del paciente en una escala de 0 a 10.

RESULTADOS

De los ocho pacientes, dos eran del sexo masculino. La edad promedio de la población estudiada fue de 27 años, con límites de 20 y 33 años. Reunimos cinco casos de hiperhidrosis primaria axilar (un hombre y cuatro mujeres), cuatro casos de hiperhidrosis primaria palmar (un hombre y tres mujeres) y tres casos de hiperhidrosis primaria facial (un hombre y dos mujeres). Seis pacientes (dos hombres y cuatro mujeres) reportaron inicio de los síntomas en la infancia (antes de los 12 años de edad) y dos pacientes (dos mujeres), en la adolescencia (entre 13 y 19 años). Todos los pacientes habían recibido hidróxido de aluminio, que suspendieron por falta de respuesta (siete pacientes) o por efectos adversos (una paciente lo suspendió por sufrir ardor palmar al aplicarlo). Cinco pacientes (dos hombres y tres mujeres) calificaron su hiperhidrosis como moderada y tres pacientes (mujeres) la calificaron como severa (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad (años)	Área	Inicio	Severidad
1	Masc	33	Axilas	Infancia	Moderada
2	Fem	24	Palmas	Infancia	Moderada
3	Fem	24	Axilas	Adolescencia	Severa
4	Fem	27	Axilas	Adolescencia	Severa
5	Masc	29	Palmas, cara	Infancia	Moderada
6	Fem	20	Palmas, cara	Infancia	Moderada
7	Fem	26	Axilas, cara	Infancia	Severa
8	Fem	33	Axilas, palmas	Infancia	Moderada

En todos los pacientes se observó disminución cualitativa de las áreas de hiperhidrosis, según la prueba de Minor de control una semana después del procedimiento. Las Figuras 1, 2 y 3 muestran esta prueba de control una semana después del procedimiento en tres pacientes.

Todos los pacientes manifestaron satisfacción en cuanto a la disminución de la producción de sudor. Con la Escala de Severidad de Enfermedad de Hiperhidrosis, los cinco pacientes del grupo con hiperhidrosis moderada reclasificaron su enfermedad como leve, dos pacientes del grupo con hiperhidrosis severa reclasificaron su enfermedad como leve y un paciente del grupo con hiperhidrosis severa reclasificó su enfermedad como moderada (Cuadro 2).

Los pacientes reportaron una escala visual análoga promedio de 3 para el procedimiento en la axila, de 6 en las palmas y de 2 en la cara (Cuadro 2). En cuanto a los efectos adversos, dos pacientes tuvieron equimosis en las palmas. No hubo otros efectos adversos (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

La hiperhidrosis es una afección frecuente. Su causa se desconoce, se ha planteado que hay dis-

Figura 1. Prueba de Minor en un paciente con hiperhidrosis axilar (paciente 4). **A.** Axila derecha antes del procedimiento. **B.** Axila izquierda antes del procedimiento. **C.** Axila derecha una semana después del procedimiento. **D.** Axila izquierda una semana después del procedimiento.

función de la regulación de las glándulas ecrinas por parte del sistema nervioso simpático, debido a una alteración hipotalámica,¹³ de hecho, se han investigado alteraciones cardiovasculares autonómicas en pacientes con hiperhidrosis primaria.¹⁴ Otra teoría es un aumento del óxido nítrico plasmático en estos pacientes, que actuaría como neurotransmisor o vasodilatador en las glándulas sudoríparas ecrinas.¹⁵ Por último, se sospecha que el estrés oxidativo podría participar en la patogenia de la hiperhidrosis primaria.¹⁶

El diagnóstico de la hiperhidrosis focal primaria es clínico con base en los criterios diagnósticos descritos por Hornberger y su grupo.¹⁰ La prueba de Minor no es necesaria para el diagnóstico, sino para demarcar la zona de sudoración excesiva.

Figura 2. Prueba de Minor en un paciente con hiperhidrosis palmar (paciente 2). **A.** Palmas antes del procedimiento. **B.** Palmas una semana después del procedimiento.

Figura 3. Prueba de Minor en una paciente con hiperhidrosis facial (paciente 7). **A.** Rostro antes del procedimiento. **B.** Rostro una semana después del procedimiento.

Cuadro 2. Dolor, efectos adversos y resultado subjetivo una semana después del procedimiento

Paciente	Dolor (EVA)	Efectos adversos	Severidad una semana después del procedimiento
1 (axilas)	4	-	Leve
2 (palmas)	6	Equimosis	Leve
3 (axilas)	6	-	Moderada
4 (axilas)	3	-	Leve
5 (palmas)	6	-	Leve
5 (cara)	4	-	
6 (palmas)	7	-	Leve
6 (cara)	2	-	
7 (axilas)	4	-	Leve
7 (cara)	3	-	
8 (axilas)	8	-	Leve
8 (palmas)	2	Equimosis	

EVA: escala visual análoga.

Como es un padecimiento que puede afectar negativamente la calidad de vida del paciente, se han investigado varios tratamientos. En general, se dividen en tratamientos no quirúrgicos y quirúrgicos. Entre los tratamientos no quirúrgicos están los tópicos y los sistémicos. El tratamiento tópico más prescrito es el cloruro de aluminio, que ha demostrado eficacia en hiperhidrosis axilar y palmoplantar^{revisión en 1} y es de bajo costo, por lo que es el tratamiento de primera línea en casi todas las localizaciones de hiperhidrosis focal leve. También se han prescrito glicopirrolato, que es un antimuscarínico tópico, iontoforesis, toxina botulínica, láser y aparatos de reciente desarrollo basados en microondas. En cuanto a tratamientos sistémicos, se han administrado anticolinérgicos sistémicos, clonidina, ansiolíticos y antidepresivos.

El tratamiento quirúrgico comprende cirugía local, que consiste en la extirpación local de glándulas sudoríparas axilares con distintas técnicas^{17,18,19} y simpatectomía, que interrumpe la inervación de las glándulas sudoríparas en distintos niveles.²⁰

En la hiperhidrosis axilar, la primera línea de tratamiento es el cloruro de aluminio hexahidrato en concentración entre 15 y 20% en etanol, gel de ácido salicílico o espuma termofóbica. Como segunda línea se administran inyecciones de toxina botulínica, con 50 U de Botox® en cada axila. De no lograrse la euhidrosis, se puede recurrir en tercera instancia a anticolinérgicos sistémicos. Posteriormente, se puede realizar cirugía local. La última alternativa terapéutica es la simpatectomía.³

En la hiperhidrosis palmar, el tratamiento de elección también es el tópico, con las mismas características que para la hiperhidrosis axilar. El segundo escalón terapéutico es la iontoforesis, ya sea con agua potable, en seco o asociada con anticolinérgicos o toxina botulínica. El tratamiento de tercera línea es la aplicación de toxina botulínica a dosis de 100 a 150 U de Botox® por palma. Luego está la alternativa de los anticolinérgicos sistémicos. Nuevamente, al final se puede realizar la simpatectomía. La hiperhidrosis plantar se trata de manera similar, con la diferencia que no se ha probado la efectividad del cloruro de aluminio hexahidratado en espuma termofóbica ni de la iontoforesis en seco o asociada con toxina botulínica, se administran 100 a 200 U de Botox® por planta y no se recomienda la simpatectomía.³ Un autor propone la administración de anticolinérgicos sistémicos posterior a la falla del tratamiento con agentes tópicos.^{1,8}

Finalmente, en los pacientes con hiperhidrosis craneofacial la primera opción es el cloruro de aluminio hexahidratado 15-20% (hasta 35%) en etanol o glicopirrolato tópico. Las siguientes alternativas en orden secuencial son agentes sistémicos orales (glicopirrolato o clonidina), toxina botulínica y simpatectomía.³ En otro algoritmo se propone la administración de agentes sistémicos en primera instancia.^{1,11}

En general, lo que determina el tratamiento a prescribir es la región afectada, la severidad, el

perfil de efectos adversos y complicaciones, la disponibilidad y el costo.³

La toxina botulínica impide la exocitosis de acetilcolina desde terminales simpáticas, por tanto, no se produce estimulación de la secreción de glándulas sudoríparas ecrinas. Está aprobada desde 2004 en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar. Hay varios estudios controlados con distribución al azar que demuestran la efectividad de este tratamiento en la zona axilar,³ con disminución significativa en la producción de sudor²¹ y mejoría de la calidad de vida.²² Su efecto se observa a los dos a cuatro días y dura entre cuatro y doce meses.^{revisión en 1} También hay evidencia de buena calidad de su administración en pacientes con hiperhidrosis palmar,^{1,3} con una respuesta más variable que en las axilas y menor duración del efecto, de aproximadamente seis meses.¹ Se ha aplicado en la región plantar^{revisión en 3} y craneofacial,^{23,24} resultando ser un tratamiento seguro y efectivo. Su gran problema es el costo. Los efectos adversos son dolor a la inyección (especialmente en la zona palmoplantar), disminución de la fuerza de la pinza pulgar-índice, cefalea, mialgias, prurito e hiperhidrosis compensatoria facial.^{revisión en 1,3} Se ha reportado síndrome similar al botulismo luego de la inyección de toxina botulínica en el tratamiento de la hiperhidrosis.²⁵ En nuestra serie, los pacientes con hiperhidrosis palmar manifestaron mayor percepción del dolor que los pacientes con hiperhidrosis axilar y facial, por lo que éste fue el principal efecto adverso en nuestro estudio. Al evaluar los efectos adversos en días posteriores, dos pacientes reportaron equimosis en las palmas, que fue bien tolerada y se alivió con el paso de los días. Se ha reportado que el dolor a la inyección puede disminuirse con hielo local, aire frío, anestésicos locales o bloqueo regional periférico,^{revisión en 1,3} por lo que colocamos compresas de hielo en el área a tratar antes del procedimiento como parte del protocolo.

Todos nuestros pacientes tuvieron disminución cualitativa de las áreas de hiperhidrosis y satisfacción en cuanto a la disminución de producción de sudor una semana después del procedimiento. A pesar de que inevitablemente el sistema de medición es subjetivo, creemos que la percepción del paciente de sus síntomas es muy relevante, pues es el resultado que perseguimos evaluar.

La importancia de este estudio, a pesar de haber incluido una muestra pequeña, es que evalúa la hiperhidrosis focal en distintos sitios corporales, con dosis algo menores que las reportadas en la bibliografía. Además, es un estudio realizado en Latinoamérica, la mayor parte de los estudios con toxina botulínica en hiperhidrosis es de origen norteamericano y europeo. La mayor limitación es el desconocimiento de la equivalencia entre el producto que aplicamos y los conocidos en el resto de la bibliografía.

En conclusión, el tratamiento de la hiperhidrosis focal primaria con toxina botulínica es eficaz y seguro. Tiene la ventaja de ser un procedimiento ambulatorio, relativamente bien tolerado y con escasas contraindicaciones. Sus principales desventajas son el costo del producto y su duración limitada. Al tomar en cuenta todos estos detalles, puede recomendarse como una alternativa de tratamiento de la hiperhidrosis focal primaria moderada a severa.

REFERENCIAS

1. Walling HW, Swick BL. Treatment options for hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:285-295.
2. Lear W, Kessler E, Solish N, Glaser DA. An epidemiologic study of hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007;33:S69-S75.
3. Hoorens I, Ongenaë K. Primary focal hyperhidrosis: current treatment options and a step-by-step approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1-8.
4. Stratton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-248.
5. Tu YR, Li X, Lin M, Lai FC, et al. Epidemiological survey of primary palmar hyperhidrosis in adolescent in Fuzhou of People's Republic of China. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:737-739.
6. Park EJ, Han KR, Choi H, Kim Do W, et al. An epidemiological study of hyperhidrosis patients visiting the Ajou University Hospital hyperhidrosis center in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:772-775.
7. Ramos R, Moya J, Pérez J, Villalonga R, et al. Hiperhidrosis primaria: estudio prospectivo de 338 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2003;121:201-203.
8. Walling HW. Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: a case-control study of 387 patients. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:242-246.
9. Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kutt S, et al. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology* 2006;212:343-353.
10. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:274-286.
11. Solish N, Benohanian A, Kowalski JW, Canadian Dermatology Study Group on Health-Related Quality of Life in Primary Axillary Hyperhidrosis. Prospective open-label study of botulinum toxin type A in patients with axillary hyperhidrosis: effects on functional impairment and quality of life. *Dermatol Surg* 2005;31:405-413.
12. Grunfeld A, Murray CA, Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:87-102.
13. Iwase S, Ikeda T, Kitazawa H, Hakusui S, et al. Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmoplantar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1997;3:65-73.
14. De Marinis M, Colazzio E, Petrelli RA, Santilli V. Alterations in cardiovascular autonomic function tests in idiopathic hyperhidrosis. *Auton Neurosci* 2012;167:34-38.
15. Karaca S, Kulac M, Uz E, Barutcu I, et al. Is nitric oxide involved in the pathophysiology of essential hyperhidrosis? *Int J Dermatol* 2007;46:1027-1030.
16. Güder H, Karaca S, Cemek M, Kulac M, et al. Evaluation of trace elements, calcium, and magnesium levels in the plasma and erythrocytes of patients with essential hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 2011;50:1071-1074.
17. Lawrence CM, Lonsdale Eccles AA. Selective sweat gland removal with minimal skin excision in the treatment of axillary hyperhidrosis: a retrospective clinical and histological review of 15 patients. *Br J Dermatol* 2006;155:115-118.
18. Bechara FG, Sand M, Hoffmann K, Boorboor P, et al. Histological and clinical findings in different surgical strategies for focal axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2008;34:1001-1009.
19. Swinehart JM. Treatment of axillary hyperhidrosis: combination of the starch-iodine test with the tumescent liposuction technique. *Dermatol Surg* 2000;26:392-396.

20. Weksler B, Luketich JD, Shende MR. Endoscopic thoracic sympathectomy: at what level should you perform surgery? *Thorac Surg Clin* 2008;18:183-191.
21. Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N, Daggett S, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:604-611.
22. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002;147:1218-1226.
23. Böger A, Herath H, Rompel R, Ferbert A. Botulinum toxin for treatment of craniofacial hyperhidrosis. *J Neurol* 2000;415:857-861.
24. Komericki P, Ardjomand N. Hyperhidrosis of face and scalp: repeated successful treatment with botulinum toxin type A. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:201-202.
25. Tugnoli V, Eleopra R, Quatralè R, Capone J, et al. Botulism-like syndrome after botulinum toxin type A. *Br J Dermatol* 2002;147:808-809.

XX Seminario Internacional Clínico-Patológico de Dermatopatología

Sábado 16 de agosto de 2014

De las 08:00 a las 16:00 horas

Sede: Auditorio Dr. Abraham Ayala González,
Hospital General de México

Profesor invitado: Prof. Dr. Med. Werner Kempf,
Dept. of Dermatology, University Hospital Zürich, Switzerland

Informes: Sociedad Médica: Tel. 5578-5222, tel./fax: 5578-0505
Dra. Patricia Mercadillo: tel./fax: 5004-3845

Dirigir correspondencia: Sociedad Médica Dr. Abraham Ayala González,
Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF