



Educación médica continua

ABORDAJE CLÍNICO DEL CHOQUE SÉPTICO. II PARTE: TRATAMIENTO DEL CHOQUE SÉPTICO.

Salas Segura, Donato¹ y Arias Ortiz, Julián².

1. Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica. Universidad de Costa Rica, Profesor de Escuela Tecnologías Médicas, San Pedro, San José, Costa Rica.
 2. Especialista en Medicina Interna, médico residente de Medicina Crítica, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.
-

Resumen

El manejo del choque séptico necesita de un tratamiento temprano y apropiado para mejorar su pronóstico. Con una administración temprana de los antibióticos apropiados, el drenaje de las fuentes de infección, un manejo hemodinámico optimizado, el uso de ventilación de protección pulmonar y el uso juicioso de los esteroides y la insulino-terapia, la meta en la reducción de la mortalidad puede ser alcanzada.

Palabras claves: choque séptico, manejo choque séptico, infección, antibióticos.

Abstract

Management of septic shock needs an appropriate and early treatment in order to improving outcome. By administering appropriate antibiotics in a timely fashion, removing possible sources of infection, practicing early goal-direct hemodynamic optimization, using lung-protective ventilation strategies, and judiciously using steroids and insulin therapy, the goal of reducing mortality from septic shock can be achieved.

Key words: septic shock, management of septic shock, infection, antibiotics.

Recibido: Julio 2008

Aceptado: Agosto 2008

Publicado: Septiembre 2008

Introducción

En la práctica clínica pocas situaciones dependen tanto de un diagnóstico y una intervención terapéutica tempranas como en el choque séptico [1]. Se cuentan con no más de 6 horas para hacer el diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado que incluye el control de la vía aérea, la fluido-terapia, los agentes inotrópicos, el inicio de los antibióticos y de ser el caso, realizar los procedimientos quirúrgicos necesarios [2].

A continuación se revisará el tratamiento de choque séptico que para efectos didácticos se agrupará en 8 apartados, lo que no significa para nada que todas aquellas medidas oportunas y necesarias se deben tomar simultáneamente.

1. FAST-HUG

FAST-HUG [3], es el acrónimo en inglés para las siete medidas terapéuticas infaltables en el tratamiento de todo paciente, no solamente los muy graves o críticos. Su aplicación no solo garantiza comodidad al paciente sino que previene complicaciones potencialmente letales como la broncoaspiración o el embolismo pulmonar.

La F es por feeding, alimentación o nutrición. Si el tracto digestivo es útil, una vez lograda la estabilidad hemodinámica, debe iniciarse la alimentación enteral lo más temprano posible. Si el tracto digestivo no es útil debe usarse alimentación parenteral.

La nutrición enteral no solo ayuda a combatir el estado hipercatabólico del paciente, y a prevenir las úlceras gástricas, sino que también, al estimular la mucosa intestinal, provoca que la mucosa bronquial secrete mayor

cantidad de inmunoglobulina A, previniendo el desarrollo de neumonía nosocomial [3,4].

La A es por analgesia. El paciente crítico siente dolor, y el dolor es inmunosupresor, produce un estado de hiperestimulación adrenérgica deletéreo e hiperglicemia.

La S es por sedación. Un paciente angustiado y asustado, o intubado y con ventilación mecánica, no tiene por qué no estar sedado, no solo para facilitar su tratamiento sino también para disminuir su nivel de estrés.

La T es por tromboprofilaxis. Siempre se deben tomar las medidas adecuadas para prevenir la trombosis venosa profunda, ya sean estas mecánicas, farmacológicas o ambas.

La H es por "head", cabeza. La cabecera del paciente siempre debe estar entre 30 a 45 grados de elevación, con ello se previene la broncoaspiración [5].

La U es profilaxis de úlceras. Hay dos tipos de úlceras que debemos prevenir porque su aparición provoca un aumento de la morbilidad del paciente: las úlceras gástricas, que se previenen con antagonistas H₂ (Cimetidina 300 mgs IV c/12 horas) o los inhibidores de bomba de protones, y las úlceras por decúbito.

Y la G es por glicemia. El paciente hiperglicémico tiene una morbimortalidad mayor que el paciente normoglicémico [6]. En términos generales, en las primeras 72 horas basta que la glicemia se mantenga por debajo de 160 mgs/dl, después de 72 horas debe mantenerse entre 70 y 120 mgs/dl. Se debe usar infusión endovenosa de insulina, que se titula hasta alcanzar el nivel glicémico que se busca.

¿Qué es el SANGUCHE?

SANGUCHE es un acrónimo en español para FAST-HUG (Boza-Hernández MV, inédito):

S por sedación.

A por analgesia.

N por nutrición

G por glicemia.

U por profilaxis de úlceras de piel y gástrica.

C por cabeza, mantener la cabecera entre 30 a 45 grados.

HE es por heparina, para recordar la tromboprofilaxis.

2. Manejo de la vía aérea y ventilación mecánica.

Cualquier paciente en condición crítica, salvo contadísimas excepciones y el choque séptico no es una de ellas, requiere de oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno y una presión parcial de oxígeno adecuadas.

En los pacientes con alteración del estado del sensorio (para efectos prácticos, con un puntaje en la escala de Glasgow menor a 8) o en

aquellos en que es necesario el adecuado control de la vía aérea, la intubación endotraqueal nunca debe retrasarse. Es fútil y a menudo peligroso, esperar el resultado de los gases arteriales para tomar la decisión de intubar o no a un paciente. La decisión ha de ser clínica. Una vez intubado, el paciente debe ser colocado en ventilación mecánica asistida (VMA).

¿Cuál es el porcentaje de saturación de oxígeno (SaO₂) mínima aceptable para un paciente crítico?

a- Mayor de 95%.

b- Mayor de 94%.

c- Mayor de 92%.

d- Mayor de 88%.

Respuestas correctas: b y c.

El mínimo porcentaje de saturación de oxígeno aceptable- determinada con oxímetro de pulso - para un paciente crítico, varía de acuerdo al color de piel del mismo. En los pacientes de piel blanca o poco morena, el porcentaje mínimo de saturación es del 92% y en los pacientes de piel más oscura o negra, el porcentaje mínimo de saturación es del 94%. En ambos caso, tales cifras aseguran que la presión parcial de oxígeno en sangre es mayor de 60 mmHg.

La diferencia se debe al margen de error de la lectura de los oxímetros, que se incrementa en las pieles más oscuras.

Esta deberá llevarse a cabo teniendo en cuenta dos hechos fundamentales: 1- Existen metas claras en la ventilación

mecánica a la cuales se debe llevar al paciente y 2-La ventilación mecánica

puede resultar lesiva al pulmón y a la estabilidad hemodinámica [1,7, 8].

En principio, y para limitar la posibilidad de daño alveolar, el ventilador mecánico ha de programarse con un volumen de aire corriente (VAC, llamado en ocasiones, volumen tidal) de 6 a 8 ml / Kg de peso ideal (los pulmones no engordan, por eso se usa el peso ideal), con una fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) inicial del 100% que deberá tratar de disminuirse lo más rápido posible hasta un valor menor del 60% (cuando desaparece la toxicidad por oxígeno), pero manteniendo presiones parciales de oxígeno adecuadas. La presión positiva tele-espíroria (o PEEP por positive end-espírorary pressure) debe llevarse al valor mínimo posible

que garantice una adecuada saturación arterial de oxígeno, pero sin comprometer la estabilidad hemodinámica del paciente (“el mejor PEEP posible”). A diferencia del oxígeno, que es tóxico, el PEEP solo produce complicaciones mecánicas (neumotórax, disminución del retorno venoso, etc.), de modo que si ha de escogerse, es preferible disminuir la FIO₂ y aumentar el PEEP que lo contrario.

El nivel de la presión parcial de CO₂ es lícito que se mantenga elevado con tal de permitir el uso de VAC bajos, por tanto el pH sanguíneo puede mantenerse alrededor de 7,2 sin mayor problema.

¿Cuáles son las metas en la VMA?

Independientemente del tipo de ventilador mecánico con que se cuente, existen metas muy claras que alcanzar [1,7].

- pH alrededor de 7,15-7,2
- SaO₂>88% (Hipoxemia permisiva, usada en ocasiones como último recurso)
- Presión de meseta < 30 cmH₂O
- FIO₂ ≤60%

3. Fluidoterapia

La meta de la resucitación en el choque es incrementar la cifras de presión arterial con el objeto de optimizar la perfusión regional de los órganos y con ello mejorar la oxigenación tisular. La primera medida farmacológica para lograr tal objetivo es la fluidoterapia.

La administración de fluidos tiene como objetivo elevar la presión arterial media (PAM) a una cifra igual o mayor a 65 mmHg [1,9]. A lo largo de los años se han utilizados

cristaloides, coloides y derivados sanguíneos para lograr esta meta.

Se sabe claramente que el uso de hemoderivados para mejorar las cifras de PAM, no solo es inútil sino que también peligroso. El edema agudo de pulmón postransfusional, el contagio de diversas infecciones y la hipotermia, son solo tres de las posibles complicaciones asociados a uso de glóbulos rojos empacados o plasma, como fluidos de resucitación.

Durante más de 20 años ha existido polémica entre utilizar cristaloides (como el suero fisiológico, el lactato de Ringer o la solución electrolítica balanceada) o coloides en el paciente en choque.

En el 2004, el estudio SAFE [10] demostró que los coloides no ofrecen ventaja en la mortalidad o duración del internamiento sobre los cristaloides. En estos momentos, las Guías Internacionales para el manejo de la sepsis [1] recomiendan utilizar cualquiera de los dos tipos de fluidos en las primeras 6 horas de la resucitación.

Ciertamente los cristaloides son más baratos que los coloides y están disponibles en forma ubicua a cualquier nivel de atención hospitalaria por lo que constituyen los fluidos de resucitación de elección.

Sin importar el tipo de fluido disponible para realizar la resucitación, no debe pasarse nunca por alto que es necesario contar con buenos accesos intravenosos para una terapia adecuada. Un buena vía intravenosa periférica tomada con un catéter 18 es tan útil para la resucitación como una vía venosa central, más rápida de tomar y mucho más segura desde el punto de vista de las complicaciones asociadas al procedimiento de su toma y colocación. La vía venosa

central debe ser tomada con toda la técnica estéril del caso, idealmente por un operador experto o bien entrenado y su colocación no debe retrasar la terapia.

La vía venosa central, sea por abordaje subclavio o yugular, ofrece dos ventajas en el manejo del choque séptico. La primera, es que permite tomar gases venosos de la vena cava superior y con ellos determinar la saturación venosa central de oxígeno ($Scvo_2$). La $Scvo_2$ adecuada para el paciente chocado debe ser $\approx 70\%$, porque eso indica que el consumo tisular de oxígeno (VO) es adecuado y por consiguiente existe una adecuada perfusión tisular. El no alcanzar esa meta puede significar dos cosas: o la resucitación con fluidos es insuficiente o que el paciente puede requerir una transfusión de glóbulos rojos empacados para mejorar el transporte de oxígeno (DO), especialmente si tiene un hematocrito $< 30\%$. La segunda ventaja de la vía central es que permite determinar fácilmente la presión venosa central (PVC) y con ello, potencialmente guiar la resucitación. La PVC meta es de 8 a 12 mmHg, pero la confiabilidad, certeza, fiabilidad y seguridad de utilizar la PVC como guía de la administración de líquido escapan a los límites de este artículo.

4. Inotrópicos y vasopresores.

En choque los vasopresores y los inotrópicos son requeridos cuando la resucitación con fluidos ha fallado para mantener las cifras de presión arterial meta y la perfusión de

órganos y tejidos. El momento adecuado del inicio de estas drogas ya ha sido establecido en otro punto de este artículo.

La mayoría de las drogas usadas en choque actúan a nivel de los

receptores adrenérgicos periféricos (vasopresores) o miocárdico (inotrópicos) con una respuesta dosis dependiente pero con un techo farmacológico más allá del cual el medicamento se vuelve fútil cuando no deletéreo. Además, de ser posible, todas estas drogas vasoactivas deben administrarse por vía central.

La dopamina o la norepinefrina constituyen la droga vasopresora inicial [1, 11]. En nuestro país la dopamina es ubicua en los servicios de emergencias, salones de internamiento y unidades de cuidado intensivo con lo cual se convierte en la droga de elección. El rango de dosis de la dopamina se extiende desde los 2 a los 20 microgramos / Kg/ minuto. No existe "la dosis renal de la dopamina", el aumento en la diuresis que se asocia al inicio del medicamento se debe a la mejoría de la perfusión renal en general y no a cambios locales en las resistencias intraglomerulares. Dosis bajas de dopamina, < 5µg/kg/min, rara vez son útiles en choque séptico.

Cuando la respuesta a cualquiera de estos vasopresores no es buena, se debe recurrir a la segunda línea de fármacos: epinefrina, fenilefreína o vasopresina. Ningún estudio ha demostrado la superioridad de alguno de ellos sobre los otros dos (11, 12) pero se recomienda que la epinefrina sea la droga de primera escogencia cuando hay pobre respuesta a la dopamina o a la norepinefrina [1].

La dosis de epinefrina en infusión se administra en microgramos por minuto (no es necesario tomar en cuenta el peso del paciente) y su

límite farmacológico superior es de 100 µg / minuto.

La infusión de epinefrina se prepara diluyendo 10 ampollas de 1 mg de epinefrina cada una en 90 ml de suero fisiológico con lo se obtiene una solución de 10 mgs en 100 ml o lo que es lo mismo, de 100 µg / ml.

El inotrópico de elección es la dobutamina, una amina cuya acción es fundamentalmente por el estímulo de los receptores beta. La mayoría de los receptores β_1 se encuentran a nivel cardiaco y al ser estimulados producen aumento de la contractibilidad miocárdica, de la fracción de eyección y del volumen latido con disminución de la presión de la arteria pulmonar. Todos estos efectos positivos a menudo se ven parcialmente neutralizados por el más frecuente efecto secundario de la dobutamina: hipotensión arterial. A nivel de vasos periféricos, los receptores β_2 que se encargan de producir vasodilatación y disminuir las resistencias periféricas (ya de por sí abatidas por el estado de choque), estos receptores son estimulados por la dobutamina lo que explica este efecto paradójico de mejorar el gasto cardiaco pero producir hipotensión.

La dosis de dobutamina oscila entre los 2 a 10 µg/kg/min. Usualmente se presenta en frascos de 250 mgs en 10 ml de solución y la preparación más sencilla consiste en diluirla en 240 ml de suero glucosado al 5% para obtener una solución de 1 mg de dobutamina por cada mililitro.

La dobutamina debe iniciarse cumpliendo dos requisitos fundamentales: estar seguro de que es necesario mejorar la contractibilidad miocárdica y segundo, cuando la presión arterial

ha sido bien estabilizada. No es recomendable iniciar una infusión de

dobutamina en pacientes hipotensos.

¿Cómo se calcula la infusión de dopamina?

Existen varias formas de preparar la infusión de dopamina, emplearemos de ejemplo la dilución más utilizada: 400 mg de dopamina en suero fisiológico para obtener 100 ml de solución (las ampollas de dopamina son de 200 mgs en 10 ml, por lo requerimos diluir 2 ampollas en 80 ml de suero fisiológico).

Si deseamos iniciar la infusión a 5 µg/ kg/ min para un paciente de 85 kg de peso corporal significa que debemos administrar 425 µg por minuto (85 kg x 5 µg/kg/min) o lo que es lo mismo, 25.500 µg/ hora (425 µ x 60 minutos).

400 mg de dopamina en 100 ml de suero fisiológico corresponden a 4000 µg de dopamina por cada mililitro de solución (400 mgs/100 ml = 400.000 µg/100ml = 4000µg/ml).

Si dividimos la dosis total que el paciente debe recibir en 1 hora, esto es 25.500 µg/ hora entre la concentración de la dopamina en la solución, 4000µg/1ml, obtendremos la velocidad de infusión que necesitamos para alcanzar la dosis propuesta de 5µg/kg/min:

$$25.500\mu\text{g}/ 60 \text{ min} : 4000\mu\text{g}/\text{ml} = 6 \text{ ml}/ \text{min} \text{ (cifra redondeada).}$$

5. Antibióticos:

La primera consideración en el manejo de un paciente séptico debe de ser la identificación y control del foco infeccioso.

La terapia antibiótica empírica es un pilar fundamental en el manejo del choque séptico, de hecho constituye la base de la terapia [13]. Sin embargo, para obtener una verdadera reducción de la mortalidad, el inicio de los antibióticos debe ser temprano (en menos de 6 horas, ideal en la primera hora), apropiado y amplio, o sea que la

terapia inicial sea activa contra los gérmenes más probablemente involucrados [14]. Deben ser antibióticos parenterales y con mecanismo de acción bactericida. Una vez que se identifique el germen se debe escalar la terapia antibiótica, para disminuir la inducción de resistencia [15]. En cada caso se debe considerar si existe indicación para drenaje quirúrgico, debridación ó alguna otra medida mecánica para el control efectivo del proceso infeccioso [13].

Antibióticoterapia inicial sugerida según foco infeccioso

<u>Proceso infeccioso</u>	<u>Cobertura antibiótica empírica</u>
NAC severa	Cefalosporina de 3 ^a generación + fluorquinolona
Endocarditis bacteriana	Vancomicina + Gentamicina
Infección intraabdominal	Cefalosporina de 3 ^a generación + Aminoglucósido + Metronidazole
Urosepsis	Cefalosporina de 3 ^a + Aminoglucósido ó fluorquinolona
Infección severa de tejido blando	Vancomicina + Cefalosporina de 3 ^a + Aminoglucósido

6. Esteroides

¿Está indicado el uso de esteroides en todos los pacientes con choque séptico?

.La respuesta es no.

El uso de esteroides en choque séptico con la evidencia actual está indicado en aquellos pacientes que a pesar de una resucitación adecuada con volumen, e infusión de dopamina a 20 µg/kg/min, requieren el inicio de soporte vasopresor con adrenalina para mantener los parámetros hemodinámicos meta. De igual forma están indicados en los pacientes que toman crónicamente esteroides y que ingresan en choque séptico [16].

¿Se requiere realizar el test de estimulación con ACTH para decidir iniciar los esteroides en estos pacientes?

La respuesta es no [13].

¿Cuál es la dosis de esteroides que deben recibir los pacientes en los que sí está indicado su uso?

Las dosis aceptadas son: Hidrocortisona 100 mg c/8hrs IV, ó 50 mg c/6hrs IV, ò 100 mg IV stat y seguido de una infusión de 10 mg/hr [16].

¿Se debe asociar fludrocortisona junto con la hidrocortisona?

Es incierto. No está indicado de manera rutinaria y su utilización es opcional [13].

¿Por cuántos días se deben mantener los esteroides?

Por al menos cinco a siete días, una vez suspendido el soporte vasopresor se puede iniciar el descenso de las dosis de hidrocortisona cada 48 a 72 hrs según la condición hemodinámica, hasta suspender [13,16, 17].

7. Azul de metileno

Inhibe la producción de óxido nítrico, y por consiguiente la vasodilatación mediada por este, aumentando las resistencias vasculares sistémicas y consecuentemente la presión arterial. En choque séptico su efecto es transitorio, usualmente menor de 4 horas. No debe ser considerado como una alternativa de primera línea [18].

¿Cuándo se considera la utilización de azul de metileno en los casos de choque séptico?

Como en el caso de los esteroides se debe considerar el uso de azul de metileno en caso de respuesta hemodinámica insatisfactoria a la fluidoterapia y la terapia vasopresora de primera línea (dopamina) [19].

¿Tiene efectos adversos?

Es esperable una caída transitoria de la saturación de oxígeno con la oximetría de pulso, durante su administración se debe aumentar de manera temporal la FiO₂ al 100%. Es discutible su administración a pacientes con enfermedad arterial coronaria, pero no lo contraindica [19].

¿Cuál dosis de azul de metileno?

Inicialmente un bolo de 1-2mg/kg de peso en 15-30 minutos. Los frascos contienen 100mg de azul de metileno. Se diluyen en 100 mL de solución salina al 0,9%. Posteriormente se inicia una infusión continua de 1mg/kg/hr por 4 horas.

8. Proteína C activada (Drotrecogina alfa, Xigris®)

La acción farmacológica de la proteína C activada en sepsis se basa en 2 efectos, por una parte su acción inmunomoduladora, al tener un efecto inhibitorio directo sobre los macrófagos, bloqueando de esa manera la cascada inflamatoria desencadenada por el proceso infeccioso. Y por otro lado, inhibe la activación de la cascada de coagulación que se produce en los pacientes sépticos al inactivar a los factores Va y VIIIa [20].

Sin embargo, en este momento por su muy elevado costo y el nivel de evidencia clínica actual, se sugiere *considerar* su uso solo en las siguientes condiciones [13, 21]:

1. Pacientes en shock séptico < 24 hrs de evolución.
2. Pacientes con puntaje de APACHE >25.
3. En pacientes con disfunción de al menos 2 órganos ó sistemas.
4. Pacientes sin contraindicaciones para su uso por alto riesgo de sangrado.

Referencias

1-Dellinger RP, Levy MM , Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008; 36: 296.

2-Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. Intensive Care Med 2001; 27:S49.

3-Vincent, JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. Crit Care Med. 2005; 33: 1225.

4- Davis KA. Ventilator-Associated pneumonia: A review. J. Intensive Care Med. 2006; 21: 211.

5-Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator associated pneumonia: an evidence-based systematic review. Ann Intern Med. 2003; 138: 494.

6-Inzucchi SE. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. N Engl J Med 2006; 335: 1903.

7-The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301.

8-Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute

respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1510.

9-Rudis M, Rowland K. Current concepts in severe sepsis and septic shock. J Pharmacy Practice 2005; 18: 351.

10- Finser S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline fluid for resuscitation in the intensive care unit. N Eng J Med 2004; 350: 2247.

11- Rudis M, Chant C. Update on vasopressors and inotropes in septic shock. J Pharmacy Practice 2002; 15: 124.

12- Russell JA, Valley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Eng J Med 2008; 358: 877.

13- 1-Dellinger RP, Levy MM , Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med (2008) 34: 17-60.

14- Anand Kumar, Daniel Roberts, Kenneth E. Wood, Bruce Light, Joseph E. Parrillo, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006

Vol. 34, No 6:1589-1594.

15- C.M. Glynn, B. Azadian. Empiric antimicrobial therapy for severe sepsis in the intensive care unit: In early, hit hard, out early. *Current Anaesthesia & Critical Care* (2005) 16, 221-230.

16- Paul E. Marik, Stephen M. Pastores, Djillali Annane, Umberto Meduri, Charles L. Sprung et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements for management international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008 Vol.36, No 6:1-13.

17- Arie Baastian, Joan Groeneveld, Nienke Molenaar and Bert Beishuizen. Should we abandon corticosteroids during septic shock? *No. Current Opinion in Critical Care* 2008, 14:

384-389.

18- Edmund S.H. Kwok and Daniel Howes. Use of Methylene Blue in Sepsis: A Systematic Review. *J Intensive Care Med* 2006; 21; 359.

19- P.R. Bebor and F. Viaro. The Guanylyl Cyclase Inhibition by MB as Vasoplejic Circulatory Shock Therapeutical Target. *Current Drug Targets*, 2006, 7, 1195-1204.

20- Gordon R. Bernard, Jean-Louis Vincent, Pierre François Laterre, Steven P. La Rosa, Jean-François Dhainaut et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Engl J Med*, March 8, 2001 Vol.344, No 10:699-709.

21- Luigi Camporota and Duncan Wyncoll. Practical aspects of treatment with drotrecogin alfa (activated). *Critical Care* 2007, 11 (Suppl 5):S7.

Correspondencia:

Donato A. Salas Segura

Apdo. Postal 10706-1000 SJ, Costa Rica.

e-mail: dasscom@racsa.co.cr.