

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **18**
Volume

Número **5**
Number

Septiembre-Octubre **2004**
September-October

Artículo:

Proteína C activada recombinante humana para el manejo del enfermo quemado con sepsis grave

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Proteína C activada recombinante humana para el manejo del enfermo quemado con sepsis grave

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dr. Roberto Carvajal Ramos†

RESUMEN

Introducción: La sepsis y el choque séptico son las principales complicaciones en el paciente quemado y se asocian a una elevada morbilidad a pesar de los nuevos antibióticos y de los avances en las terapias de apoyo orgánico. Con el conocimiento de que el sustrato fisiopatológico de la sepsis es la interrelación coagulación-inflamación, en el que la proteína C activada juega un papel fundamental, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas. La proteína C activada recombinante humana (drotrecogin alfa activado) ha demostrado mejorar de manera significativa la sobrevida en sepsis grave, pero existe poca experiencia en el manejo del paciente quemado con sepsis grave con este medicamento.

Pacientes y métodos: Se incluyeron dos enfermos con quemaduras, sepsis grave y disfunción orgánica múltiple. Se cuantificaron puntajes de APACHE II, SOFA e índice de oxigenación (IO) previo al inicio y durante el tratamiento con proteína C activada recombinante humana. La dosis empleada fue de 24 µg/kg/h por 96 horas.

Resultados: El primer enfermo con quemaduras del 60% e infección por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*, el segundo con quemaduras del 40% e infección por *Candida sp.* Ambos con sepsis grave y disfunción orgánica múltiple. Una vez iniciado el tratamiento con drotrecogin alfa activado se observó disminución significativa en los puntajes de APACHE II y SOFA con incremento en el IO. La disfunción pulmonar e infiltrados involucionaron rápidamente. No se presentó hemorragia. Ambos pacientes sobrevivieron.

Conclusión: El drotrecogin alfa activado es seguro y revierte la disfunción orgánica múltiple en pacientes quemados con sepsis grave. Se requieren de más estudios para validar estos resultados.

Palabras clave: Quemaduras, sepsis grave, disfunción orgánica múltiple, proteína C activada recombinante

SUMMARY

Introduction: Sepsis and septic shock are the main complications in the burned ill patient and are associated with a high morbi-mortality despite the new antibiotics and the organic support. Sepsis is the result of imbalance between coagulation and inflammation in which protein C activated plays a main role. Recombinant Human Protein C Activated (Drotrecogin Alfa Activated) increases survival in severe sepsis. There is few experience in the management of severe sepsis in the burned ill patient with Recombinant Human Protein C Activated.

Patients and methods: Two patients with severe burns, severe sepsis and multiple organ dysfunction (MOD) were included. They were followed up with APACHE II, SOFA and oxygenation index (OI) before, during and after the treatment with Recombinant Human Protein C Activated. The dose employed was 24 µg/kg/h for 96 hours as a continuous infusion.

Results: The first patient had 60% of total surface area burned and he was infected with *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis*. The second patient has 40% of total surface area burned and he was infected with *Candida spp.* Both of them developed severe sepsis with progression to MOD. As the treatment with Drotrecogin alfa activated was initiated the scores of APACHE II and SOFA decreased and the OI increased significantly. The pulmonary dysfunction and infiltrates improved rapidly. There were no bleeding complications, and both patients survived.

Conclusion: Recombinant Human Protein C Activated is safe and contributes to revert severe sepsis and MOD in critically ill burned patients. More clinical trials are needed to validate this results.

Key words: Burns, severe sepsis, multiple organ dysfunction, drotrecogin alfa activated, Recombinant Human Protein C Activated.

* Academia Mexicana de Cirugía. Profesor Titular del Curso de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

† Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Posterior a la fase de reanimación inicial, la infección es la complicación más frecuente y grave en el paciente quemado. Su incidencia es de 78 a 90 infecciones nosocomiales por 100 altas o 32.3 infecciones nosocomiales por 1,000 pacientes/día, con una mortalidad de hasta el 75%. Las infecciones más frecuentes son: neumonías, bacteremias, infección urinaria y de la piel quemada, las cuales son secundarias a la inmunodepresión posterior a la quemadura, lesión de la piel, intubación, ventilación mecánica y procedimientos invasivos como son la canulación venosa central y la cateterización vesical.¹⁻⁴

La sepsis se define como la respuesta inflamatoria sistémica a la infección y su patogénesis involucra la interacción entre microorganismos infectantes, sus productos y la respuesta inmune innata del huésped, lo que desencadena un imbalance entre la función endotelial, la coagulación y los mecanismos proinflamatorios/antiinflamatorios, que de no controlarse evolucionan a disfunción orgánica múltiple (DOM). La incidencia de DOM en el paciente quemado con sepsis es de 28% con una mortalidad de 78% al 98%.⁵⁻⁸

En los últimos años se han desarrollado una serie de alternativas terapéuticas que han disminuido de manera significativa la mortalidad en los pacientes con sepsis grave, dentro de las que destacan: Reanimación temprana, control estricto de la glucosa, esteroides a dosis bajas y proteína C activada recombinante humana (drotrecogin alfa activado).⁹⁻¹²

El objetivo de este trabajo es reportar nuestra experiencia en el manejo de la sepsis grave en el paciente quemado con proteína C activada recombinante humana (PCArh).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 2 enfermos con quemaduras, sepsis grave y disfunción orgánica múltiple que fueron manejados con PCArh en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Para valorar gravedad, fallas orgánicas y función pulmonar se cuantificaron puntajes de APACHE II (Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation),¹³ SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)¹⁴ e índice de oxigenación (IO) respectivamente, al inicio y durante el tratamiento con PCArh con seguimiento a los 17 días, cuando fueron dados de alta de la unidad. Se valoró la pérdida sanguínea y los requerimientos de transfusión durante la infusión de PCArh. Los resultados se expresaron con me-

dia y desviación estándar, aplicándose análisis de varianza para la significancia estadística.

CASO 1

Enfermo de 36 años que ingresó a la unidad de terapia intensiva con quemaduras de segundo y tercer grado que involucraron el 60% de superficie corporal con lesión de la vía aérea. Al décimo día de estancia en la unidad de terapia intensiva inició con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e infiltrado pulmonar basal derecho, posterior a lo cual evolucionó rápidamente a disfunción orgánica múltiple caracterizada por las siguientes fallas: a) Falla respiratoria: Progresión del infiltrado pulmonar con caída del índice de oxigenación (IO) de 389 a 78, por lo que requirió de intubación y ventilación mecánica con técnica de apertura y protección pulmonar. b) Falla cardiovascular: Estado de choque vasodilatado refractario a volumen y norepinefrina. Parámetros hemodinámicos: 12 L/min de gasto cardíaco (GC) con resistencia vascular sistémica (RVS) de 300 dinas/seg/cm⁻⁵. Requirió de apoyo con vasopresina a dosis de 0.04 UI/min. c) Falla hematológica: Leucocitosis de 50,000, caída en la cuenta plaquetaria de 668 mil a 100 mil y alargamiento de los tiempos de coagulación. d) Falla renal: Oliguria, disminución de la depuración de creatinina de 124 mL/min a 17 mL/min, incremento de azoados con creatinina de 3.5 mg/dL y urea de 192 mg/dL. e) Falla hepática: Bilirrubinas totales de 13.3 mg/dL y aspartato aminotransferasa de 279 U/L y piruvato aminotransferasa de 184 U/L, albúmina 2.9 g/dL. f) Falla neurológica: Encefalopatía y delirio. El APACHE II y el SOFA se incrementaron de 5 a 23 y de 3 a 11 puntos respectivamente. En hemocultivo y cultivo de secreción bronquial desarrolló *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*.

Con los diagnósticos de sepsis grave, choque séptico y DOM además del manejo de soporte, se inició tratamiento con PCArh en infusión continua a dosis de 24 µg/kg/h por 96 horas.

CASO 2

Enfermo de 36 años con quemadura de segundo y tercer grado con extensión del 40% de superficie corporal que involucró cara, cuello, tórax anterior y extremidades superiores. Presentó quemadura de vía aérea y lesión por inhalación de humo. Al octavo día de estancia en la UTI presentó síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e infiltrado pulmonar

bilateral que evolucionó rápidamente a DOM caracterizada por las siguientes fallas: a) Falla respiratoria: Progresión del infiltrado pulmonar bilateral, caída del IO de 318 a 146 requiriendo ventilación mecánica con técnica de apertura y protección pulmonar. b) Falla cardiovascular: Estado de choque vasodilatado refractario a volumen y norepinefrina. Parámetros hemodinámicos: 14 L/min de gasto cardíaco (GC) con resistencia vascular sistémica (RVS) de 455 dinas/seg/cm⁵. Requirió de apoyo con vasopresina a dosis de 0.04 UI/min. c) Falla hepática: Bilirrubina total en 6.6 mg/dL. d) Falla neurológica: Encefalopatía y delirio. El APACHE II y el SOFA se incrementaron de 6 a 13 y de 3 a 6 puntos respectivamente. El hemocultivo desarrolló *Candida sp.*

Con los diagnósticos de sepsis grave, choque séptico y DOM además del manejo de soporte, se inició tratamiento con PCArh en infusión continua a dosis de 24 µg/kg/h por 96 horas.

RESULTADOS

Una vez iniciada la infusión de PCArh se estabilizó el estado hemodinámico, lo que hizo posible disminuir los requerimientos de volumen, vasopresores e inotrópicos, además de presentarse mejoría progresiva de la gravedad de los enfermos y de las fallas orgánicas, eventos que se reflejaron con disminución significativa en los puntajes de APACHE II y SOFA ($p < 0.01$) (figuras 1 y 2).

La lesión pulmonar y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) respondieron rápidamente al tratamiento, lo que se manifestó como incremento en el IO a las 24 horas de iniciada la PCArh, con involución de los infiltrados pulmonares al ter-

mino de la infusión, lo que hizo posible la extubación temprana (figuras 3, 4 y 5).

No se presentó hemorragia durante los aseos quirúrgicos ni necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios.

DISCUSIÓN

La sepsis grave se caracteriza por una compleja interacción entre el sistema de coagulación y la respuesta inflamatoria, que evoluciona a daño endotelial, trombosis microvascular y disfunción inmunológica que son el sustento fisiopatológico de la DOM. La trombina es la molécula central de esta interacción debido a que tiene propiedades procoagulantes y pro-inflamatorias además de inducir proliferación celular.¹⁵⁻¹⁷

La vía de la proteína C es uno de los componentes fundamentales del sistema de la anticoagulación. Cuando ésta se activa junto con su co-factor, la proteína S, tiene una potente acción anticoagulante, antiinflamatoria y fibrinolítica. Las acciones anticoagulantes de la PCArh son: Inhibición de la trombina, activación del factor V y VIII, inhibición de la agregación plaquetaria y de la expresión del factor tisular y bloqueo de los factores pro-coagulantes. Sus propiedades anti-inflamatorias se caracterizan por la inhibición en la síntesis y liberación de citocinas por los macrófagos y del tránsito de polimorfonucleares al intersticio tisular. La actividad pro-fibrinolítica de la PCArh es secundaria a la reducción en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno. Diversos estudios han mostrado una relación inversa entre los niveles de PCArh y el riesgo de muerte en sepsis.¹⁸⁻²¹

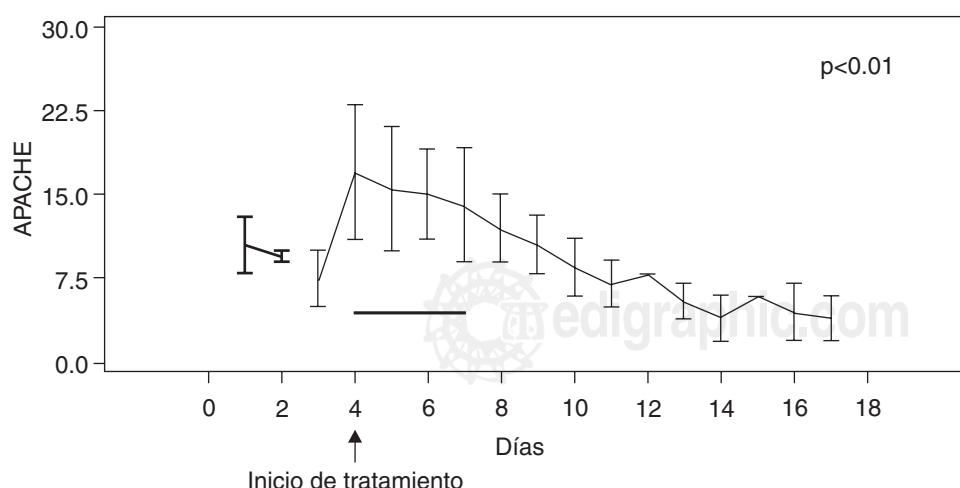


Figura 1. Efecto del tratamiento con proteína C activada recombinante humana en el APACHE II.

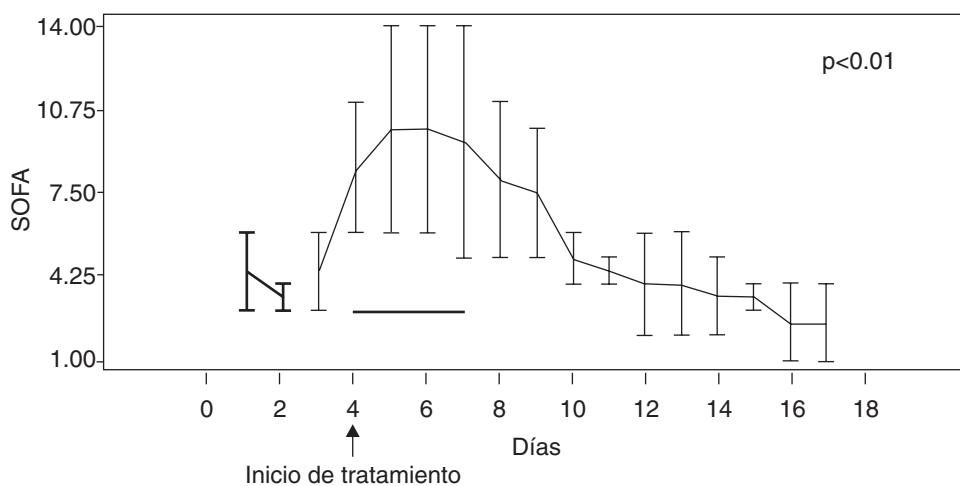


Figura 2. Efecto del tratamiento con proteína C activada recombinante humana en el SOFA.

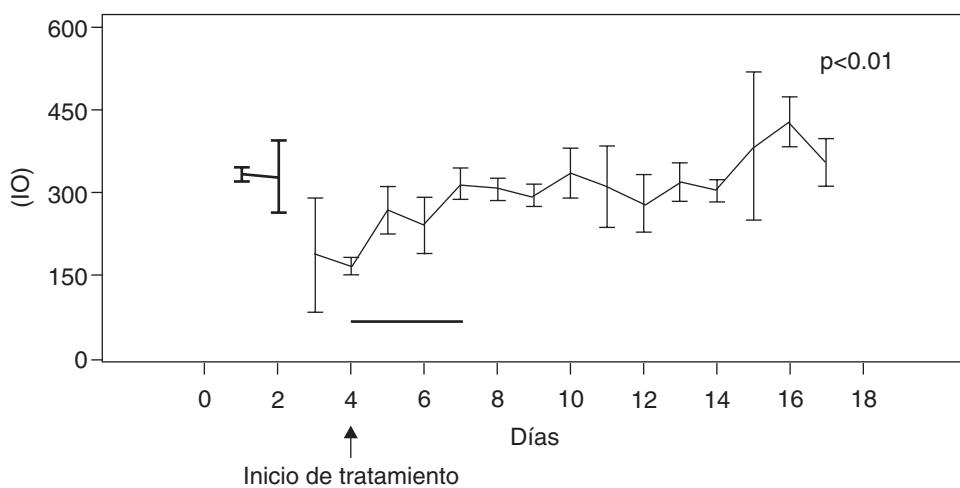


Figura 3. Efecto del tratamiento con proteína C activada recombinante humana en el índice de oxigenación (IO).

La PCArh tiene propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias y profibrinolíticas. En estudios fase 1 y 2 en sepsis, la PCArh mostró reducción en los niveles de marcadores de coagulación e inflamación. Su empleo en sepsis grave fue estudiado en el ensayo clínico fase 3 denominado PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation In Severe Sepsis), en el cual demostró una reducción de 6% en la mortalidad absoluta a los 28 días por todas las causas en pacientes con sepsis grave comparada al placebo. Otros resultados de este estudio mostraron reducción del 19.43% en el riesgo relativo de muerte, reducción de 27.5% en las probabilidades de muerte e incremento de 38.1% en las probabilidades de sobrevida en comparación al placebo. En un estudio observacional de seguimiento en los pacientes que participaron en el estudio PROWESS, se corroboró que la mortalidad intrahospitalaria y a los 90 días fue significativamente

menor en los pacientes tratados con PCArh en relación al placebo ($p = 0.023$ y $p = 0.048$, respectivamente). Los resultados anteriores posicionaron a la PCArh como una de las estrategias clave para reducir la mortalidad por sepsis.²¹⁻²⁵

La experiencia en el manejo de la sepsis grave en el paciente quemado con PCArh es escasa y sólo existen dos publicaciones, la reportada en el PROWESS y el estudio de Friedman y colaboradores.

En el estudio PROWESS, de 1,690 pacientes con sepsis grave se incluyeron únicamente a cinco enfermos que presentaban quemaduras, dos de los cuales ingresaron al grupo placebo y tres al grupo de PCArh. Los tres enfermos que ingresaron al grupo de tratamiento sobrevivieron, de los del grupo placebo uno murió y el otro sobrevivió.¹²

Friedman y colaboradores publicaron un estudio en forma de resumen en el que incluyeron a 12 en-

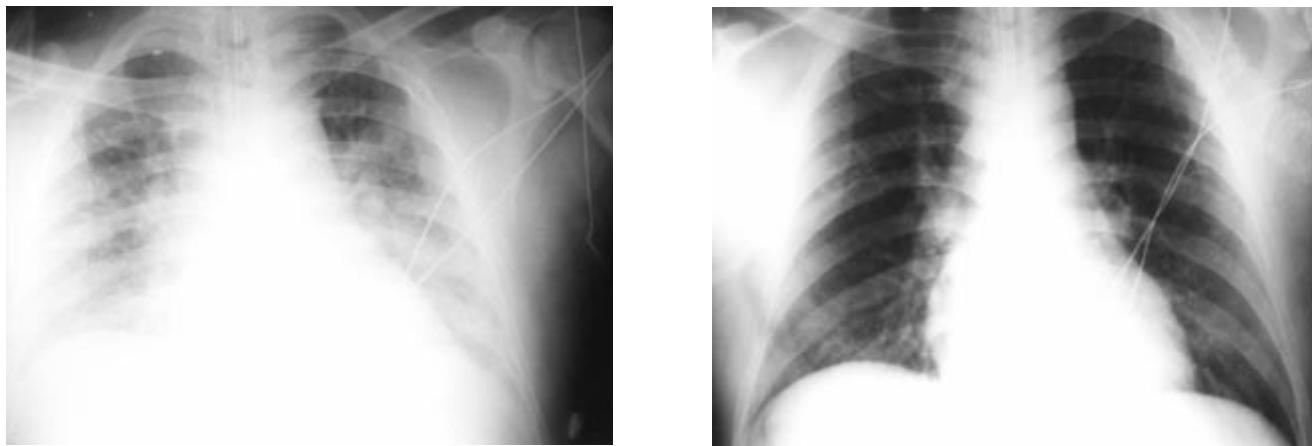


Figura 4. Radiografías antero-posteriores de tórax del caso 1 en donde se observa: Izquierda: Infiltrados pulmonares bilaterales y heterogéneos con disminución del volumen pulmonar al inicio del tratamiento con PCArh. Derecha: Resolución de los infiltrados e incremento del volumen pulmonar al término del tratamiento.

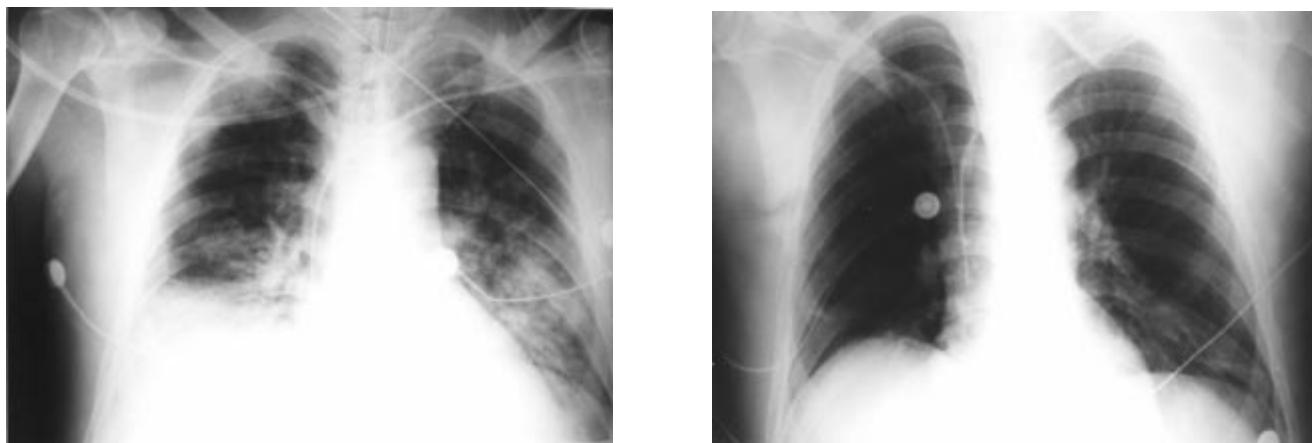


Figura 5. Radiografías antero-posteriores de tórax del caso 2 en donde se observa: Izquierda: infiltrados pulmonares bibasales con disminución del volumen pulmonar al inicio del tratamiento con PCArh. Derecha: resolución de los infiltrados e incremento del volumen pulmonar al término del tratamiento.

fermos con quemaduras y sepsis grave manejados con PCArh. De su grupo de estudio 8 eran hombres y 4 mujeres con un promedio de edad de 45 años (Rango 20 a 70) y una media de superficie corporal quemada del 39% (Rango del 3 al 94%). El proceso infeccioso primario en este grupo fue: 11 casos de neumonía, 7 casos de bacteremia y 3 casos de infección de la piel quemada. Las fallas orgánicas presentes fueron: 10 renales, 3 cardiovasculares, 11 respiratorias, 1 hematológica y 5 metabólicas. Cuatro pacientes sobrevivieron y fueron dados de alta, 5 murieron y 3 permanecían internados cuando se hizo el reporte. En este trabajo no están descritos el APACHE II, el SOFA ni el IO. En el grupo

de enfermos que sobrevivieron se presentó reversión de las disfunciones orgánicas cuando la PCArh se inició de manera temprana y oportuna.²⁶

Nuestra serie es la tercera a nivel mundial. Los pacientes incluidos tenían en común cursar con sepsis grave y DOM. El primero con quemaduras del 60% de superficie corporal, cuadro de sepsis bacteriana fulminante y 6 fallas orgánicas (cardiovascular, respiratoria, hematológica, renal, hepática y neurológica) con APACHE II de 23 y SOFA de 11 puntos al inicio del tratamiento. El segundo con quemaduras del 40% de superficie corporal, cuadro de sepsis por *Candida sp* y 4 fallas orgánicas (respiratoria, cardiovascular, hepá-

tica y neurológica) con APACHE II de 13 y SOFA de 6 puntos al inicio del tratamiento. La respuesta en ambos fue satisfactoria una vez iniciada la infusión de PCArh, llamando la atención la rápida resolución de los infiltrados pulmonares con incremento en el índice de oxigenación y reversión de las fallas orgánicas con caída en los puntajes de APACHE II y SOFA. Con la experiencia del primer caso decidimos iniciar en el segundo enfermo la infusión de PCArh de manera temprana debido a su rápido deterioro con APACHE II de 13 puntos y no quisimos esperar a que completa-
ra 25 puntos de APACHE II y se acentuaran más las fallas orgánicas, observando que cuando el drotrecogin alfa activado se inicia en esta fase, la respuesta y la resolución de las fallas orgánicas es más rápida, lo que concuerda con los resultados de Friedman.

La principal complicación del empleo de la PCArh es la hemorragia, por lo que debe ser monitorizada estrechamente en el enfermo quemado, fundamentalmente por los procedimientos quirúrgicos y curaciones a las que es sometido continuamente. En nuestro grupo de enfermos no se presentó mayor sangrado del habitual durante las curaciones y no requirieron de transfusión de concentrado eritrocitario. En los 5 pacientes incluidos en el estudio PROWESS sólo uno presentó hemorragia y era del grupo placebo. En la serie de Friedman tampoco se presentó esta complicación. En enfermos quemados que requieran de procedimientos quirúrgicos mayores y que estén siendo manejados con infusión de PCArh, éste debe ser suspendido 2 horas antes de la intervención y reiniciado 12 horas después.²⁷

En nuestro medio la principal limitante para el empleo de PCArh es el costo del tratamiento que es de 100 mil pesos, pero tomando en cuenta que es una estrategia que incrementa las probabilidades de sobrevida en una enfermedad tan letal como es la sepsis grave y basados en estudios de farmacoeconomía y costo-efectividad que han mostrado que el tratamiento con PCArh es costo-efectivo y representa una ganancia de 160 mil a 250 mil dólares por vida salvada como fue demostrado por Angus y colaboradores.²⁸⁻³⁰

Podemos concluir, aunque nuestra serie es pequeña, que el empleo de PCArh en pacientes quemados con sepsis grave es seguro, revierte las fallas orgánicas y no incrementa el sangrado. Se requieren de mayor número de estudios para confirmar nuestros datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Appelgren P, Björnhagen, Bragderyd K, Jonson EC, Ransjö. A prospective study of infections in burn patients. *Burns* 2002;28:39-46.
- Wurtz R, Karajovic M, Dacumos E, Jovanovic B, Habumadass M. *Burns* 1995;21:181-184.
- Edward-Jones V, Greenwood EJ. What's new in burn microbiology? James Laing Memorial Prize Essay 2000. *Burns* 2003;29:15-24.
- Revathi G, Puri J, Jain BK. Bacteriology of burns. *Burns* 1998;24:347-349.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESI-CM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256.
- Bauer PR. Microvascular responses to sepsis: clinical significance. *Pathophysiology* 2002;8:141-148.
- Huang YS, Yang ZC, Liu XS et al. Serial experimental and clinical studies on the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in severe burns. *Burns* 1998;24:706-716.
- Sheridan RL, Ryan CM, Yin LM et al. Death in the burn unit: sterile multiple organ failure. *Burns* 1998;24:307-311.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-148.
- Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Critical Care* 2001;5:S1-S5.
- Carrillo ER, González SJ. Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. Conceptos actuales. *Cir Ciruj* 2002;70:433-441.
- Esmon CT. The normal role of Activated Protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Critical Care* 2001;5:S7-S12.
- Esmon CT. Inflammation and thrombosis: mutual regulation by protein C. *The Immunologist* 1998;6:84-89.
- Esmon CT, Fukudome K, Mather T et al. Inflammation: the protein C pathway. *Fibrinolysis Proteolysis* 1997;11:143-148.
- Dettenmeier P, Swindell B, Stroud M et al. Role of activated protein C in the pathophysiology of severe sepsis. *American Journal of Critical Care* 2003;12:518-526.
- Fourrier F, Chopin C, Goudemand J et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular

- coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-23.
- 23. Taylor FB, Chang A, Esmon CT et al. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987;79:918-25.
 - 24. Hartman DL, Bernard GR, Helterbrand JD et al. Recombinant human activated protein C (rhAPC) improves coagulation abnormalities associated with severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:S1-S77.
 - 25. Grey ST, Tsuchida A, Hau H et al. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma, or phorbol ester. *J Immunol* 1994;153:3664-72.
 - 26. Kanji S, Devlin JW, Piekos KA, Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): A novel therapy for severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2001;21:1389-1402.
 - 27. Friedman B, Shaver J, Hickerson W et al. Activated protein C (Drotrecogin alfa); initial experience in critically ill burns. *J Burn Care Rehabil* 2003;24(suppl 2):S60.
 - 28. Laterre PF, Wittebole X. Clinical review: Drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis-practical aspects at the bedside and patient identification. *Critical Care* 2003;7:1186-91.
 - 29. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1-11.
 - 30. Vincent JL, Angus DC, Artigas A et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-840.

Correspondencia:

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper
Periférico sur 4091, Col. Fuentes del
Pedregal, Delegación Tlalpan, México, D.F.
Tel. 5645 1684, Ext. 51155
correo electrónico: seconcapcma@medinet.net.mx
dr_carvajalr@hotmail.com