

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **16**
Volume

Número **5**
Number




Septiembre-Octubre **2002**
September-October

Artículo:

**La importancia de la energía en
el estado de choque y sepsis**

Derechos reservados, Copyright © 2002:
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***

La importancia de la energía en el estado de choque y sepsis

Dr. Raymundo Pérez Cruz*

RESUMEN

La hipoperfusión produce hipoxia y descenso del trifosfato de adenosina (ATP) en sepsis y choque. Simultáneamente el requerimiento de energía para la protección de las células aumenta. La restauración adecuada del volumen intravascular y la presión arterial no es suficiente para evitar el daño celular durante el periodo de hipotensión y se puede desarrollar disfunción orgánica múltiple. En este número se revisó los efectos del ATP sobre la función celular y los resultados clínicos del empleo de ésta en el tratamiento de la hipoperfusión. La ATP-Mg.Cl₂ puede incrementar el gasto cardíaco y el flujo coronario y disminuir el consumo de oxígeno sin producir hipotensión arterial.

Palabras clave: Choque, sepsis, hipoperfusión, trifosfato de adenosina, disfunción orgánica múltiple.

SUMMARY

Hypoperfusion lead to hypoxia and decrease of adenosine triphosphate (ATP) levels during sepsis and shock. Simultaneously the requirement of energy for protection of cells is increased. An adequate restoration of intravascular volume and arterial pressure is not enough to avoid the cellular damage during the hypotension period and the development of multiple organ failure may be observed. In this issue are reviewed the effects of ATP on the cellular function and the clinical results with the use of this in the treatment of hypoperfusion. ATP-Mg.Cl₂ can increase the cardiac output and the coronary flow and decrease the oxygen consumption, without arterial hypotension.

Key words: Shock, sepsis, hypoperfusion, adenosine triphosphate, multiple organ dysfunction.

Aunque la infección ha sido el estado clínico más común para el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple, este problema puede ocurrir en otros estados clínicos tales como: hipoperfusión severa, daño a tejidos blandos, falla respiratoria aguda, ruptura de aneurisma aórtico y pancreatitis.¹⁻⁴

Como resultado de esta hipoperfusión, prevalecen condiciones de hipoxia y deficiencia en la producción de trifosfato de adenosina (ATP). Al mismo tiempo es requerido mayor aporte de energía para la protección de la célula y evitar el daño. A pesar de una adecuada reanimación del flujo sanguíneo sistémico y de la presión, el trastorno que ocurre durante la hipotensión severa induce a un

daño celular que puede progresar a disfunción orgánica múltiple.³⁻⁷

El ATP juega un papel esencial en numerosas funciones celulares, su producción y los procesos relacionados a su metabolismo han estado siendo objeto de extensas investigaciones en el choque séptico e hipovolémico.⁵ Los estudios de Altura et al indican que el magnesio juega un papel importante en la regulación del tono arteriolar y en el intercambio del calcio en el músculo liso vascular. Sin embargo, hay alteraciones del magnesio en el tejido y en la mitocondria después de choque e isquemia. Considerando que el ATP en la célula existe como magnesio-ATP, y la mayoría de ATP depende de procesos celulares que requieren magnesio como un cofactor, la infusión del complejo ATP con magnesio clorado (ATP-Mg-Cl₂) son investigados actualmente.⁵⁻⁹ En este artículo se examinan los efectos benéficos de ATP-Mg-Cl₂ acerca de la función orgánica y sus funciones celulares. Así como los resultados en el uso clínico.

* Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos.

PRODUCCIÓN DE ENERGÍA CELULAR

La integridad y la función de la célula son dependientes del consumo continuo de energía libre. Esta energía es esencial para el funcionamiento del trabajo mecánico en la contracción, así como en la síntesis de macromoléculas, desde simples precursores.⁸ La producción de ATP por la mitocondria transfiere electrones unidos a reacciones que proveen casi el 95% de la energía necesaria bajo condiciones normales. La mitocondria utiliza más del 90% del oxígeno celular disponible.¹⁰

En conclusión, el oxígeno posibilita la producción de energía dependiente del aporte de sustratos de la célula. Los sustratos entran al ciclo de Krebs y elevan o incrementan la energía desde que los electrones de transferencia son capturados en la unión de ATP-fosfato de alta energía. El oxígeno es el electrón aceptor terminal en estos procesos de fosforilación oxidativa.⁷ Además su papel esencial en la membrana, el ATP participa en el metabolismo de carbohidratos y en la respiración tisular, así como en el suplemento de energía para varias reacciones intracelulares. La disfunción celular y orgánica podrían ser esperadas cuando la producción de energía es inadecuada. Al parecer es el caso en las condiciones de bajo flujo, ya que el aporte de oxígeno así como del sustrato energético para los tejidos están disminuidos.¹⁰⁻¹³ Sin embargo, causa y efecto no están relacionados y bien establecidos porque la concentración del ATP celular, aparentemente, es mantenida durante la fase hiperdinámica de la sepsis.¹³

EVIDENCIA DE DÉFICIT ENERGÉTICO EN CHOQUE E ISQUEMIA

De acuerdo a Stoner y Theelfall, el choque va seguido de un daño caracterizado por falla en la producción de energía.¹⁴ Los estados de bajo flujo, sepsis y otras condiciones, causan disfunción orgánica y alteran la función celular por disminución de la producción de energía (ATP); entonces, hay una relación para la provisión de sustratos y componentes, incluyendo ATP-MgCl₂ para mejorar la producción de energía o aporte dentro de la célula.¹² Los estudios realizados han indicado que hay déficit de oxígeno en el hígado durante el choque. Esta pérdida causa metabolismo anaerobio. El incremento de potasio-sodio- adenosin trifosfato (ATP) activado, se ha encontrado durante el choque. Entonces, la disminución del contenido de ATP tisular durante el choque podría también estar relacionado con el incremento

de los procesos de utilización del ATP, tales como la actividad del sodio-potasio-ATP. Las evidencias también indican que la purina (base), que es necesaria para la resíntesis de ATP celular, es perdida durante el choque y la síntesis de este nucleótido para la restauración de la concentración de ATP celular no puede ser completa.¹²⁻¹⁷

Se ha supuesto que una respiración incompleta puede formar parte de un síndrome de choque irreversible. El magnesio es requerido para la síntesis de cofactores tales como la coenzima A y la tiamina pirofosfatada.¹⁹⁻²¹ Los cambios en la concentración de calcio mitocondrial, los ácidos grasos libres, la oxidación de radicales libres de fosfolípidos mitocondriales afectan adversamente el metabolismo mitocondrial después del choque y condiciones de bajo flujo.²²⁻²⁴ Es decir, la mitocondria no puede responder a las necesidades energéticas por una aceleración de la fosforilación oxidativa.²²⁻²⁵

Alteraciones metabólicas que ocurren en choque pueden también limitar la producción de ATP. El acúmulo de ácido láctico dentro de la célula es el resultado de la incapacidad del piruvato para seguir la vía normal de acetyl coenzima A dentro del ciclo de Krebs en ausencia de oxígeno.²⁶

La carga energética hepática disminuye rápidamente durante el choque, esta disminución indica que la glicólisis incrementada no es efectiva en la restauración de la carga energética, y resíntesis ATP-ADP.²⁷

EVIDENCIA DE DÉFICIT ENERGÉTICO EN SEPSIS Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA

Diversas observaciones sugieren que la inadecuada oxigenación tisular puede estar presente en pacientes con disfunción orgánica múltiple y en sépticos. Bajo condiciones normales, el consumo de oxígeno (VO₂) es independiente del aporte de oxígeno (DO₂), hasta que éste es reducido por abajo de valores críticos y el VO₂ llega a disminuir también.²⁸⁻³¹ La concentración de lactato sanguíneo, en pacientes con sepsis prolongada y disfunción multiorgánica, sugiere que el metabolismo anaeróbico predomina. Se ha demostrado que la concentración de ATP mitocondrial no disminuye durante la sepsis temprana. Hay incremento en el flujo sanguíneo hepático en la sepsis temprana y disminución marcada en el flujo sanguíneo para el hígado durante el estadio tardío.³² La reducción en la concentración de ATP y el incremento en el rango lactato/piruvato, están presentes con hipoxia local como resultado de isquemia tisular y sepsis tardía.³⁰ Los estadios

clínicos tardíos y la sepsis experimental, llegan a tener manifestaciones de hipoxia por concentraciones de lactato incrementado, el cual indica un metabolismo anaeróbico.

Hasta el momento no está bien dilucidado si la disfunción orgánica o celular están relacionados a este déficit de energía.³³

LESIÓN TISULAR DESPUÉS DEL CHOQUE E ISQUEMIA

La función celular alterada coincide con la disminución de ATP y la carga energética en varios tejidos durante el choque e isquemia. Por lo tanto, la disminución del ATP celular y la disfunción celular están relacionados y son dependientes. El transporte de sodio-potasio en la membrana puede continuar hasta que la concentración de ATP hepático disminuya a 0.3 $\mu\text{M/L}$. Cuando ésta se incrementa, aproximadamente a 35% del valor basal, la mitocondria disminuye la generación de energía por vía respiratoria.³⁰⁻³⁵ Se podría esperar varias alteraciones en la función celular y subcelular, ya que el ATP juega un papel esencial en la función y en la estructura de la membrana, la respiración tisular, el metabolismo de carbohidratos y varias reacciones intracelulares que requieren energía.⁵⁻⁹ En contraste al choque hipovolémico e isquemia, en los cuales la hipoxia es la causa aparente de la disfunción celular y de la reducción de la producción de ATP, la evidencia de hipoxia celular en la sepsis y en la disfunción orgánica es indirecta. La concentración de ATP en la sepsis experimental no disminuye a valores que pudieran interferir en la función hasta el estadio tardío.^{5,9,11}

Los potenciales de membrana hepatocelular *in vivo* están disminuidos tempranamente, como también en el estadio tardío de la sepsis.³⁰⁻³³ El incremento en la permeabilidad al sodio y el deterioro en el transporte sodio-potasio han sido reportados. Esto podría hacer suponer que los cambios en el estadio temprano de la sepsis pueden ser debidos a efectos hormonales.³⁴⁻³⁶ El efecto del ATP como un potente vasodilatador ha llevado a la hipótesis de que el ATP podría ser usado para mejorar la microcirculación, ya que sus alteraciones han sido observadas en el choque hipovolémico y en la sepsis.^{3,11,13,16}

CAMBIOS EN LA MICROCIRCULACIÓN EN CHOQUE Y SEPSIS

Un hallazgo común en el choque hipovolémico es la disminución de la perfusión tisular a través de los

vasos de la microcirculación. En los estados de choque, el flujo sanguíneo es mantenido por la vasoconstricción de las arteriolas. En el lecho vascular cerebral, renal y coronario, la presión y el flujo están relacionados hasta que una presión sanguínea aproximada de 50 mmHg es alcanzada y el flujo disminuye súbitamente. Hay considerables cambios en el lecho microvascular cuando el mecanismo de autorregulación para mantener la presión no puede prolongarse para preservar el flujo.^{33,40} Esta vasoconstricción es relevada a cortos intervalos, permitiendo algo de flujo a través de los capilares, lo que deja un remanente de isquemia. No es bien conocido si esto obedece a un déficit de energía que ocurre en el endotelio vascular, pero cambios en la microcirculación ocurren en la hipoxemia persistente.^{34,36} Con la hipoxemia persistente, la capacidad para mantener la presión capilar dentro del rango necesario para un intercambio de líquido normal se pierde y la hipotensión no responde a los líquidos, lo cual es característico del choque irreversible.

La disminución observada en el flujo sanguíneo microvascular después del choque hemorrágico, en animales experimentales, al parecer es persistente a pesar de una adecuada reanimación.^{37,38} El uso de ATP como vasodilatador, además de fuente de energía, podría ser un punto importante en la restauración de la microcirculación. La provisión de energía al endotelio de la célula también, como vasodilatación y mejoría del flujo, teóricamente podrían restaurar la autorregulación,³⁹⁻⁴¹ pero las alteraciones en la microvasculatura causan distribución inadecuada del flujo, relativo a las necesidades metabólicas para mantener el equilibrio en la relación aporte-consumo de oxígeno.

Aunque la disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) es característica durante la sepsis inicial, al parecer es una respuesta apropiada a las necesidades de oxígeno incrementado; estudios clínicos han mostrado que las RVS se elevan más de lo esperado para el gasto cardíaco correlacionado con una reducción en la capacidad del tejido para extraer oxígeno. Los estudios sugieren que a pesar de la reanimación adecuada, persisten cambios en la función celular, la microcirculación y la inmunidad, y se elevan las citoquinas. Cada uno, puede jugar un papel importante en el complejo metabólico, inflamatorio y en la respuesta fisiológica progresando a disfunción orgánica y susceptibilidad a sepsis después del choque hemorrágico.^{40,42}

Estos datos sugieren que la restauración del sistema circulatorio, puede ser una ventaja para inte-

rrumpir la hipoxia aparente, induciendo cambios que pueden iniciar la compleja respuesta a la disfunción multiorgánica. Con respecto al ATP-MgCl₂, la hipótesis ha sido que este agente pueda ayudar directamente a las células parenquimatosas a través de una mejoría en la microcirculación. El resultado neto podría entonces ser una mejoría en el flujo sanguíneo orgánico y en la función celular disminuida, así como del metabolismo energético. Bihari et al usaron prostaciclina, un vasodilatador microcirculatorio, para incrementar el aporte de oxígeno en la disfunción orgánica múltiple y encontraron incremento en la relación de extracción y consumo, indicando que la distribución dentro de la microcirculación así como el aporte de oxígeno y, por consiguiente, la utilización de oxígeno a valores supranormales mejora la sobrevida de pacientes críticos postoperados.^{3,12,15,18,22,33} La infusión de ATP-MgCl₂ probablemente tiene el beneficio adicional de aportar energía a la célula, y mejorar la microcirculación local.

El uso de ATP-MgCl₂ mejoró significativamente la sobrevida en animales de experimentación después del choque hemorrágico y también en quemaduras severas, sepsis, peritonitis, falla hepática postisquémica, isquemia intestinal y choque endotóxico.^{21,25,43} Sin embargo, estos beneficios de sobrevida después del choque no son observados con el ATP o MgCl₂ solos, o con la infusión de la adenosina-MgCl₂. Estos resultados podrían hacer concluir que el ATP junto con el MgCl₂ es requerido para que el tratamiento sea efectivo.⁴³ Después de la isquemia renal, el ATP-MgCl₂ mejoró la filtración glomerular, bajó el nitrógeno de urea sanguíneo y normalizó el flujo renal sanguíneo.

Otros tejidos sujetos a isquemia han mostrado aceleración en su recuperación, así como preservación, después de la infusión de ATP-MgCl₂. Además, la infusión durante la perfusión mejoró la reperfusión en el sitio dañado después de la isquemia miocárdica prolongada.⁴⁰

Estudios realizados por Chaudry y Gould demostraron que el ATP puede atravesar la membrana de la célula plasmática intacta. Además, el ATP-MgCl₂ restaura la concentración del ATP renal a valores normales después de isquemia y reperfusión, determinado por resonancia magnética nuclear. En suma, los ácidos grasos libres mitocondriales y la concentración de calcio, que se incrementan después de isquemia, están normalizados después del tratamiento con ATP-MgCl₂. Esto produce mejoría en la función mitocondrial acompañada de una sig-

nificativa elevación de la concentración del ATP hepático y reserva energética.^{1,2,5,21,26,31,40}

La infusión de ATP-MgCl₂ corrige la capacidad de transporte de NaK y activa la función hepatocelular después de la isquemia, corroborando así, la estabilización de la estructura y función de la membrana celular. Por otro lado también restaura la función reticuloendotelial después de la isquemia hepática y de la sepsis. Esto evidencia que el ATP-MgCl₂ tiene efectos benéficos a nivel subcelular, celular y orgánico. La restauración de la concentración del ATP celular apoya que éste puede entrar a la célula. Asociado con esta observación hay mejoría en la función mitocondrial, ya que el ATP puede ser generado si el sustrato y el oxígeno están disponibles. Otras funciones celulares, como transporte a través de la membrana y la función metabólica también son mejoradas.^{34,43,44}

El ATP-MgCl puede funcionar como un catalizador para mejorar la producción de energía por medio de la restauración de la función mitocondrial. En suma, los efectos extracelulares mediados por los receptores de superficie celular, o por fosforilación de las proteínas de la membrana, pueden afectar la actividad metabólica y estabilizar la estructura de la membrana y/o de la función.⁴⁴ Los hallazgos encontrados indican que el ATP-MgCl₂ es un vasodilatador coronario independiente de la demanda de oxígeno. El gasto cardíaco (GC) incrementado, el flujo sanguíneo arterial coronario y el consumo de oxígeno miocárdico disminuido, apoyan el papel para el uso terapéutico de ATP-MgCl₂ durante condiciones de bajo flujo. El GC es restaurado a valores normales después de la reanimación y administración de ATP-MgCl en un modelo de rata con hemorragia.⁴¹⁻⁴⁴

Los estudios clínicos indican que el ATP-MgCl₂ puede incrementar el GC sin producir hipotensión. Como se señaló anteriormente, la infusión intracoronaria de ATP-MgCl₂ incrementa el flujo sanguíneo coronario mientras está reducido el consumo de oxígeno.^{32,35}

BIBLIOGRAFÍA

1. Bauve AE, Chaudry IH. Prevention of multiple system failure. *Surg Clin North Am* 1980;60:1167-1178.
2. Border J, Hassett J, LaDuca J et al. The gut origin of septic state in blond multiple trauma (155-40) in the ICU. *Ann Surgery* 1987;206:427-448.
3. Faist E, Bauwen AE, Dittmer H et al. Multiple organ failure in politrauma patients. *J Trauma* 1983;23:775-787.
4. Cerra FB, Siegel JH, Border J et al. Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery and sepsis. *J Trauma* 1989;19:621-628.

5. Chaudry IH. Cellular mechanisms in shock and ischemia and their corrections. *Am J Physiol* 1985;245:R117-R143.
6. Raskin MC, Bosken C, Baugman RP. Oxygen delivery in critically ill patients: relationship to blood lactate and survivor. *Chest* 1985;87:580-84.
7. Dautzler D. Oxygen delivery and utilization in sepsis. *Crit Care Clin* 1990;5:81-98.
8. Horkema JM, Dean RE, Stephan RN et al. Cellular dysfunction in sepsis. *J Critical Care* 1990;5:62-69.
9. Chaudry IH, Sayeed MM, Bone AE. Alterations in high energy phosphate in hemorrhagic shock as related to tissue and organ function. *Surgery* 1986;79:666-68.
10. Swort CJ, Rowlands SD. Oxygen consumption and hepatic metabolism in experimental post-hemorrhagic shock. *J Trauma* 1992;12:327-334.
11. Bave AE, Wurth MA, Sayeed MM. The dynamics of altered ATP-dependent and ATP-yielding cell process in shock. *Surgery* 1992;72:94-101.
12. Rhodes RS, De Palma GR. Mitochondrial dysfunction of the liver and hypoglycemia in hemorrhagic shock. *Surgery Gynecol Obstet* 1990;1560:347-52.
13. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate. II lactatic acidosis. *Am J Med* 1991;30:840-848.
14. Schumer W. Localization of the energy pathway block in shock. *Surgery* 1994;64:55-59.
15. Shibutani K, Komatsu T, Kubal F et al. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1993;11:640-43.
16. Maclean LD, Mulligan W, Mclean AP et al. Patterns of septic shock in man-detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1992;116:543-63.
17. Biharg D, Smithles M, Ginson A et al. The effects of vasodilatation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med* 1987;317:397-403.
18. Grum C, Simon R, Dantzker D et al. Evidence for adenosine triphosphate degradation in critically ill patients. *Chest* 1988;88:763-67.
19. Schumer W, Das Gueta TK, Moss GS et al. Effect of endotoxemia on liver cell mitochondria in man. *Ann Surg* 1990;171:875-82.
20. Dawson KL, Geller ER, Kirkpatrick JR. Enhancement of mitochondrial function in sepsis. *Arch Surg* 1988;123:241-244.
21. Chaudry IH, Wichterman KA, Bave AE. Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide levels. *Surgery* 1991;85:205-211.
22. Haybron DM, Townsend MC, Hampton WA et al. Alterations in renal perfusion and renal energy charge in murine peritonitis. *Arch Surg* 1989;122:328-331.
23. Pasque MK, Murphy CE, Tright PV et al. Myocardial adenosine triphosphate levels during early sepsis. *Arch Surg* 1989;118:1437-40.
24. Chaudry IH, Sayeed MM, Bave AE. Effect of adenosine triphosphate magnesium chloride administration in shock. *Surgery* 1993;75:220-227.
25. Cerra FB. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery* 1991; 101:1.
26. Border Jr, Hassett J, La Duca J et al. The gut origin septic states in blunt multiple trauma (155 = 40) in the ICU. *Ann Surg* 1993;206:427.
27. Moore FA, Moore EE, Jones TN et al. TEN versus TPN following major abdominal trauma reduced septic morbidity. *J Trauma* 1990;29:916.
28. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992;216:172.
29. Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The affect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. *Ann Surg* 1994;202:681.
30. Piccone VS, Leveen HH, Glass P. Prehepatic hyperalimentation. *Surgery* 1995;87:263.
31. Barton RG, Wells CL, Carlson A et al. Dietary W-3 fatty acids decrease mortality and Kupffer cell prostaglandin E2 production in a rat model of chronic sepsis. *J Trauma* 1991;31:768.
32. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD et al. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1993;99:293.
33. Beather B, Cerami AC. More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379.
34. Bihori D, Tinker J. The therapeutic value of vasodilator prostaglandins in multiple organ failure associated with sepsis. *Intensive Care Med* 1988;15:2.
35. Bone RC, Slotwan G, Maunder R et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1, in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1991-1996:114.
36. Buchman TG, Cabin DE, Buckley GB et al. Molecular-biology of circulatory shock II, expression of four groups of hepatic genes is enhanced following resuscitation from cardiogenic shock. *Surgery* 1990;108:902.
37. Caty MG, Guice KS, Kankel SF et al. Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Ann Surg* 1990;212:694.
38. Dahn MS, Lange P, Lobdell et al. Splanchnic and total body oxygen consumption in septic and injured patients. *Surgery* 1995;101:69.
39. Faist E, Bave AE, Dittmer H et al. Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 1994;23:775.
40. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL et al. Multiple system organ failure. The role of occult infection. *Arch Surg* 1994; 115:136.
41. Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS et al. Multiple organ failure. Generalized autodestruction inflammation? *Arch Surg* 1993;120:1109.
42. Haupt MJ, Jastremski MS, Clemmer TP et al. And the ibuprofen study group: effect of I ibuprofen in patients with severe sepsis. A randomized double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 1993;14:1339.
43. Heath MF, Fighe D, Moss R et al. Relevance of serum phospholipase A2 assays to the assesment of septic shock. *Crit Care Med* 1994;18:766.
44. Krause CS, White BC, Kumar K et al. Brain cell death following ischemia and reperfusion: Proposed biochemical sequence. *Crit Care Med* 1993;16:714.

Correspondencia:
 Dr. Raymundo Pérez Cruz
 Hospital de la Sociedad Española de
 Beneficencia de Puebla.
 Servicio de Cuidados Intensivos.
 19 Norte 1001.
 Col. Jesús García
 C.P. 72090.
 Puebla, Puebla.