

Comparación del valor sérico de C3 en pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con choque séptico

Manuel Martínez-Medina,* Marco Antonio León-Gutiérrez‡

RESUMEN

Introducción: Concentraciones elevadas de C3a se han encontrado en pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Objetivo: Determinar el valor de C3 en pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con diagnóstico de choque séptico.

Material y métodos: Estudio longitudinal, prospectivo, observacional y comparativo, en 14 pacientes con choque séptico de la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la comparación se realizó por prueba t de Student, un valor de p menor o igual a 0.05 fue considerado significativo.

Resultados: 43% hombres y 57% mujeres. La mortalidad por APACHE II fue de 40% en los sobrevivientes y de 55% en los no sobrevivientes ($p = 0.01$), el C3 de 69 mg/dL y 30 mg/dL en sobrevivientes y no sobrevivientes respectivamente ($p = 0.0001$). El lactato entre los pacientes con C3 mayor de 30 mg/dL fue de 1.9 mmol, y 4.1 mmol/L ($p = 0.05$) entre sobrevivientes y no sobrevivientes respectivamente, la SvcO₂ fue de 74 y de 56% ($p = 0.03$) entre sobrevivientes y no sobrevivientes respectivamente. Los pacientes con C3 menor de 30 mg/dL fallecieron.

Conclusiones: Existe un alto consumo de C3 en choque séptico en ambos grupos, mucho mayor en el grupo de no sobrevivientes. Los niveles de C3 menor o igual a 30 mg/dL se presentaron en los no sobrevivientes.

Palabras clave: Choque séptico, C3, APACHE II, lactato, saturación venosa de oxígeno (SvcO₂).

SUMMARY

Background: Elevated concentrations of C3a, has been found in patients with severe sepsis and septic shock.

Objective: To investigate the value of C3 in survivors and non-survivors patients with diagnosis of septic shock and survival at 28 days.

Material and methods: Prospective, longitudinal, observational and comparative study, we included 14 patients with septic shock.

Results: 43% men and 57% women. Among survivors and non survivors patients the mortality for APACHE II was 40% in survivors and 55% non-survivors ($p = 0.01$), serum C3 was 69 mg/dL and 30 mg/dL in survivors and non-survivors respectively ($p = 0.0001$), lactate levels was 2 mmol/L and 4.1 mmol/L in survivors and non-survivors respectively ($p = 0.03$), finally the SvcO₂ was 72 and 65% in survivors and non-survivors patients respectively ($p = 0.04$). Lactate levels among patients with C3 greater than 30 mg/dL was 1.9 and 4.1 ($p = 0.05$), SvcO₂ was 74 and 56% ($p = 0.03$) among survivors and non-survivors respectively. All patients with C3 values less than 30 mg/dL died.

Conclusions: There is a high consumption of C3 in patients with septic shock in both groups being much higher in the latter group. C3 levels less than 30 mg/dL are presented in non-survivors patients.

Key words: Septic shock, C3, APACHE II, lactate, venous oxygen saturation (SvcO₂).

INTRODUCCIÓN

La sepsis, sepsis severa y el choque séptico continúan siendo una de las principales causas de ingreso y muerte en las unidades de cuidados intensivos.¹

En los Estados Unidos, 750,000 mil casos se presentan anualmente y 210,000 de ellos son defunciones, además, los costos de atención de estos enfermos son elevados debido al número de medicamentos empleados y las terapias de apoyo.^{2,3} En

* Unidad de Cuidados Intensivos Metabólicos y Medicina Crítica. Hospital de Especialidades Núm. 2 «Luis Donaldo Colosio Murrieta», IMSS. Cd. Obregón, Sonora.

† Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica. Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda» CMN Siglo XXI, IMSS. México, D.F.

la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de especialidades CMN siglo XXI del IMSS, el choque séptico continúa siendo una de las patologías más frecuentes y con mayor tasa de mortalidad, en estadísticas del 1º de enero al 31 de diciembre del 2009 se registró un total de 772 ingresos, de los cuales 118 pacientes presentaron choque séptico –(incidencia de 15.28%)–. De estos 118 pacientes, 83 fallecieron (mortalidad de 70.33%). La sepsis es la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria más la evidencia de una infección documentada, siendo su etiología en 25% bacterias grampositivas y en otro 25% las gramnegativas, mixto en 20%, de origen desconocido 20%, micótico 6% y anaerobios 4%;⁴ su fisiopatología es compleja pues existe un desequilibrio entre los sistemas proinflamatorio-antiinflamatorio, procoagulante-anticoagulante, condicionado por alteraciones de la hemostasia, disfunción endotelial, y de la respuesta inmune, por lo que estos pacientes tienen manifestaciones de inmunosupresión incluyendo pérdida de la hiperSENSIBILIDAD retardada, incapacidad para disminuir la infección, y predisposición a infecciones nosocomiales.⁵⁻⁹ Se ha visto que la producción de mediadores inflamatorios por parte de los monocitos de pacientes con sepsis es menor que la de individuos sanos cuando son estimulados con lipopolisacáridos, indicando un estado de inmunosupresión relativa.¹⁰⁻¹³ Otro fenómeno implicado es la apoptosis de linfocitos y células dendríticas, la pérdida de células B, disminuye la producción de inmunoglobulinas y por ende de anticuerpos, la activación de macrófagos y la presentación de antígenos,¹⁴⁻¹⁶ otro importante aspecto de la sepsis es la alteración del balance procoagulante y anticoagulante, con un aumento del primero sobre el segundo, respectivamente, los lipopolisacáridos bacterianos estimulan a las células endoteliales secretando factor tisular y activando la coagulación, el fibrinógeno es convertido en fibrina favoreciendo la trombosis microvascular y amplificando la lesión vascular, por otra parte, normalmente los factores anticoagulantes naturales modulan la anticoagulación (proteína C, proteína S, antitrombina III e inhibidor de la vía del factor tisular), la sepsis disminuye los niveles séricos de estos factores favoreciendo la activación de la proteína C, y aumentando la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno, que como consecuencia alteran el proceso de fibrinólisis.^{17,18} Con base en estos mecanismos fisiopatológicos complejos se han establecido los lineamientos actuales de manejo en pacientes con sepsis, sepsis severa y

choque séptico,¹⁹ que se describen detalladamente en el último consenso de expertos publicado en el 2013, se sabe que la terapia dirigida a cumplir las metas tempranas puede reducir significativamente la mortalidad dentro de las primeras seis horas, dichas metas son: mantener una presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg, presión arterial media mayor de 65 mmHg, gasto urinario mayor de 0.5 mL/kg/h, saturación de oxígeno en sangre venosa mayor de 70%, o venosa mixta mayor de 65% y un hematocrito mayor de 30%.²⁰ Por esta razón, la necesidad de contar con herramientas diagnósticas y marcadores biológicos que sean más sensibles y específicos aún se encuentra en investigación. Estos marcadores deben ser capaces de indicar los estadios de la enfermedad y el pronóstico del paciente,²¹ estos marcadores en sepsis son derivados de la respuesta del huésped a un estímulo infeccioso, las toxinas bacterianas o los antígenos de superficie de membrana pueden iniciar la activación de vías celulares y plasmáticas (complemento, sistema de coagulación, etcétera.)^{22,23} liberando diversos mediadores y moléculas (citoquinas, reactantes de fase aguda) como IL 6, IL 10, TNF α , dichas moléculas han sido evaluadas para determinar su utilidad en estos pacientes, IL 6 es la principal citoquina que promueve la producción de reactantes de fase aguda, entre ellas el sistema del complemento, este sistema está formado por una serie de proteínas que juegan un papel fundamental en el huésped, contra la infección, sirviendo de puente entre la inmunidad innata y la adquirida, sus actividades más importantes derivan de dos proteínas, complemento C3 y C5, y proteasas altamente específicas, denominadas convertasas. Este sistema se activa por tres vías que se denominan clásica, de lecitina y alterna; de éstas, la clásica es iniciada por anticuerpos IgG o IgM que forman complejos con el antígeno y disparan la formación de dichas convertasas desdoblando C3 en C3a e iniciando la cascada.²³ Se ha observado que el péptido natriurético auricular (BNP) así como C3 son parte de la respuesta inflamatoria del paciente con choque séptico. Existen estudios que han evaluado al BPN como factor pronóstico para estos pacientes, el resultado de estos estudios no ha demostrado tal asociación.²⁴ Ahora bien, está demostrada la utilidad del complemento en discriminar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis, pero no ha sido evaluado en la progresión a choque séptico y en su mortalidad. Concentraciones elevadas de proteínas del complemento como C3a o complejo final del complemento

han sido encontradas en pacientes sépticos y son atribuidas tanto a interacciones directas como indirectas con los microorganismos y la subsecuente activación del complemento por la vía clásica, además puede ser consecuencia de la activación del complemento mediada por la proteína C reactiva,²⁵ debido a estas interacciones se realizó el siguiente estudio prospectivo con la intención de determinar cuáles son las concentraciones séricas de la fracción C3 del complemento en pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes de choque séptico y saber si es de utilidad en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo longitudinal, prospectivo, observacional y comparativo realizado en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez», Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de choque séptico, en el periodo de marzo a junio del 2010.

Dentro de los criterios de inclusión se consideró a pacientes mayores de 18 años de ambos géneros, con diagnóstico de choque séptico de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Guía de Sobreviviendo a la Sepsis; como criterios de exclusión se consideró a pacientes con problemas oncológicos, enfermedades hematológicas, autoinmunes de cualquier tipo y cualquier otra enfermedad que haya documentado alteración previa del complemento, además de las pacientes embarazadas. Como criterios de eliminación se consideró a los pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas de ingreso al servicio.

Previo a la autorización del protocolo por el Comité de Investigación y Ética del hospital, se procedió a seleccionar a los pacientes que reunieron los criterios para choque séptico, el médico encargado del protocolo verificó que el paciente cumpliera con los criterios de selección, posteriormente solicitó la firma de consentimiento informado al familiar legalmente responsable para su autorización. Una vez ingresado el paciente se inició con la toma de muestras de laboratorio basales, los cuales consistieron en biometría hemática completa, química sanguínea, gasometría arterial y venosa con su respectivo taller gasométrico, con determinación de nivel sérico de C3, además de lactato, déficit de base y saturación venosa central como marcadores bioquímicos de hipoperfusión tisular y posteriormente muestras cada 24 horas, las muestras se recolectaron en tubos específicos y fueron procesadas en el

analizador modular P Hitachi, ROCHE, además se inició manejo del paciente con base en reanimación temprana dirigida por metas para alcanzar estabilidad, e inicio de antibióticos en la primera hora, se realizó la escala APACHE II con evaluación inicial a su ingreso y posteriormente seriada cada 24 horas hasta que hubo remisión del estado de choque, el seguimiento de los pacientes fue a los 28 días para establecer la mortalidad para determinar a qué grupo corresponderán los pacientes.

Los valores de C3 y del resto de laboratorios se recabaron en la hojas de recolección de datos y al término del estudio se realizó el concentrado donde se establecieron dos grupos: sobrevivientes y no sobrevivientes, con sus respectivos valores C3, los cuales se enviaron a la persona que realizó el análisis estadístico, quién desconocía a qué grupo correspondían los valores.

Para el análisis estadístico las variables cualitativas se presentan en números absolutos y porcentajes, las variables cuantitativas se presentan en medias o medianas dependiendo de su distribución y la comparación se realizó por medio de t de Student o U de Mann-Whitney con todo valor de p menor o igual a 0.05 como estadísticamente significativo.

El estudio se llevó a cabo con la aprobación del Comité de Investigación y Ética de la Investigación del Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez» del CMN siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social y con la autorización mediante consentimiento informado del familiar responsable legal del paciente.

RESULTADOS

Se estudiaron 14 pacientes con diagnóstico de choque séptico, con una edad promedio de $57 \pm$ años en ambos grupos ($p = 0.9$), 43% hombres y 57% mujeres. Las características basales de los pacientes en estudio se presentan en el cuadro I.

En el cuadro II se realizó la comparación de los valores de las variables en estudio entre pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes, donde observamos que el porcentaje de mortalidad por APACHE II fue de 40% en los sobrevivientes y de 55% en los no sobrevivientes ($p = 0.01$), el C3 con valor de 69 mg/dL y 30 mg/dL en sobrevivientes y no sobrevivientes, respectivamente ($p = 0.0001$), el valor del lactato de 2 mmol/L y 4.1 mmol/L en sobrevivientes y no sobrevivientes, respectivamente ($p = 0.03$), y finalmente la SvcO₂ de 72 y 65% en pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes, respectivamente ($p = 0.04$).

En el cuadro III se compararon los valores de lactato y SvCO_2 entre los pacientes con C3 mayor de 30 mg/dL, el valor de lactato fue de 1.9 mmol/L, y 4.1 mmol/L ($p = 0.05$) entre sobrevivientes y no sobrevivientes, respectivamente, la SvCO_2 fue de 74 y de 56% ($p = 0.03$) entre sobrevivientes y no sobrevivientes, respectivamente. Por otra parte, la mortalidad por APACHE II entre estos pacientes no fue significativa.

Cuadro I. Características de los pacientes de ambos grupos con choque séptico.

	Sobrevivientes n = 7	No sobrevivientes n = 7	p
Género (H/M)	4/3	3/4	NS
Edad (años)	57	57	NS
Neumonía adquirida en la comunidad	0	1	NS
Neumonía asociada con la ventilación	3	2	NS
Sepsis intraabdominal	3	3	NS
Otros	1	1	NS
Días de estancia en la UCI (días)	7	3	0.04

p: Significado estadístico con t de Student, n: número de pacientes, NS: no significativo, H: hombre, M: mujer, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Otros: en el grupo de sobrevivientes: absceso profundo de cuello, no sobrevivientes: ventrículo-meningitis.

Cuadro II. Comparación de las variables en estudio entre sobrevivientes y no sobrevivientes.

	Sobrevivientes	No sobrevivientes	p
APACHE II (%)	40	55	0.01
C3 (mg/dL)	69	30	0.0001
Lactato (mmol/L)	2	4.1	0.03
SvCO_2 (%)	72	65	0.04

p: Significado estadístico, C3: fracción C3 del sistema del complemento, SvCO_2 : saturación venosa central de oxígeno.

Cuadro III. Comparación de las variables entre pacientes con C3 mayor de 30 mg/dL.

	Sobrevivientes	No sobrevivientes	p
APACHE II	40%	40%	NS
Lactato	1.9 mmol/L	4.1 mmol/L	0.05
SvCO_2	74%	56%	0.03

p: Significado estadístico, C3: fracción C3 del complemento, SvCO_2 : saturación venosa central de oxígeno, NS: no significativo.

DISCUSIÓN

Actualmente, los pacientes con choque séptico que ingresan a las unidades de cuidados intensivos de los diferentes hospitales del país, continúan siendo un reto terapéutico para disminuir la morbilidad, estancia y costos hospitalarios, es por esta razón que la búsqueda de herramientas diagnósticas de gabinete y de biomarcadores séricos que en un momento dado pudieran predecir el resultado del paciente es cada vez más importante, hasta el día de hoy a nivel mundial no existe este biomarcador sérico que sea catalogado como el estándar de oro para estos fines.

En nuestro estudio, las características demográficas de ambos grupos fueron similares no existiendo diferencia en edad, género, y severidad del padecimiento. Los resultados muestran que existe consumo importante de C3 en pacientes con choque séptico, tanto en sobrevivientes como en no sobrevivientes, siendo mucho mayor en estos últimos, que además es directamente proporcional a la severidad del cuadro como lo muestra la escala APACHE II y los marcadores bioquímicos de hipoperfusión tisular, esto no ha sido documentado en otro estudio a nivel internacional.

Selberg y colaboradores²⁶ encontraron datos similares de consumo de C3, aunque su estudio evaluó el comportamiento de C3, procalcitonina e IL 6 para diferenciar sepsis de SRIS y predecir mortalidad, ellos reportaron que C3 y procalcitonina son más útiles para diferenciar sepsis de SRIS y que en pacientes con sepsis en fase temprana pudieran tener utilidad.

Por otra parte, Stovey y colaboradores²⁷ documentaron que los niveles de C3, C3a y C5 son útiles para el diagnóstico de sepsis temprana y además que sus niveles se normalizan con tratamiento adecuado. En ambos estudios mencionados, ninguno comparó los niveles de C3 en los sobrevivientes y los no sobrevivientes, motivo por el cual no son comparables con el nuestro en este sentido.

Existe un mayor consumo de C3 en los pacientes con choque séptico que no sobrevivieron, como se muestra en los resultados a diferencia de los sobrevivientes, además, si bien es cierto que no hubo diferencia estadística en ambos grupos con C3 mayor de 30 mg/dL respecto a la mortalidad por APACHE II; en los marcadores de hipoperfusión tisular sí, como lactato y SvCO_2 , todos los pacientes con C3 menor de 30 mg/dL fallecieron. Por otra parte, la mortalidad de nuestros pacientes con choque sépti-

co fue de 50%, atribuida principalmente a neumonía asociada con la ventilación y a sepsis intraabdominal, considerándose dentro del porcentaje reportado en varios trabajos a nivel mundial que varía de 20 hasta 80%. Rivers y colaboradores²⁰ documentaron una disminución de la mortalidad hasta 16% con el protocolo de reanimación temprana dirigida por objetivos en pacientes con sepsis severa y choque séptico, el cual hasta el momento continúa siendo una de las piedras angulares del tratamiento de estos pacientes. Aunque se ha investigado una amplia cantidad de biomarcadores aún no se identifica aquél que sea considerado el estándar de oro para predecir resultado en pacientes con choque séptico, por lo cual aún continúa la búsqueda de esos marcadores que identifiquen de manera fidedigna alteraciones de la microcirculación o disfunción mitocondrial así como abordajes terapéuticos para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

El sistema del complemento es esencial para combatir procesos infecciosos.²⁸ Sin embargo, una activación excesiva del mismo puede causar daño severo al huésped, por lo que futuras investigaciones en esta específica área tendrán que dejar en claro cuáles son los patrones de activación de este sistema, determinar la participación de las tres vías de activación en la protección y daño al organismo, y si la inhibición directa o indirecta de algunas fracciones de este sistema nos darán nuevas estrategias de manejo en los pacientes con choque séptico.

CONCLUSIONES

Hubo un alto consumo de C3 en pacientes con choque séptico tanto en sobrevivientes como en no sobrevivientes, siendo mucho mayor en este último grupo. En todos los pacientes que fallecieron el nivel de C3 fue menor o igual a 30 mg/dL, existe una relación directamente proporcional de consumo de C3 con los marcadores de hipoperfusión como lactato y SvcO₂.

BIBLIOGRAFÍA

- Carrillo ER. El reto en sepsis. *Cir Ciruj.* 2005;73:77-78.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644-1655.
- Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA.* 1997;278:234-240.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-1310.
- Annane B, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005;365:63-78.
- Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg.* 1977;186:241-249.
- Ledere JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock.* 1999;11:153-159.
- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock.* 2001;16:83-96.
- Nodlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ. The toll of innate immunity on microbial pathogens. *N Engl J Med.* 1999;340:1834-1835.
- Brown MA, Jones WK. NF-kappa B action in sepsis: the innate immune system and the heart. *Front Biosci.* 2004;9:1201-1217.
- Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature.* 1996;383:787-793.
- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 2001;166:6952-6963.
- Ertel W, Kremer JP, Kenney J. Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood.* 1995;85:1341-1347.
- Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998;244:379-386.
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:54-61.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-150.
- Creasey AA, Reinhart K. Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29 Suppl. 7:S126-S129.
- Liaw PC, Esmon CT, Kahnamoui K, et al. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C. *Blood.* 2004;104:3958-3964.
- Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.
- Rivers E, Nguyen B, Haystad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-1377.
- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22:503-519.
- Haeney MR. The role of the complement cascade in sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41:41-46.
- Walport MJ. Complement first of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344:1058-1066.
- Ortega MA, Membréno JP, Poblano MM, Aguirre J, Martínez J. Es útil el BNP como factor pronóstico en pacientes sépticos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2008;22(2):66-73.
- Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for old ceremony. *J Mol Med.* 2008;14:64-78.
- Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma con-

- centrations of procalcitonin, protein complement C3, and interleukin-6. *Crit Care Med.* 2000;28:2793-2798.
- 27. Stove S, Welte T, Wagner TO, et al. Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Inmunol.* 1996;3:175-183.
 - 28. Charchafieh J, Wel J, Labaze G, et al. The role of complement system in septic shock. *Clin Dev Inmunol.* 2012;23:1-8.

Correspondencia:

Dr. Manuel Martínez Medina
Nueva Galicia Núm. 5,
Col. Nuevo Nogales, 84094,
Nogales Sonora, México.
Teléfono celular: (644) 119782
E-mail: dr.manuelmtzmm@gmail.com