

## Síndrome vasopléjico en posoperatorio de cirugía cardíaca. Reducción de la mortalidad mediante el empleo de azul de metileno

RICARDO LEVIN<sup>†1</sup>, MARCELA DEGRANGE<sup>1</sup>, JORGE BILBAO<sup>1</sup>, HERNAN TAJES<sup>1</sup>, GUSTAVO BRUNO<sup>1</sup>, CLAUDIA MENEHEM<sup>1</sup>, PATRICIA MACCARONE<sup>1</sup>, CARLOS RUANO<sup>1</sup>, ALBERTO MENINI<sup>1</sup>, DANIEL TABORDA<sup>2</sup>, CARLOS DEL MAZO<sup>2</sup>, FERNANDO BOULLON<sup>\*2</sup>

### RESUMEN

#### *Objetivos*

1) Analizar la incidencia del síndrome vasopléjico posoperatorio. 2) Considerar su pronóstico. 3) Valorar el efecto del azul de metileno sobre la mortalidad.

#### *Material y métodos*

Se incluyeron todas las cirugías centrales efectuadas en los centros participantes. Se definió vasoplejía mediante la presencia de los siguientes cinco criterios: 1) hipotensión arterial (TAM menor de 50 mm Hg), 2) presiones de llenado bajas, 3) índice cardíaco normal o elevado (mayor de 3 litros), 4) resistencias periféricas descendidas (menores de 800 dinas), 5) requerimiento de vasopresores. Los pacientes con vasoplejía fueron aleatorizados a recibir 1,5 mg/kg de azul de metileno, frente a placebo en el grupo control. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

#### *Resultados*

Se incluyeron 249 cirugías consecutivas. De ellas, 30 cumplieron los criterios de síndrome vasopléjico (12,0%), con una mortalidad resultante superior (6 de 30 pacientes [20%] frente a 9 de 219 pacientes [4,1%]; p = 0,004). Los tratados con azul de metileno mostraron reducción de la mortalidad (0/15 pacientes [0%] frente a 6/15 pacientes [40%] en el grupo control con placebo; p = 0,008); también fue inferior la morbilidad. La duración del cuadro fue menor en los tratados con azul de metileno, el cual cedió dentro de las seis horas en todos los casos. Los pacientes en tratamiento convencional mostraron una evolución temporal superior, entre los que se encontraban 8 pacientes (53,3%) con vasoplejía de más de 48 horas; los 6 pacientes fallecidos pertenecían a este último grupo (0% [0 de 7] versus 75% [6 de 8]; p = 0,005).

#### *Conclusiones*

1) El 12% de los pacientes intervenidos presentó síndrome vasopléjico posoperatorio. 2) Su pronóstico resultó peor, con incremento de la mortalidad. 3) El empleo de azul de metileno permitió reducir esta mayor mortalidad. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 524-529.

*Palabras clave* Azul de metileno - Oxido nítrico - Síndrome vasopléjico - Cirugía cardíaca - Mortalidad posoperatoria - Respuesta inflamatoria

---

Servicios de Recuperación y Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Naval y Francés, Sanatorio Santa Isabel, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Buenos Aires

\* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

<sup>1</sup> Médicos cardiólogos

<sup>2</sup> Cirujanos cardiovasculares

Trabajo recibido para su publicación: 2/1/01. Aceptado: 8/8/01

Dirección para separatas: Dr. Ricardo Levin - Migueletes 1203, 2° "16", (1426) Buenos Aires - E-mail: rlevin@intramed.net.ar

## INTRODUCCION

El reconocimiento del papel del óxido nítrico (NO) como mediador en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), tanto poscirculación extracorpórea como en otras situaciones, plantea el papel de drogas que lo inhiben como terapéutica del cuadro y se propusieron distintas sustancias, entre ellas el azul de metileno (AM). (1-5)

Otros grupos y el nuestro referimos la utilización del AM como terapéutica de la vasoplejía, con resultados favorables en casos aislados. No existe comunicación del efecto del AM sobre la mortalidad en una población importante. (6-10)

## OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo incluyen: 1) Analizar la incidencia de vasoplejía posoperatoria en una población sometida a cirugía cardíaca. 2) Considerar su pronóstico. 3) Valorar el efecto sobre la mortalidad de la utilización de azul de metileno endovenoso.

## MATERIAL Y METODOS

### Población

Se incluyeron consecutivamente, en forma prospectiva, el total de cirugías centrales efectuadas en los centros participantes entre el 1° de abril de 2000 y el 1° de enero de 2001.

La presencia de síndrome vasopléjico (SV) se definió sobre la base de la presencia de los siguientes cinco criterios:

1. *Hipotensión arterial*: tensión arterial media (TAM) menor de 50 mm Hg.
2. *Presiones de llenado descendidas*: presión venosa central (PVC o AD) menor de 5 mm Hg y presión *wedge* (W) menor de 10 mm Hg.
3. *Índice cardíaco* normal o elevado (mayor de 3 L/min/m<sup>2</sup>).
4. *Resistencias periféricas bajas*: menores de 80 dinas/seg/cm<sup>5</sup>.
5. *Requerimiento de drogas vasopresoras*.

En todos los pacientes se empleó cateterismo derecho y monitoreo hemodinámico con catéter de Swan-Ganz (SG), estableciéndose un período de tres horas entre el arribo a recuperación cardiovascular y la primera determinación considerada vasoplejía, a efectos de soslayar el fenómeno de recalentamiento posoperatorio.

### Aleatorización

Sólo se consideraron en el estudio aquellos pacientes con requerimiento de vasopresores (incapaces de sostener una TAM de 50 mm Hg sin su uso: fenilefrina en una dosis mayor de 10 gammas/minuto o noradrenalina en una dosis mayor de 4

gammas/minuto) y hemodinamia de vasoplejía. En cada centro, los pacientes se asignaron en forma aleatoria a tratamiento activo (azul de metileno) o placebo, en función del día de la semana (los intervenidos los días lunes, miércoles y viernes recibieron tratamiento activo, mientras que los intervenidos los martes, jueves y sábados recibieron placebo). Participó el mismo equipo quirúrgico (incluidos perfusionista, anestésista y recuperadores) en cada centro en todas las cirugías realizadas.

### Preparación y administración

La droga activa se aplicó en dosis de 1,5 mg/kg diluida en 100 ml de solución fisiológica e infundida en el lapso de una hora. No se empleó dosis de carga.

### Técnica quirúrgica

Fue semejante en todos los casos; se utilizó cirugía normotérmica con empleo de cardioplejía sanguínea anterógrada y retrógrada, con empleo de circulación extracorpórea con bomba *roller* y oxigenador de membrana. La anestesia utilizada fue del tipo balanceada.

### Exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes intervenidos sin circulación extracorpórea y los intervenidos por disección aórtica o endocarditis bacteriana.

### Estadística

Se analizaron las diferencias entre las poblaciones con SV y sin él (control) y posteriormente las diferencias entre los tratados y los no tratados con AM, mediante la prueba de chi cuadrado y la prueba exacta de Fischer para las variables categóricas y con la prueba de la t de Student para las variables continuas. La relación entre las variables discretas se expresa como *odds ratio* e intervalo de confianza del 95% (OR IC 95%). Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05. El análisis de las variables obtenidas fue retrospectivo.

## RESULTADOS

En el período que comprendió el estudio se incluyeron 249 cirugías centrales, de las que 30 pacientes (12%) cumplieron los criterios de ingreso propuestos en el estudio (en el momento de definirse el empleo o no de azul de metileno, todos se encontraban en tratamiento vasopresor). En la Tabla 1 se detallan las características generales de la población.

La mortalidad total fue de 15 pacientes (6,3%), de ellos 6 pertenecientes a la población con SV (20%), frente a 9 pacientes de la población control (4,1%; p = 0,004, *odds ratio* 0,17, IC 95% 0,05-0,60).

Los 30 pacientes con SV fueron aleatorizados a

**Tabla 1**  
**Características generales y operatorias de la población**

Característica	Población con SV	Control	Valor de p	OR (IC 95%)
Número (p)	30 (12,0%)	219 (88,0%)		
Sexo femenino (p)	6 (20,0%)	33 (15,1%)		NS
Edad (años)	55,3	57,2		NS
Diabetes (p)	5 (16,7%)	29 (13,2%)		NS
Hipertensión (p)	15 (50,0%)	132 (60,3%)		NS
Dislipemia (p)	6 (20,0%)	44 (20,1%)		NS
Tabaquismo (p)	10 (33,3%)	91 (41,6%)		NS
Infarto previo (p)	3 (10,0%)	19 (8,7%)		NS
Angioplastia previa (p)	4 (13,3%)	24 (11,0%)		NS
Cirugía previa (p)	3 (10,0%)	24 (11,0%)		NS
Coronarios (p)	26 (86,7%)	183 (83,6%)		NS
Valvulares (p)	2 (6,7%)	16 (7,3%)		NS
Combinados (p)	2 (6,7%)	20 (9,1%)		NS
Tiempo de bomba	118,5 minutos	114,7 minutos		NS
Tiempo de clampeo	77,3 minutos	72,5 minutos		NS
Número de puentes	96	649		
Puentes por p*	3,4	3,2		NS
Puentes arteriales	17	214		NS
Endarterectomías	8	62		NS

\* Considera sólo coronarios y combinados (excluye los valvulares). p: Pacientes. NS: No significativo. SV: Síndrome vasopléjico.

1,5 mg/kg de azul de metileno por vía EV o a placebo; cuando fue necesario, se mantuvo el uso de drogas vasopresoras a fin de sostener una TAM superior a 60 mm Hg (fenilefrina en dosis de 10 a 100 gammas o noradrenalina, en un rango de 4 a 50 gammas/minuto).

Las características generales y operatorias de estas dos poblaciones se muestran en la Tabla 2.

No se registraron muertes entre los tratados con AM y se produjeron seis entre los tratados con pla-

cebo (0% versus 40%,  $p = 0,008$ ). La causa de muerte fue disfunción multiorgánica en los seis casos.

Un hallazgo interesante consistió en la diferente duración del síndrome vasopléjico. Mientras que en los tratados con AM el cuadro se resolvió dentro de las seis horas en todos los casos (se observó su desaparición dentro de la hora en 5 casos, en coincidencia con el pasaje del azul de metileno, y en el restante persistió hasta la tercera hora, aunque sin requerimiento de vasopresores, tras la infusión de la

**Tabla 2**  
**Características preoperatorias e intraoperatorias de la población con síndrome vasopléjico**

Característica	Población AM	Población placebo	Valor de p	OR (IC 95%)
Número (p)	15	15		
Sexo femenino (p)	3 (20,0%)	3 (20,0%)		NS
Edad (años)	56,4	54,1		NS
Diabetes (p)	3 (20,0%)	2 (13,3%)		NS
Hipertensión (p)	8 (53,3%)	7 (46,7%)		NS
Tabaquismo (p)	6 (40,0%)	4 (26,7%)		NS
Dislipemia (p)	2 (13,3%)	4 (26,7%)		NS
Infarto previo (p)	2 (13,3%)	1 (6,6%)		NS
Angioplastia previa (p)	2 (13,3%)	2 (13,3%)		NS
Cirugía previa (p)	2 (13,3%)	1 (6,6%)		NS
Coronarios (p)	12 (80,0%)	14 (93,3%)		NS
Valvulares (p)	1 (6,6%)	1 (6,6%)		NS
Combinados (p)	2 (13,3%)	0 (0,0%)		NS
Tiempo de bomba	115,6 minutos	120,9 minutos		NS
Tiempo de clampeo	75,7 minutos	79,1 minutos		NS
Número de puentes	51	45		NS
Puentes por p*	3,6	3,2		NS
Puentes arteriales	17	16		NS
Endarterectomías	5	4		NS

\* Excluye los valvulares. p: Pacientes. AM: Azul de metileno. NS: No significativo.

Tabla 3  
Morbilidad posoperatoria

Característica	Población AM	Población placebo	Valor de p
Número (p)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	
Insuficiencia renal (p)	1 (6,6%)	4 (26,7%)	NS
Diálisis (p)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	NS
Insuficiencia respiratoria (p)	0 (0,0%)	4 (26,7%)	NS
Insuficiencia hepática (p)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	NS
ACV (p)	0 (0,0%)	1 (6,6%)	NS
Neumopatía (p)	0 (0,0%)	3 (20,0%)	NS
Arritmia supraventricular (p)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	NS
Arritmia ventricular (p)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	NS
Evolución mayor de 48 horas (p)	0 (0,0%)	8 (53,3%)	0,001
Sepsis (p)*	0 (0,0%)	6 (40,0%)	0,006

\* Hallazgo infectológico comprobado. AM: Azul de metileno. ACV: Accidente cerebrovascular. p: Pacientes. NS: No significativo.

droga activa), en los que recibieron placebo se apreció que en 8 de los 15 pacientes la vasoplejía mostró una evolución superior a las 48 horas (53,3%;  $p = 0,001$ ); en este grupo de 8 pacientes se produjeron las 6 muertes (0% [0 de 7] frente a 75% [6 de 8];  $p = 0,005$ ).

En la Tabla 3 se detalla la morbilidad posoperatoria.

## COMENTARIO

El síndrome vasopléjico, como un modo de expresión del síndrome de respuesta inflamatoria, constituye una reconocida complicación del posoperatorio de cirugía cardíaca (además de otras circunstancias), que se caracteriza por una desproporción continente-contenido, a expensas de un incremento pronunciado del primero, que se manifiesta como un cuadro de hipotensión severa y shock con respuesta inadecuada a la expansión.

La incidencia encontrada en este trabajo es del 12%, que se ubica por encima del 9,3% de nuestra primera serie, presentada en 1999. (9)

Previamente (1988), Argenziano y colaboradores, en una población de 145 pacientes, habían comunicado el hallazgo del 8% de vasoplejía posoperatoria, mientras que Taylor, en 1996, ubicaba su incidencia en el 10%. (10, 11)

En nuestro medio, Pensa y colaboradores, en una consideración sobre 30 cirugías, reconocieron un 9% de síndrome vasopléjico posoperatorio. (12)

El desarrollo del cuadro se asoció con peor pronóstico. Nuestra serie previa refirió mayor mortalidad (7/29 pacientes [24,1%]), en coincidencia con otros autores. Gomes y colaboradores, en su segunda serie, comunican 4 óbitos sobre 16 pacientes (mortalidad del 25%), mientras que Argenziano y colaboradores la ubican en el 27% y Pensa y colaboradores en el 18,5%, en todos los casos, por encima de la mortalidad de aquellos que no desarrollaron vasoplejía. (9, 10, 12, 13)

El tratamiento "convencional" del cuadro se basó sobre el sostén hemodinámico mediante el empleo

de drogas vasopresoras, como fenilefrina, noradrenalina o dopamina. (14, 15)

En los últimos años, la comprensión de la fisiopatología, basada en el reconocimiento de la liberación y la activación de mediadores de respuesta inflamatoria, y el papel clave del óxido nítrico (activando la enzima guanilato-ciclasa con producción de GMP cíclico y relajación del músculo liso vascular) llevaron al planteo teórico de intervenir, evitando o limitando esa respuesta inflamatoria, mediante la acción de drogas inhibitoras del óxido nítrico, para lo cual se propusieron como alternativas tera-

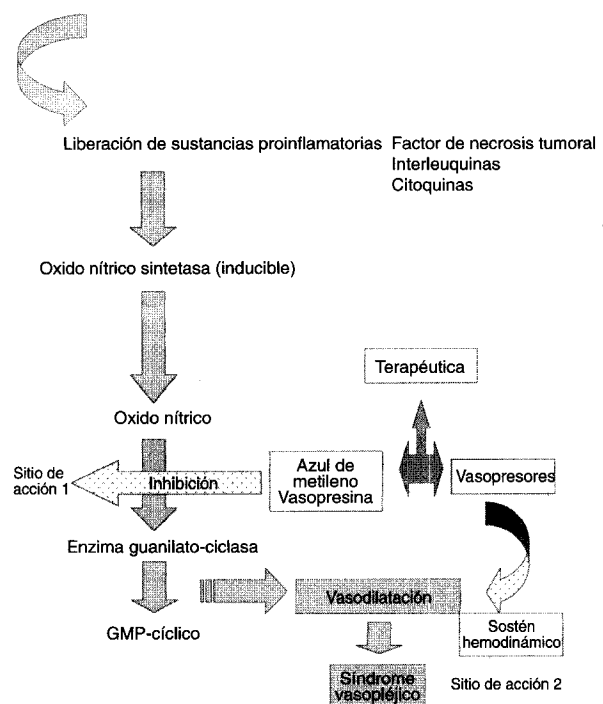


Fig. 1. Fisiopatología de la vasoplejía posoperatoria y posibilidades terapéuticas.

péuticas la vasopresina y el azul de metileno (Figura 1). (10, 16)

Al margen del argumento fisiopatológico, la evitación o la limitación del empleo de vasopresores en la instancia del posoperatorio temprano reduciría los posibles efectos adversos de estas drogas, como arritmias e isquemia, especialmente en pacientes coronarios. Argenziano y colaboradores documentaron además la posibilidad de resistencia al efecto vasopresor en una población de pacientes vasopléjicos. (16)

Otros autores y nuestro grupo utilizamos el AM en casos seleccionados. Yiu y colaboradores describieron un caso de SV posoperatorio refractario a la noradrenalina, que se revirtió rápidamente tras el empleo de 2 mg/kg de azul de metileno. Andrade y colaboradores refirieron la resolución del cuadro en 6 pacientes que cursaban el posoperatorio de cirugía cardíaca con el empleo de 1,5 mg/kg de la droga. Pagni y Austin comunicaron otro caso en un paciente en posoperatorio de reemplazo valvular aórtico, que se resolvió mediante el tratamiento con 2 mg/kg de AM. (2, 7, 8, 17)

En el ámbito local, nuestro grupo publica el primer caso tratado exitosamente con azul de metileno, en posoperatorio de cirugía cardíaca, en una dosis de 1,5 mg/kg, que nos llevó al inicio de su empleo como alternativa terapéutica y nos permitió suspender la utilización de drogas vasopresoras en la mayoría de los casos durante la infusión del azul de metileno. (6)

La aleatorización efectuada muestra la similitud entre ambas poblaciones en lo que respecta a sus características generales y quirúrgicas, observándose una reducción de la mortalidad mediante el empleo del azul de metileno endovenoso y se constituye en la primera comunicación que la refiere. La droga mostró una rápida y definitiva resolución del síndrome vasopléjico, con ausencia de efectos adversos, a excepción del cambio en la coloración de la orina, permitiendo el rápido destete de las drogas vasopresoras utilizadas hasta entonces.

La observación de una duración menor del fenómeno vasopléjico en los tratados con AM plantea la inhibición o la limitación de la respuesta inflamatoria mediante el bloqueo del óxido nítrico, con el resultado de una respuesta de menor intensidad o al menos de menor extensión temporal, dato que se consideró pronóstico en los cuadros de respuesta inflamatoria y vasoplejía posoperatoria (o de diferente etiología). Gomes y colaboradores consideran la prolongación del síndrome vasopléjico, más allá de las 36-48 horas, como un marcador de peor evolución, con incremento del desarrollo de falla multiorgánica y muerte, planteo que es similar al de Gando y colaboradores, quienes establecen puntos de corte específicos, según el cuadro se extienda o

no más allá de las 48 horas, con un hallazgo igualmente superior de disfunción multiorgánica y muerte. Nuestra observación de peor evolución, mayor incidencia de sepsis e incremento de la mortalidad en aquellos pacientes con persistencia del cuadro coincide con dichos conceptos, y el "bloqueo del óxido nítrico" puede evitar esa prolongación en el tiempo por una acción sobre la "cascada inflamatoria" en un lugar diferente (anterior —sitio de acción 1— Figura 1), respecto del sitio de acción de las drogas vasopresoras —sitio de acción 2— (las que sólo "sostienen" la hemodinamia), por lo que esa reducción en la extensión del cuadro puede ser parcialmente responsable de la menor mortalidad observada. La continuación de esta línea de estudio permitirá establecer en el futuro el exacto valor de esta alternativa terapéutica. (13-18)

## CONCLUSIONES

1. El 12% de los pacientes intervenidos presentó vasoplejía posoperatoria.
2. Su pronóstico resultó peor, con incremento de la mortalidad.
3. El empleo del azul de metileno permitió reducir la mortalidad.
4. La inclusión de un número mayor de casos determinará el valor exacto de esta observación.

## SUMMARY

### VASOPLEGIC SYNDROME AFTER CARDIAC SURGERY. MORTALITY REDUCTION DUE TO METHYLENE BLUE

#### Objectives

1) To analyze the incidence of post-operative vasoplegic syndrome. 2) To consider its prognosis. 3) To assess the effect of methylene blue over mortality.

#### Material and methods

All cardiac surgeries performed in the participating centers were included. Vasoplegic syndrome was defined in the presence of five criteria: 1) hypotension (MAP less than 50 mm Hg), 2) low filling pressures, 3) high or normal cardiac index (over 3 liters), 4) low peripheral resistance (less than 800 dynes), 5) vasopressor requirement. Those with vasoplegic syndrome were randomized to receive 1.5 mg/kg of methylene blue or placebo. A p values less than 0.05 was considered significant.

#### Results

249 surgeries were consecutively included. Thirty of them fulfilled the vasoplegia criteria (12%), resulting in higher mortality (20% [6 of 30 patients] against 4.1% [9 of 219 patients];  $p = 0.004$ ). Those treated with methylene blue showed morbidity

and mortality reduction (0% [0/15 patients] against 40% [6/15 patients] in the control group;  $p = 0.008$ ). The length of the vasoplegic syndrome was shorter in those treated with methylene blue, lasting six hours in all cases. Patients in the control group showed a slower evolution, 8 (53.3%) with vasoplegia lasting more than 48 hours, and 6 deaths (0% [0/7 patients] against 75% [6/8 patients];  $p = 0.05$ ) for methylene blue and control patients, respectively.

#### Conclusions

1) 12% of the operated patients showed vasoplegic post-operative syndrome. 2) Their prognosis was worse, with increased mortality. 3) The use of methylene blue reduced the high mortality rate in this population.

**Key words** Methylene blue - Vasoplegic syndrome - Cardiac surgery - Post-operative mortality - Inflammatory response

#### BIBLIOGRAFIA

1. Evora PR, Ribeiro PJ, de Andrade JC. Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1212-1213.
2. de Andrade JC, Batista Filho ML, Evora PR y col. Methylene blue administration in the treatment of the vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *Rev Bras Circ Cardiovasc* 1996; 11: 107-114.
3. Myles PS, Leong CK, Currey J. Endogenous nitric oxide and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 571-574.
4. Gomes WJ, Carvalho AC, Honorio Palma J y col. Vasoplegic syndrome: A new dilemma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 942-943.
5. Evora PR, Roselino CH, Schiaveto PM. Methylene blue in anaphylactic shock. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 240.
6. Levin R, Degrange M, Bilbao J y col. Síndrome vasopléjico posoperatorio; reversión con azul de metileno. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 593-595.
7. Yiu P, Robin J, Pattison CW. Reversal of refractory hypotension with single-dose methylene blue after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 195-196.
8. Evora PRB. Should methylene blue be the drug of choice to treat vasoplegias caused by cardiopulmonary bypass and anaphylactic shock? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 632-634.
9. Bilbao J, Levin RL, Degrange MA y col. Síndrome vasopléjico en recuperación 2. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67 (Suppl III): 48 (abstract 218).
10. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF y col. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: Identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 973-980.
11. Taylor KM. SIRS - The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1607-1608.
12. Pensa C, Russo M, Campoy G y col. Vasoplejía periférica en posoperatorio de cirugía cardiovascular bajo circulación extracorpórea. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Suppl III): 144 (abstract 207).
13. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH y col. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998; 39: 619-623.
14. Christakis GT, Fremez SE, Koch JP y col. Determinants of low systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1040-1049.
15. Cremer J, Martin M, Redl H y col. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-1720.
16. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC y col. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997; 96 (Suppl II): II 286-290.
17. Pagni S, Austin EH. Use of intravenous methylene blue for the treatment of refractory hypotension after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1297-1298.
18. Gando S, Kameue T, Nanzaki S y col. Participation of tissue factor and thrombin in post-traumatic systemic inflammatory syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 1820-1826.