



Relación del tiempo de protrombina como prueba de tamizaje de deficiencia adquirida del factor V de la coagulación y pronostica de muerte, en enfermedades con síntesis o consumo alterado de factores de coagulación

Octavio Martínez Betancur, Profesor Asistente, Unidad de Hematología. Inés López de Goenaga, Profesora Asistente, Unidad de Hematología. Hospital San Juan de Dios. Universidad Nacional de Colombia

Objetivos. Son dos: en principio, determinar la sensibilidad de la relación del tiempo de protrombina en el tamizaje de disminución plasmática del factor V de la coagulación, en condiciones clínicas que involucren la disminución de la síntesis hepática de factores de coagulación y su consumo intravascular por activación inflamatoria de la coagulación y, secundariamente, establecer la validez de los niveles plasmáticos del factor V de la coagulación y de la relación del tiempo de protrombina como factores predictores de muerte, tempranas **Métodos.** Se diseñó un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva, seleccionando pacientes hospitalizados en la Unidad de Medicina Crítica del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá que tuvieran registros simultáneos de tiempo de protrombina y cuantificación de actividad plasmática del factor V de la coagulación durante las primeras 72 horas del diagnóstico de enfermedades cuya patogénesis involucrara la disminución de la síntesis hepática de factores de coagulación o su consumo intravascular por activación inflamatoria de la coagulación. Se empleó estadística descriptiva, de correlación univariada y multivariable y se realizaron pruebas para determinar el rendimiento de pruebas de tamizaje. **Resultados.** Se estudiaron un total de 28 pacientes. El factor V de la coagulación no fué factor predictor de muerte. La relación del tiempo de protrombina se correlacionó con la evolución final hacia la muerte, siendo el riesgo de morir 3.38 veces mayor para pacientes con relación del tiempo de protrombina superior a 1.41 que para pacientes con valor igual a 1.0, independientemente de la enfermedad de base. Como prueba de tamizaje, la relación del tiempo de protrombina mostró correlación lineal negativa con los valores de actividad de factor V plasmático entre un mínimo y un máximo de actividad de 0.15 a 1.0, respectivamente. **Conclusiones.** La determinación temprana de los niveles de actividad plasmática del factor V de la coagulación no es predictora de muerte en enfermedades en las cuales el déficit del factor se sucede por alteración de su síntesis hepática o por consumo intravascular. Por su parte, la RTP es un indicador pronóstico de evolución final, independientemente de la enfermedad de base.

SUMMARY

Early determination of plasmic level of coagulation Factor V, is not predictive of mortality in clinical situations that disturb its hepatic synthesis or in diseases in which coagulation is activated through inflammatory pathway with intravascular consumption of coagulation proteins. Otherwise, prothrombin time ratio (PTR) is an indicator of outcome, independently of the primary illness. A patient with a PTR higher than 1.41 has 3.3 options of death more than a patient with a PTR or 1.0. The PTR is equally usefull as screening test for detection of low plasma levels of coagulation factor V. The best cutoff point of PTR for detection of factor V plasma level below 0.40 is 1.2, with 100% sensitivity and 45% specificity.

INTRODUCCION

La síntesis hepática del factor V de la coagulación contribuye al nivel plasmático del factor en un 75%, mientras que su síntesis por megacariocitos determina el 25% restante de su masa corporal total, como componente de los gránulos alfa plaquetarios, siendo secretado tras estimulación plaquetaria con agonistas específicos (1, 2).

El factor V de la coagulación circula en plasma como un precursor inactivo;

tras su activación por la trombina, el factor Va sirve como cofactor no enzimático para el factor Xa en el complejo protrombinasa (1, 3).

Debido a la correlación entre la capacidad funcional hepática y los niveles de factor V plasmático, su concentración, determinada en forma seriada, es criterio de reserva funcional hepática y de trasplante hepático en pacientes con falla hepática fulminante (4-6) y ha mostrado tener valor pronóstico en estudios de pacientes con

enfermedades críticas, tales como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (7) y sepsis (8). El punto común de estas entidades, es la disfunción endotelial mediada por citoquinas inflamatorias tales como interleuquina-1 beta, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina-6, las cuales generan un fenotipo endotelial proinflamatorio y procoagulante (9-19), con el desarrollo subsiguiente de coagulación intravascular diseminada (20-22) que explica el consumo intravascular del factor V de la

coagulación y la disminución de su concentración plasmática.

La activación del factor V ocurre como un punto pivote en la cascada de coagulación, activada por cualquiera de las dos vías clásicamente definidas, siendo el tiempo de protrombina una prueba sensible a la disminución en sus niveles plasmáticos (23). Puesto que la tasa catabólica del factor V se desconoce y dado que su vida media, 12 a 36 horas, es más larga en comparación con el factor VII de la coagulación cuya vida media es de cinco horas, se propone que el tiempo de protrombina, igualmente sensible a las deficiencias del factor VII, puede ser un indicador más temprano del compromiso sistémico proinflamatorio y procoagulante en el paciente crítico (23-25).

El objetivo del estudio es doble; en principio, determinar la sensibilidad de la relación del tiempo de protrombina (RTP) en el tamizaje de la disminución plasmática del factor V de la coagulación (actividad < 0.4), como resultado de condiciones clínicas que involucren la disminución de la síntesis hepática de factores de coagulación o su consumo intravascular por activación inflamatoria de la coagulación y, secundariamente, establecer la validez de los niveles plasmáticos del factor V de la coagulación y de la relación del tiempo de protrombina como factores predictores de muerte, tempranamente en el curso de tales condiciones clínicas.

MATERIALES Y METODOS

Se diseñó un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva. De la revisión de los registros de laboratorio de la Unidad de Hematología del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá,

se seleccionaron las historias clínicas de los pacientes con determinaciones pareadas de tiempo de protrombina y cuantificación de actividad del factor V de la coagulación.

De estas historias, fueron escogidas un total de 28 de ellas, empleando doble criterio de conveniencia: 1) Pacientes hospitalizados en la Unidad de Medicina Crítica con entidades nosológicas cuya patogénesis involucrara la disminución de la síntesis hepática de factores de coagulación o su consumo intravascular por activación inflamatoria de la coagulación; se aceptaron los diagnósticos del grupo tratante, incluyéndose pacientes con sepsis, síndrome HELLP, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, falla hepática, coagulación intravascular diseminada, choque hipovolémico secundario a trauma y pacientes con complicaciones hemorrágicas derivadas de anticoagulación con warfarina. Se optó por hacer de los diagnósticos, categorías independientes, excluyentes, dado que la ocurrencia de una condición en un individuo no afecta la posibilidad de tener una de las otras entidades y, 2) que a la vez contaran con determinaciones pareadas de tiempo de protrombina y actividad plasmática de factor V de la coagulación en las primeras 72 horas de hecho el diagnóstico. Se determinó como evento evolutivo final la sobrevivencia o muerte del paciente.

Las hipótesis nulas a probar fueron; 1, no existe correlación entre la cuantificación temprana de los niveles plasmáticos de factor V de la coagulación y la relación del tiempo de protrombina (RTP = tiempo de protrombina del plasma del paciente en segundos dividido por el tiempo de protrombina en segundos de un plasma control normal) en

enfermedades cuya patogénesis involucra la disminución de la síntesis o el consumo intravascular del factor V de la coagulación; 2, el nivel de actividad plasmática del factor V de la coagulación y la RTP medidos tempranamente en el curso de una enfermedad potencialmente fatal cuya patogénesis involucra la activación inflamatoria de la coagulación o la disminución de la síntesis hepática de factor V, no son predictores de muerte. Mediciones tempranas son las realizadas al paciente durante las primeras 72 horas de hecho el diagnóstico de una enfermedad considerada criterio de ingreso al estudio.

La actividad funcional del factor V de la coagulación, fué calculada a partir de la curva dosis-respuesta obtenida de la correlación logarítmica del tiempo de coagulación (s) en función de la actividad del factor. Se diagramó la curva estándar en un papel graficado de doble ciclo logarítmico, con los tiempos de coagulación con reactivo de tromboplastina conteniendo calcio (comercial), de diluciones de plasma citratado normal, 1:10, 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, previa mezcla de cada dilución con cantidad fija de plasma humano hecho deficiente en factor V mediante su remoción por inmuoadsorción, de procedencia comercial (asegura una concentración de factor V menor al 1%, conservando otros factores en rango normal); la correspondencia de las diluciones equivale a actividades del factor V del 100%, 50%, 12.5%, 6.25% y 3.12%, respectivamente. La lectura de la actividad del factor V de cada paciente se hizo sobre el gráfico, encontrándose el punto donde el tiempo obtenido de la dilución 1:10 del plasma citratado del paciente interceptó la curva estándar.

La RTP se obtuvo dividiendo los tiempos de coagulación (s) con

reactivo comercial de tromboplastina extraída de cerebro de conejo más calcio, de los plasmas citratados del paciente y del control normal.

Análisis estadístico

1. Estadística descriptiva. Para la descripción de variables numéricas de razón y de intervalo, se emplearon promedios y desviaciones estándar (D.E.). La distribución de frecuencias de variables nominales se realizó mediante porcentajes.

2. Análisis univariado. Para la comparación del RTP entre los grupos de sobrevivientes y muertos, se empleó la prueba t de Student para datos no pareados, al igual que para la comparación de la actividad del factor V entre ambos grupos.

Para el análisis de correlación entre variables independiente continua (edad, RTP, factor V) y dependiente dicotómica (sobreviviente/muerto), se empleó el chi cuadrado de tendencia lineal. Se determinaron riesgos relativos (RR) de evolución final «muerto» para diferentes niveles de variable independiente, escogidos con base en el límite superior del primer, segundo (mediana) y tercer cuartil. El cálculo del riesgo relativo se efectuó mediante tablas 2 X 2 para estudio de cohorte de incidencia acumulada. Se consideró una asociación positiva entre variables aquella con RR mayor de uno. Como prueba estadística se empleó el chi cuadrado con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher, según lo ameritara cada caso.

Para el análisis de correlación entre variables independiente nominal (diagnóstico de enfermedad) y dependiente nominal (sobreviviente/muerto), se empleó la prueba de chi cuadrado.

El análisis de correlación entre la RTP y la actividad del factor V, se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Para todos los análisis, valores p de dos colas menores de 0.05 se consideraron de significación estadística.

3. Análisis multivariable. Para una única variable dependiente dicotómica (sobreviviente/muerto) se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple, aquellas variables independientes que por análisis univariado tuvieron valores $p < 0.25$. Se calculó el riesgo relativo (RR) multivariable con intervalos de confianza del 95% (I.C. 95%), considerándose una asociación positiva entre variables aquella con RR mayor de uno.

4. Para la determinación del rendimiento de la RTP como prueba de tamizaje de consumo y/o alteración en la síntesis del factor V de la coagulación (menos de 0.40 de actividad plasmática), se construyó una curva de características operativas del receptor (COR) comparando la tasa de verdaderos positivos contra la de falsos positivos a diferentes puntos de corte.

Para una muestra de 28 casos, estimando que el valor esperado de sensibilidad de la cuantificación temprana de actividad plasmática del factor V de la coagulación en el diagnóstico de su consumo intravascular y/o síntesis hepática alterada es de 0.85 y asumiendo como clínicamente importante una sensibilidad de la RTP mayor o igual a 0.50 (mínima diferencia entre pruebas, estándar (factor V) y a comparar (RTP), de 0.30), la potencia del estudio es de 80% para un error alfa de dos colas de 0.05 (26).

Los análisis fueron hechos mediante programas de computador Epi Info versión 6 (27) y True Epistat (28).

RESULTADOS

Se analizaron un total de 28 pacientes, de los que fallecieron el 53.6% (15 casos). Los diagnósticos de ingreso al estudio fueron sepsis en 39.3% de casos (11/28 casos), dos casos secundarios a pancreatitis séptica, dos a miometritis postparto, tres como consecuencia de infecciones de tejidos blandos incluyendo un caso de gangrena de Fournier, y casos únicos de neumonía, colangitis supurativa, sepsis de partida urinaria y peritonitis por apendicitis purulenta; el 14.3% de casos (4/28) correspondió al síndrome HELLP; tres casos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a pancreatitis necrotizante (10.7%); tres casos de falla hepática (10.7%) secundaria a hepatitis tóxica, viral e intoxicación por paraquat; dos casos de coagulación intravascular diseminada (7.1%) asociados a leucemia promielocítica aguda en un caso y a anemia inmuno hemolítica en el otro; tres casos (10.7%) de choque hipovolémico y dos casos con hemorragia severa asociada a warfarina.

La edad promedio fue 36 años y desviación estándar de 17 años. Los promedios de actividad del factor V en plasma y de la RTP fueron de 0.64 (D.E. 0.25) y 1.37 (D.E. 0.31) respectivamente.

No hubo diferencia entre sobrevivientes y muertos respecto a los niveles de factor V ($t = 1.86$, $p = 0.07$), pero si hubo significación estadística en la comparación de medias de la RTP entre ambos grupos ($t = 3.36$, $p = 0.002$).

El chi cuadrado lineal entre edad y muerte no fué significativo estadísticamente ($X^2 = 0.112$, $p = 0.74$), como tampoco lo fué entre niveles plasmáticos de factor V y muerte ($X^2 = 3.35$, $p = 0.06$); para la RTP y muerte, se obtuvo un chi-cuadrado de tendencia lineal de 7.34 ($p = 0.006$). El único RR de muerte con significación clínica y estadística, se obtuvo para valores de RTP mayores a 1.41 (RR 3.38, I.C 95% 1.54 a 7.42; Fisher exacto de dos colas, 0.003). Tabla 1.

Tabla 1. Correlación entre relación del tiempo de protrombina y evolución final hacia la muerte.

Relación del tiempo de Protrombina	Riesgo relativo	I.C. 95%	Prueba Estadística	Valor p
1.00 - 1.16	0.38	0.11 - 1.33	Fisher exacto	0.09
1.17 - 1.36	0.90	0.34 - 2.36	Fischer exacto	1.00
1.37 - 1.41	1.09	0.37 - 3.19	Fischer exacto	1.00
1.42 - 2.17	3.38	1.54 - 7.42	Fischer exacto	0.003

* X^2 de tendencia lineal 7.34, $p = 0.006$

+ Todas las pruebas Fisher exacto son de dos colas

La Tabla 2 muestra el análisis de correlación entre los diferentes diagnósticos y muerte, observándose significación estadística entre los diagnósticos de sepsis y síndrome HELLP con la evolución final.

Tabla 2. Correlación entre los diferentes diagnósticos y la evolución final muerte.

Diagnóstico	Prueba Estadística	Valor p
* Sepsis	X^2 Yates 4.09	0.04
* Sind. Hellp	Fisher exacto	0.03
* Cid	Fisher exacto	1.00
* Choque	Fisher exacto	1.00
* Falla hepática	Fisher exacto	1.00
* Inflamación sistémica	Fisher exacto	0.58

* Todas las pruebas exactas de Fisher son de dos colas

La correlación lineal entre los niveles plasmáticos del factor V de la coagulación y la RTP fué significativa estadísticamente ($r = -0.63$. Intervalo de confianza del 95% $-0.81 < R < -0.33$. $p = 0.0003$). Las variables independientes que tuvieron significación para ser

incluidas en el análisis de regresión logística múltiple fueron RTP ($p = 0.004$), sepsis ($p = 0.04$) y síndrome HELLP ($p = 0.03$); las demás variables, incluido el nivel plasmático de factor V, no alcanzaron valor de inclusión. El análisis de regresión logística múltiple con variable dependiente muerte, mostró que las tres variables incluidas mantuvieron su significación estadística, pero únicamente la RTP mostró un riesgo relativo multivariado de significación clínica. Tabla 3.

Tabla 3. Análisis de regresión logística múltiple con variable dependiente muerte.

Variable	Coefficiente Beta	Riesgo relativo Multivariable	Intervalo de Confianza 95%
* RTP	6.26	521	$1.22 - 222 \times 10^3$
* Sepsis	2.31	10	0.61 - 168
* Sind. Hellp	- 9.77	0	

La curva COR (Figura 1), construída para la determinación del rendimiento de la RTP como prueba de tamizaje de consumo y/o alteración en la síntesis del factor V de la coagulación (menos de 0.40 de actividad plasmática), establece como mejor punto de corte el valor de RTP de 1.2. Tabla 4.

DISCUSION

El estudio señala que el nivel plasmático del factor V de la coagulación sanguínea, carece de valor predictor de muerte cuando se mide tempranamente en el curso de enfermedades cuya patogénesis involucra la disminución de la síntesis hepática de factores de

coagulación o bien, consumo intravascular por activación inflamatoria de la coagulación.

El estudio de Pixley y col (7), no muestra diferencia de valores de factor V a la admisión entre sobrevivientes y no sobrevivientes de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, demuestra la significación de valores bajos o persistentemente bajos en determinaciones seriadas de factor V, como indicadores de pobre pronóstico. Propone que se tome al factor V como un indicador pronóstico de utilidad, siempre que se cuantifique en forma seriada.

Niveles de factor V menores al 20% en pacientes con falla hepática fulminante indican pobre pronóstico, hasta el punto que algunos centros de tratamiento usan este nivel como un

criterio de trasplante hepático (29). En el presente estudio el análisis bivariado no mostró correlación significativa para niveles de factor V y muerte.

La RTP puede emplearse como prueba de tamizaje de déficit de factor V plasmático o como prueba de valor pronóstico en pacientes con enfermedades caracterizadas por activación inflamatoria de la coagulación y/o alteración de la síntesis hepática de factores de coagulación.

Como prueba de tamizaje, la RTP mostró correlación lineal negativa con los valores de actividad de factor V plasmático entre un mínimo y un

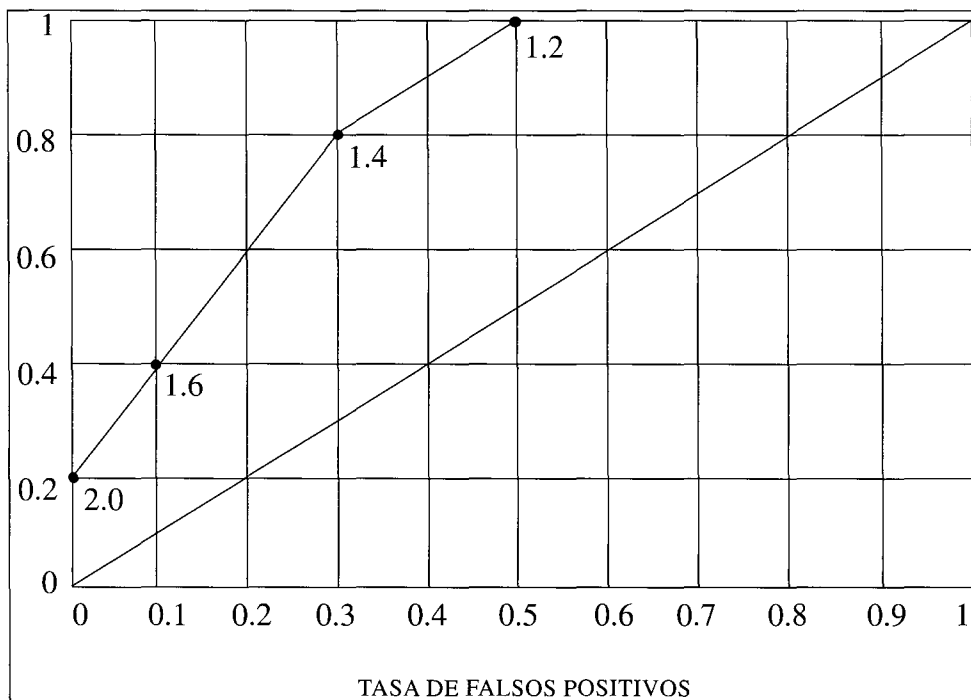


Figura 1. Curva COR que determina el mejor punto de corte para la RTP en el tamizaje de la actividad del factor V de la coagulación < 40%. Los números al lado de los puntos sobre la curva son los puntos de corte de la RTP para la correspondiente sensibilidad y tasa de falsos positivos.

Tabla 4. Rendimiento de la RTP como prueba de tamizaje en el diagnóstico de deficiencia de factor V.

Puntos de corte de la RTP	Sensibilidad	Especificidad	Tasa de falsos positivos
1.2	1.00	0.48	0.52
1.4	0.80	0.70	0.30
1.6	0.40	0.91	0.07
2.0	0.20	1.00	0.00

máximo de actividad de 0.15 a 1.0 respectivamente. El mejor punto de corte para la RTP como prueba de tamizaje en la detección temprana de déficit de factor V de la coagulación (actividad menor a 0.40), fué de 1.2, con sensibilidad de 100% y especificidad de 48%.

En el presente estudio un paciente con RTP mayor de 1.41, tiene 3.3 veces mayor riesgo de morir que un paciente con RTP de 1.0, sin depender el pronóstico último de la enfermedad de base, ya que en el ajuste multivariable el diagnóstico de enfermedad no mostró significación clínica.

En la sepsis, la activación del sistema de contacto de la coagulación es

responsable de la hipotensión como consecuencia de la liberación de bradiquinina, pero no parece ser la responsable de la disminución de los niveles de factor V, fibrinógeno y plaquetas (8); el activador más importante de la coagulación intravascular diseminada en la sepsis, es el factor tisular expresado a nivel de los endotelios vasculares como consecuencia de la acción de factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 1-beta (30). La mortalidad temprana en la sepsis depende de las medidas iniciales de resucitación y de la instauración de un estado hiperdinámico para optimizar el aporte de oxígeno celular, más que del desarrollo de una coagulación intravascular diseminada

(31, 32). El consumo de factores de coagulación en la sepsis marca el desarrollo de disfunción hematológica, en el contexto de la disfunción orgánica múltiple; la mortalidad en estados avanzados de sepsis está determinada por la sumatoria de órganos disfuncionales y por el tiempo de persistencia de las disfunciones (33 - 35), todo lo cual explica la falta de valor predictor del factor V y del diagnóstico de sepsis en nuestro estudio. Iguaes consideraciones pronósticas se derivan para el choque hipovolémico (36).

Las paciente con preeclampsia severa, siendo el síndrome HELLP una de sus formas (37), cursan con un estado protrombótico con acortamiento de los tiempos de coagulación

(38) y se postula que un TP prolongado estaría en contra del síndrome HELLP y más en favor del hígado graso agudo del embarazo (39). El hígado graso agudo del embarazo es también parte del espectro de la preeclampsia. La histología de la biopsia hepática no puede diferenciar entre pacientes con preeclampsia, síndrome HELLP e hígado graso agudo del embarazo (40). Con el uso de pruebas de coagulación más específicas para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, tales como la determinación plasmática de fibrinopéptido A, niveles plasmáticos del complejo trombina-antitrombina III y dimero D, se ha podido determinar que el síndrome HELLP es un verdadero estado de coagulación intravascular diseminada con órgano blanco el hígado (41, 42), lo que explicaría la prolongación del TP, por consumo de factores de la coagulación (factores V y VII entre otros) en el proceso de formación de fibrina intravascular, así como por alteraciones hepáticas

derivadas de la oclusión trombótica sinusoidal que pueden ser tan severas como la necrosis hemorrágica

parenquimatosa y periportal. La presencia de una RTP mayor o igual a 1.2 en pacientes con síndrome

HELLP estaría en favor de un estado de enfermedad avanzado con compromiso hepático severo.

REFERENCIAS

1. **Roberts HR, Lozier JN.** Other Clotting Factor Deficiencies. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Harvey JC. Hematology. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone Inc. 1991; 1332 - 1342.
2. **Furie B, Furie BC.** The Molecular Basis of Blood Coagulation. In: HOFFMAN R, BENZ EJ, SHATILL SJ, FURIE B, HARVEY JC. Hematology. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone Inc. 1991; 1213 - 1231.
3. **Lammle B, Griffin JH.** Formation of the Fibrin Clot: The Balance of Procoagulant and Inhibitory Factors. *Clinics in Haematology* 1985; 14: 281 - 342.
4. **O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R.** Early indicators of Prognosis in Fulminant Hepatic Failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439 - 445.
5. **Jones EA, Schafer DF.** Fulminant Hepatic Failure. In: SAKIM B, BOYER TD. *Hepatology. A Textbook of Liver Disease.* W.B. Saunders Company 1990; 460 - 492.
6. **Bernau J, Benhamou JP.** Fulminant and Subfulminant Liver Failure. In: McINTYRE N, BENHAMOU JP, BIRCHER J, RIZZETO M, RODES J. Oxford University Press 1991; 923 - 942.
7. **Pixley RA, Zellis S, Bankes P, et al.** Prognostic Value of Assessing Contact System Activation and Factor V in Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23: 41-51.
8. **Pixley RA, De La Cadena R, PAGE JD et al.** The Contact System Contributes to Hypotension but not Disseminated Intravascular Coagulation in Lethal Bacteremia. In Vivo Use of Monoclonal Anti-Factor XII Antibody to Block Contact Activation in Baboons. *J Clin Invest* 1993; 91: 61 - 68.
9. **Gerlach H, Esposito C, Stern DM.** Modulation of Endothelial Hemostatic Properties: An Active Role in the Host Response. *Annu Rev Med* 1990; 41: 15 - 24.
10. **Lowry ST.** Cytokine Mediators of Immunity and Inflammation. *Arch Surg* 1993; 128: 1235 - 1241.
11. **Roumen RM, Heindriks TH, van der Ven-Jongerkrijg J, et al.** Cytokine Patterns in Patients After Major Vascular Surgery, Hemorrhagic Shock, and Severe Blunt Trauma. *Annals Surg* 1993; 218: 769 - 776.
12. **Ertel W, Kremer JP, Kenney J, et al.** Downregulation of Proinflammatory Cytokine Release in Whole Blood From Septic Patients. *Blood* 1995; 85: 1341 - 1347.
13. **Paleolog EM, Delasalle SAJ, Buurman WA, Feldman M.** Functional Activities of Receptors for Tumor Necrosis Factor-Alpha on Human Endothelial Cells. *Blood* 1994; 84: 2578 - 2590.
14. **Ogawa S, Shreeniwass R, Brett J, et al.** The Effect of Hypoxia on Capillary Endothelial Cell Function: Modulation of Barrier and Coagulant Function. *Br J Haematology* 1990; 75: 517 - 524.
15. **MacMillan MA, Huribal M, Sumpio B.** Common Pathway of Endothelial-Leucocyte-Interaction in Shock, Ischemic, and Reperfusion. *Am J Surg* 1993; 166:557-562.
16. **Cowley HC, Heney D, Gearing AJH, Hemingway I, Webster NR.** Increased Circulating Adhesion Molecule Concentrations in Patients With the Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Crit Care Med* 1994; 22: 651 - 657.
17. **Cobb JP, Cunliffe RE, Danner RL.** Nitric Oxide as a Target for Therapy in Septic Shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1261 - 1263.
18. **Kanwar S, Kubes P.** Nitric Oxide is an Antiadhesive Molecule for Leukocytes. *New Horizons* 1995; 3: 93 - 104.
19. **Albina JE, Reichner JS.** Nitric Oxide in Inflammation and Immunity. *New Horizons* 1995; 3: 46 - 64.
20. **Bick RL.** Disseminated Intravascular Coagulation. *Hematol/ Oncol Clinics North Am.* 1992; 6: 1259 - 1285.
21. **Bick RL.** Disseminated Intravascular Coagulation. Objective Criteria for Diagnosis and Management. *Med Clinics North Am* 1994; 78: 511 - 543.
22. **Bick RL.** Disseminated Intravascular Coagulation: Objective Criteria for Clinical and Laboratory Diagnosis and Assessment of Therapeutic Response. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1995; 1: 3 - 23.
23. **Hassouna HI.** Laboratory Evaluation of Hemostatic Disorders. *Hematol/Oncol Clinics of North Am.* 1993; 7: 1161 - 1243.
24. **Simmons A.** Test Useful in the Evaluation of Blood Coagulation. In: SIMMONS A. Hematology. A Combined Theoretical & Technical Approach. W.B. Saunders Co. 1989: 289 - 292.
25. **Miale JB.** Tiempo de Protrombina en Una Fase. En: MIALE JB. Hematología. Medicina de Laboratorio. Ed. Reverté, S.A. 1985: 1037 - 1040.
26. **Arkin CF, Wachtel MS.** How Many Patients Are Necessary to Assess Test Performance?. *JAMA* 1990;263: 275 - 278.
27. **Epi Info Versión 6.** The Division of Surveillance and Epidemiology - CDC. Atlanta, Georgia 1994.
28. **Gustafson TL.** True Epistat. Third Edition. Epistat Services 1989.
29. **Shana CB, Gollan JL.** Fulminant Hepatic Failure. In: TAYLOR MB, GOLLAN JL, PEPPERCORN MA, STEER ML, WOLFE MM. *Gastrointestinal Emergencies.* Williams & Wilkins. 1992; 226-247.
30. **Taylor FB, Chang A, Ruf W, et al.** Lethal E. coli Shock is Prevented by Blocking Tissue Factor With Monoclonal Antibody. *Circ Shock* 1991; 33: 127 - 134.
31. **Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Bishop MH, Abraham E.** Sequence of Physiologic Patterns in Surgical Septic Shock. *Crit Care Med* 1993;21:1876-1889.
32. **Yu M, Levy MM, Smith P, et al.** Effect of Maximizing Oxygen Delivery on Morbidity and Mortality Rates in Critically Ill Patients: A Prospective, randomized, Controlled Study. *Crit Care Med* 1993; 21: 830 - 838.
33. **Deitch EA.** Multiple Organ Failure. *Adv Surg* 1993; 26: 333-356.
34. **Herbert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, Russell JA.** A Simple Multiple System Organ Failure Scoring System Predicts Mortality of Patients Who Have Sepsis Syndrome. *Chest* 1993; 104: 230-235.
35. **Lorente JA, García-Frade LJ, Landin L, et al.** Time Course of Hemostatic Abnormalities in Sepsis and its Relation to Outcome. *Chest* 1993; 103: 1536-1542.
36. **Shoemaker WC.** A New Approach to Physiology, Monitoring, and Therapy of Shock States. *Word J Surg* 1987;11:133-46.
37. **Martin JN, Blake PG, Perry KG, et al.** The Natural History of HELLP Syndrome: Patterns of Disease Progression and Regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500 - 1513.
38. **Perry KG, Martin JN.** Abnormal Hemostasis and Coagulopathy in Preeclampsia and Eclampsia. *Clin Obstet-Gynecol* 1992; 35: 338 - 350.
39. **Barton JR, Sibai BM.** Care of the Pregnancy Complicated by HELLP-Syndrome. *Gastroenterology Clinics North America.* 1992; 21: 937 - 950.
40. **Mabie WC.** Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Gastroenterology Clinics North America* 1992; 21: 951 - 960.
41. **Boer K de, Ten Cate JW, Sturck A, Borm JJJ, Treffers PE.** Enhanced Thrombin Generation in normal and Hypertensive Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:95-100.
42. **Martin JN, Stedman CM.** Imitators of Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Obstet-Gynecol Clinics North Am* 1991; 18: 181-198.