

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Coagulación intravascular diseminada en el paciente con sepsis

Disseminated intravascular coagulation in the patient with sepsis



¹**Dra. Alejandra Maya Cancino**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-2997-6253>

²**Dra. Astrid Carolina Cartín Ramírez**

Autism Awareness Costa Rica, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5963-8605>

³**Dra. María del Sol Osejo Rodríguez**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-6430-6258>

RECIBIDO

15/02/2020

CORREGIDO

06/03/2020

ACEPTADO

17/04/2020

RESUMEN

La sepsis es un proceso infeccioso altamente inflamatorio que se asocia con una incidencia significativa de mortalidad y complicaciones múltiples. Una de estas complicaciones es la coagulación intravascular diseminada que se desarrolla en casi la mitad de los pacientes con sepsis. Esto tiene como una de sus consecuencias finales la falla de múltiples órganos, por lo que no es sorprendente que la tasa de mortalidad de un paciente con sepsis y coagulación intravascular diseminada sea relativamente alta. La patogenia de la coagulación intravascular diseminada puede atribuirse a un trastorno de la coagulación iniciado por el factor tisular, con la propagación de micro coágulos y el consumo acelerado de factores de coagulación. Luego resulta en insuficiencia orgánica múltiple, diferentes trastornos hemorrágicos y, en el peor de los casos, muerte. El tratamiento actual de la coagulación intravascular diseminada tiene como objetivo tratar la enfermedad subyacente, en este caso el patógeno, además del tratamiento de soporte anticoagulante para mejorar los resultados clínicos.

PALABRAS CLAVE: coagulación intravascular diseminada; sepsis; fallo multiorgánico; anticoagulante.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cod. [MED16129](#). alemaya94@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cod. [MED16085](#). dracartin@gmail.com

³ Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cod. [MED16143](#). sol_osejo@hotmail.com



ABSTRACT

Sepsis is a highly inflammatory infectious process associated with high mortality and multiple complications. One of these complications is disseminated intravascular coagulation and can be seen in almost half of patients with sepsis. Multiorgan dysfunction syndrome is a final consequence of disseminated intravascular coagulation, therefore it's not rare to find a relatively high mortality in patients with both sepsis and disseminated intravascular coagulation. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation is attributed to a coagulation dysfunction initiated by tissue factor, with dissemination of microthrombus and acceleration of coagulation factors consumption. The final result is the dysfunction of multiple organs, different hemorrhagic disturbances, and in the worst-case scenario, death. The aim of the actual management of disseminated intravascular coagulation is to treat the underlying disease, in this case the treatment of the pathogen, and the use of supporting therapy with anticoagulant treatment to ameliorate clinical outcomes.

KEYWORDS: disseminated intravascular coagulation; sepsis; multiple organ failure; anticoagulant.

INTRODUCCIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un trastorno trombohemorrágico secundario a diferentes patologías. Entre ellas se incluyen las que cursan con respuesta inflamatoria sistémica como la sepsis. A grandes rasgos, esta se caracteriza por la formación de trombos que ocluyen la microvasculatura teniendo como consecuencia final la falla orgánica multisistémica (1,2). La sepsis es una de las causas principales de CID y se caracteriza por tener una morbilidad y mortalidad significativas. Entre 30-50% de los pacientes con sepsis desarrollan CID y la mortalidad de la CID en los pacientes con sepsis es de 35-40% (3,4,5,6,7). Dicha patología se puede ser causada tanto por bacterias gram negativas como gram positivas casi de manera similar, así como por infecciones por virus, hongos, o parásitos (8). La clínica de la CID desde un punto de vista

general se podría dividir en una falla multiorgánica a causa de los coágulos de plaquetas y fibrina depositados en la arquitectura microvascular; y el sangrado producido por el estado de consumo acelerado de factores de la coagulación y plaquetas (8). Dado a la común aparición de la CID en los pacientes con sepsis y a la alta mortalidad que la combinación de estas dos patologías causa, el pronto diagnóstico y consecuente tratamiento son de suma importancia. Por ende, el objetivo de este artículo es informar sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la CID inducida por sepsis para optimizar la comprensión y abordaje de dicha patología.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos relacionados al tema

escogido restringiéndose al uso de artículos publicados en los últimos 5 años previos al presente. Se consultaron las bases de datos Cochrane Library Plus, Scielo, DynaMed y PubMed obteniendo aproximadamente 50 artículos diferentes. Cada artículo se revisó de manera completa y así se realizó un proceso de selección donde se eligieron los artículos con mayor relevancia. De cada uno de estos se extrajo la información pertinente para cumplir con los objetivos del presente artículo.

FISIOPATOLOGÍA

Durante la CID inducida por sepsis, la activación de la coagulación es generalizada y provocada por moléculas asociadas a patógenos, como lipopolisacáridos (LPS) y exotoxinas (4). La respuesta inflamatoria sistémica durante la sepsis es un factor crucial en la patogénesis de la CID, donde citoquinas y quimioquinas inflamatorias actúan como mediadores claves (9).

La activación constante de la cascada de la inflamación puede resultar en actividad protrombótica descontrolada la cual representa la etapa inicial de la fisiopatología de la CID (10).

Existe una relación bidireccional entre la sepsis y la coagulación donde por un lado las sustancias proinflamatorias activan la coagulación y por el otro, las proteasas de la coagulación actúan como reguladores de la reacción inflamatoria (9), por ejemplo, durante la sepsis la activación de los leucocitos produce la liberación de enzimas promotoras del daño endotelial y de la liberación de radicales libres, activando la cascada de coagulación. Por otro lado, todos los

anticoagulantes endógenos, la antitrombina (AT), la proteína C activada (APC) y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) tienen propiedades antiinflamatorias que pueden anular la activación leucocitaria (11).

Entre los factores más importantes que se liberan y afectan la coagulación durante el proceso inflamatorio están el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 1 (IL-1) y interleuquina 6 (IL-6). El TNF- α es una de las primeras citoquinas que aumenta en respuesta a la bacteriemia o la endotoxemia (9).

También se ha mencionado una proteína nuclear llamada "high-mobility group box-1" (HMGB1) que es secretada por monocitos y macrófagos activados y por células necróticas o lesionadas. Esta es liberada a la circulación y puede mediar la inflamación y la trombosis mediante el aumento de la migración leucocitaria y la liberación de citoquinas. La HMGB1 aumenta la expresión del factor tisular (FT) en los monocitos y disminuye la actividad anticoagulante de la trombosmodulina (TM) (11,12).

Dicho esto, el principal iniciador de la activación de los factores en la coagulación en la CID es el FT. Seguidamente, se observa un aumento de la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso sanguíneo, la regulación deficiente de la coagulación debido a la desregulación de los mecanismos anticoagulantes y una fibrinólisis endógena alterada.

Este estado de hipercoagulabilidad, inducido por la invasión de microorganismos, es parte de los mecanismos de defensa naturales del huésped que tienen como objetivo localizar los patógenos en el lugar de la infección para evitar su diseminación

(13); un ejemplo es la liberación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) que son redes fibrosas que proveen un andamio para la formación de un trombo y tienen propiedades antimicrobianas capaces de atrapar y eliminar microorganismos (11).

Por lo tanto, las principales vías patogénicas involucradas en la CID inducida por sepsis son:

- **Lesión endotelial**

Los hallazgos recientes sugieren que el endotelio es el primer lugar afectado en un paciente con sepsis y este órgano parece jugar un rol crucial en la coagulopatía involucrada con en la inflamación (14).

Las células del endotelio se encuentran en constante contacto con la sangre y contribuyen de manera importante en la patogénesis de las enfermedades tromboembólicas ya que una de sus funciones principales es prevenir la coagulación inadecuada.

Las células endoteliales producen factores endógenos con actividad anticoagulante como el TFPI, la proteína C (PC), TM y la AT. En la CID el sistema anticoagulante del cuerpo se ve interrumpido ya sea por consumo acelerado de los factores de la coagulación, fuga vascular o regulación en bajada del mismo promovida por las citoquinas inflamatorias circulantes.

Además, durante la sepsis el endotelio se ve afectado por factores proinflamatorios como la interleuquina 2, el factor de crecimiento endotelial y la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 que aumentan la permeabilidad vascular y como consecuencia lleva a la fuga vascular (15). Más específicamente, la lesión inflamatoria en el glucocálix

endotelial es la que aumenta la porosidad capilar del endotelio y lleva a la fuga vascular (14). Esta no solo es causa importante de hipotensión en el paciente séptico, sino que también promueve el estado procoagulante al permitir la fuga de factores endógenos de la coagulación (15).

- **Alteración de la cascada de la coagulación y la disfunción de la fibrinólisis**

La generación excesiva de trombina desencadenada por lo antes descrito es uno de los eventos fisiopatológicos principales en la CID. El iniciador más importante de la formación de trombina en la sepsis es el FT y se ha demostrado un rol central del sistema FT- factor VIIa en el inicio de la generación de trombina (16). A su vez, la trombina activa la cascada de la coagulación mientras que los niveles plasmáticos de los anticoagulantes endógenos (AT y PC) disminuyen significativamente en pacientes con CID.

La disminución de la actividad de AT y PC en la sepsis se da por consumo aumentado de estos durante el proceso de coagulación, síntesis hepática deteriorada, degradación enzimática (división proteolítica por la elastasa de neutrófilos) y por último por la fuga vascular ya antes mencionada (1,9,16).

En diferentes estudios se ha demostrado que la actividad de la AT es aproximadamente del 80% en pacientes con sepsis sin falla orgánica y que puede caer hasta un 60% en pacientes con sepsis grave (1).

En el momento de mayor activación de la coagulación durante la sepsis, la fibrinólisis endógena está sumamente disminuida. Si bien hay una liberación

aguda de activadores del plasminógeno por parte de las células endoteliales, el aumento de la activación de plasminógeno y la formación de plasmina consiguiente son obliterados por las altas cantidades circulantes del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Esto lleva a una hipofibrinólisis asociada a sepsis (16).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha descrito que la presentación clínica de la CID inducida por sepsis puede variar según su etiología. La clínica puede ir desde una presentación asintomática a una sintomática y dentro de esta última se han visto 3 tipos diferentes: hemorrágico, trombótico (caracterizada por fallo orgánico) y fibrinolítico (se presenta en forma de hemorragias masivas). En todos los anteriores se puede observar trombocitopenia, aumento de los productos de la degradación de fibrina, tiempos de coagulación prolongados (TP y TPTa) y disminución del fibrinógeno (17).

Se debe aclarar que la sepsis por sí sola, sin que se haya desarrollado una CID, puede causar la disminución del conteo plaquetario por medio de varios mecanismos como la disminución en la producción de plaquetas, el aumento del consumo plaquetario y el secuestro esplénico de estas. Además, los monocitos y macrófagos inician una hemofagocitosis dirigida a las células precursoras de plaquetas y otras células de la médula ósea contribuyendo aún más al descenso plaquetario. El grado de esta trombocitopenia está típicamente relacionado a la severidad de la sepsis (8,9).

Así mismo, puede haber otras patologías responsables de dicha anomalía que deben de ser sospechadas como diagnóstico diferencial. Dentro de estas se deben considerar la trombocitopenia inmune, las microangiopatías tromboticas, la trombocitopenia inducida por heparina y la depresión de la médula ósea inducida por medicamentos (16).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CID solo es posible si hay una condición primaria subyacente que se pueda asociar como la causante de la CID. Se basa en hallazgos clínicos en combinación con parámetros de laboratorio (9). Típicamente se observa trombocitopenia o un descenso rápido en el conteo plaquetario, TP o TPTa anormales y una elevación marcada de productos de la degradación de fibrina (dímero D y producto de degradación fibrina-fibrinógeno) (3,9,8).

Hasta el momento no hay un único estudio de laboratorio que pueda confirmar o rechazar el diagnóstico de CID de una manera confiable. Sin embargo, se han creado criterios diagnósticos que combinan varios valores de laboratorio y que permiten así el diagnóstico de una manera relativamente certera (9).

Actualmente, 3 organizaciones diferentes crearon cada una por su lado una serie de criterios diagnósticos. Estas entidades son el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Japonés (JMHW), la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM). Existen diferencias entre los criterios seleccionados por cada institución y cada

uno tiene un propósito o una sensibilidad diferente (13).

Se ha visto que los criterios de la JAAM (TABLA 1) podrían ser los más acertados para el diagnóstico de CID asociada a infección y fallo orgánico ya que estos han mostrado mayor sensibilidad en este contexto. De hecho, uno de los propósitos de estos criterios es permitir la selección de la terapia anticoagulante más apropiada y oportuna y así lograr la mejora de los desórdenes de la coagulación desde una etapa temprana de la CID inducida por sepsis. También, se ha notado que dicho score, así como el APACHE II y el SOFA, es significativamente más alto entre los pacientes que no sobreviven (13).

TRATAMIENTO

Primordialmente el tratamiento de la CID asociada a sepsis se basa en intervenir la causa subyacente (en este caso identificando el patógeno y administrando el antibiótico adecuado para dicha infección), reemplazar los componentes hemostáticos deficientes y controlar el proceso trombótico o fibrinolítico (4,11).

Terapia con hemocomponentes

La terapia de sustitución con plasma o plaquetas se debe considerar idealmente cuando el paciente tiene un sangrado activo o si se va a exponer a algún procedimiento que tenga como riesgo el sangrado. Los valores que se toman como indicación para la transfusión en estas circunstancias son:

- Fibrinógeno <1.5 g/L
- Plaquetas <50x10⁹/L
- Proporción TP y TPTa >1.5

Se pueden transfundir uno o dos pools de plaquetas en caso de trombocitopenia y dos unidades de crioprecipitados para reemplazar el fibrinógeno. En el paciente con hemorragia se puede utilizar plasma fresco congelado. Si la depleción de volumen no es una preocupación se transfunden 15-30 ml/kg (16,11).

Terapia anticoagulante

En el paciente con CID inducida por sepsis la intervención oportuna con tratamiento anticoagulante ha mostrado ser beneficiosa con respecto a la tasa de mortalidad (10,12,18).

La TM y la AT están listados como agentes anticoagulantes potencialmente recomendados en la "Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de CID" publicado por el Comité Científico y de Estandarización sobre CID del ISTH (13). Estudios de ambas han demostrado que mejoran la supervivencia en CID inducida por sepsis al reducir la mortalidad intrahospitalaria. Aún no se ha podido aclarar cual anticoagulante es más efectivo o su uso concomitante es superior a la administración individual (6,18).

o Antitrombina

La AT produce sus efectos anticoagulantes inhibiendo hasta un 80% la actividad de la trombina y la de otros factores de coagulación incluyendo el VIIa, IXa, Xa y XIIa (13,18). También la AT tiene cierto efecto antiinflamatorio sobre las células endoteliales durante la sepsis. Esta infiltra el glucocálix, se une a glicosaminoglicanos y preserva así la función normal del glucocálix bajo condiciones inflamatorias.

TABLA 1. Criterios diagnóstico de coagulación intravascular diseminada según JAAM

	Plaquetas ($\times 10^9/L$)	FDP ($\mu g/dL$)	INR	SIRS
0	≥ 12	<10	<1,2	<3
1	81-120 o disminución en 24 horas del 30-50%	10-25	>1,2	-
3	<80 o disminución en 24 horas de >50%	>25	-	≥ 3

Diagnóstico de coagulación intravascular diseminada >3

Abreviaturas: FDP : Productos de la degradación del fibrinógeno, SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica , JAAM: Japanese Association for Acute Medicine

Fuente: Iba T, Thachil J. Present and future of anticoagulant therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a perspective from Japan. International Journal of Hematology. 2015Nov20;103(3):253–61. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1904-z>

Sin embargo, como ya se discutió, la actividad de la AT disminuye mientras que la severidad de la sepsis aumenta. Esto sucede no solo por su consumo aumentado sino también por la fuga vascular (13,19).

Se consideran candidatos a la terapia con AT suplementaria a los pacientes con CID inducida por sepsis que tengan niveles bajos de actividad de AT endógena. El beneficio clínico de la AT ha sido un tema de frecuente debate. La AT únicamente tiene beneficio en los pacientes sépticos con CID y no así en los que tienen sepsis sin CID. La administración de una dosis de “alta terapia” (30,000 IU en total) que logre un nivel supra-normal de AT (arriba del 120%) ha contribuido a tasas de sangrado mayores. Por lo contrario, la terapia suplementaria en la que la actividad de la AT se recupera a un rango normal

(>70%) ha revelado constantemente un efecto favorable. Dosis bajas de AT 1500 IU/d por 3 días, mejoran el resultado de la enfermedad en el paciente con CID asociado a sepsis y más aún, mejoran la supervivencia sin aumentar el riesgo de sangrado (13,19).

o **Trombomodulina**

La trombomodulina recombinante (rTM) se une a la trombina para inactivar la coagulación. El complejo trombina-rTM activa la PC y produce una APC que inactiva los factores VIIIa y Va.

Una de las ventajas de la rTM es su forma de administración. La infusión por goteo se puede completar en 1 h en comparación a las 24h que puede durar un goteo de heparina (13,18,20) Además, de acuerdo con varios reportes, los scores de SIRS y SOFA mejoraron significativamente en los pacientes con CID inducida por sepsis que se trataron con rTM, mostrando que este tratamiento

puede mejorar la mortalidad y disminuir la falla respiratoria asociada con sepsis severa (2,12).

Tanto para la AT como la rTM el sangrado es el efecto adverso más importante. Sin embargo, se ha visto que la terapia anticoagulante es un reductor potencial de la mortalidad. Se recomienda entonces, que esta sea solo utilizada en los pacientes que los beneficios de sobrevivencia sean suficientes como para ser expuestos al riesgo de sangrado (18,21).

CONCLUSIONES

La CID inducida por sepsis es una patología más común de lo esperado. Su diagnóstico y tratamiento oportuno es prioritario para disminuir la alta mortalidad que esta conlleva. Los tratamientos actuales que existen para

combatirla, aunque han sido controversiales, demuestran cada vez más su efectividad. En la actualidad, la investigación de la CID se ha enfocado en explicar cada vez con más detalle su fisiopatología y con base a esto, poco a poco hay más estudios que examinan el uso de diferentes tratamientos. Sin embargo, el avance ha sido lento por falta de estudios verdaderamente concluyentes. Al haber cumplido con el objetivo del presente artículo, se espera que después de revisar y comprender la fisiopatología, los métodos diagnósticos y los diferentes tratamientos para la CID, el abordaje de esta en un paciente con sepsis sea el más óptimo posible. De esta manera, los esfuerzos médicos pueden ser cada vez más fácilmente encaminados a que los pacientes con sepsis no progresen a la fase de alta morbi-mortalidad que provoca la CID.

REFERENCIAS

1. Iba T, Ito T, Maruyama I, Jilma B, Brenner T, Müller MC, et al. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis. *Blood Reviews*. 2016;30(2):149–55. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.002>
2. Iba T, Thachil J. Present and future of anticoagulant therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a perspective from Japan. *International Journal of Hematology*. 2015Nov20;103(3):253–61. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1904-z>
3. T, Shoko T, Deguchi Y. Clinical Investigation of Coagulation Markers for Early Detection of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Single-Center, Prospective Observational Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018Mar18;24(7):1082–7. <https://doi.org/10.1177/1076029618762473>
4. Tsao C-M, Ho S-T, Wu C-C. Coagulation abnormalities in sepsis. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2015;53(1):16–22. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2014.11.002>
5. Park JY, Park S, Park SY, Sim YS, Kim JH, Hwang YI, et al. Day 3 versus Day 1 Disseminated Intravascular Coagulation Score among Sepsis Patients: A Prospective Observational Study.

- Anaesthesia and Intensive Care. 2016Jan;44(1):57–64.
<https://doi.org/10.1177/0310057X1604400110>
6. Kudo D, Hayakawa M, Ono K, Yamakawa K. Impact of non-anticoagulant therapy on patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: A multicenter, case-control study. *Thrombosis Research*. 2018;163:22–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.12.022>
 7. Kudo D, Hayakawa M, Ono K, Yamakawa K. Impact of non-anticoagulant therapy on patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: A multicenter, case-control study. *Thrombosis Research*. 2018;163:22–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.12.022>
 8. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2018;40:15–20. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12830>
 9. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Review of Hematology*. 2018Jul20;11(8):663–72. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1500173>
 10. Umemura Y, Yamakawa K. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials: reply. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(11):2310–1. <https://doi.org/10.1111/jth.13473>
 11. Thachil J. Disseminated intravascular coagulation – new pathophysiological concepts and impact on management. *Expert Review of Hematology*. 2016Jun17;9(8):803–14. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1203250>
 12. Okuda A, Ogura T, Imanishi M, Miyano A, Nishioka N, Higuchi K. Clinical Impact of Recombinant Soluble Thrombomodulin for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Severe Acute Cholangitis. *Gut and Liver*. 2018Jul15;12(4):471–7. <https://doi.org/10.5009/gnl17489>
 13. Iba T, Thachil J. Present and future of anticoagulant therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a perspective from Japan. *International Journal of Hematology*. 2015Nov20;103(3):253–61. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1904-z>
 14. Ikeda M, Matsumoto H, Ogura H, Hirose T, Shimizu K, Yamamoto K, et al. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Journal of Critical Care*. 2018Feb;43:48–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2017.07.049>
 15. Walborn A, Rondina M, Mosier M, Fareed J, Hoppensteadt D. Endothelial Dysfunction Is Associated with Mortality and Severity of Coagulopathy in Patients with Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:107602961985216. <https://doi.org/10.1177/1076029619852163>
 16. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*. 2016Nov19;149:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>

17. Delabranche X, Quenot J-P, Lavigne T, Mercier E, François B, Severac F, et al. Early Detection of Disseminated Intravascular Coagulation During Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2016;44(10). <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001836>
18. Umemura Y, Yamakawa K, Hayakawa M, Kudo D, Fujimi S. Concomitant Versus Individual Administration of Antithrombin and Thrombomodulin for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Nationwide Japanese Registry Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018Feb22;24(5):734–40. <https://doi.org/10.1177/1076029618755948>
19. Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Ono K. Optimal Antithrombin Activity Threshold for Initiating Antithrombin Supplementation in Patients With Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018Aug;24(6):874–83. <https://doi.org/10.1177/1076029618757346>
20. Akahoshi T, Sugimori H, Kaku N, Tokuda K, Nagata T, Noda E, et al. Comparison of recombinant human thrombomodulin and gabexate mesylate for treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) with sepsis following emergent gastrointestinal surgery: a retrospective study. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2014Nov20;41(5):531–8. <https://doi.org/10.1007/s00068-014-0478-4>
21. Umemura Y, Yamakawa K, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. Screening itself for disseminated intravascular coagulation may reduce mortality in sepsis: A nationwide multicenter registry in Japan. *Thrombosis Research*. 2018;161:60–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.11.023>