

Coagulación intravascular diseminada y sepsis: tratamiento y criterios diagnósticos

Disseminated intravascular coagulation and sepsis: treatment and diagnostic criteria

Lina María Martínez Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

Gabriela Mercado Avendaño¹ <https://orcid.org/0000-0002-5888-4369>

¹Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

*Autor para la correspondencia: linam.martinez@upb.edu.co

RESUMEN

Introducción: La sepsis es un proceso patológico que se caracteriza por un estado inflamatorio desmesurado que puede generar coagulopatías graves como la coagulación intravascular diseminada. Esta coagulopatía se caracteriza principalmente por la exposición del factor tisular que activa la cascada de coagulación y genera un estado protrombótico que puede empeorar la falla orgánica.

Objetivo: Analizar criterios diagnósticos e implicación terapéutica con el fin de mostrar una actualización en el abordaje de un paciente con coagulación intravascular diseminada y sepsis.

Métodos: Se realizó una búsqueda de artículos en la base de datos PubMed, Science direct y Scielo, utilizando los siguientes descriptores: coagulopatía, sepsis, coagulación intravascular diseminada, criterios diagnósticos y tratamiento.

Conclusión: Se ha encontrado una mejora en la mortalidad de los pacientes tratados con anticoagulantes como la proteína C, la antitrombina, entre otros, sin embargo, estos hallazgos no han logrado la trascendencia necesaria para ser

recomendados en las guías de tratamiento de coagulación intravascular diseminada.

Palabras clave: sepsis; coagulación intravascular diseminada; anticoagulantes; diagnóstico; terapia.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a pathological process characterized by inordinate inflammation which may cause severe coagulopathies, such as disseminated intravascular coagulation. This coagulopathy is mainly characterized by exposure of the tissue factor, activating the coagulation cascade and generating a prothrombotic state which may worsen organ failure.

Objective: Analyze diagnostic criteria and therapeutic implications to present an update on the management of patients with disseminated intravascular coagulation and sepsis.

Methods: A search was conducted for papers published in the databases PubMed, Science Direct and SciELO, using the search terms coagulopathy, sepsis, disseminated intravascular coagulation, diagnostic criteria and treatment.

Conclusion: Improvement was observed in the mortality of patients treated with anticoagulants such as protein C and antithrombin, among others. However, these findings have not achieved the relevance required to be recommended for inclusion in the treatment guides for disseminated intravascular coagulation.

Keywords: sepsis; disseminated intravascular coagulation; anticoagulants; diagnosis; therapy.

Recibido: 02/04/2020

Aceptado: 31/08/2020

Introducción

La sepsis se define como un estado inflamatorio desmesurado en respuesta a un estímulo infeccioso que amenaza la vida por la disfunción orgánica producida, concomitante a la desregulación de la respuesta inflamatoria normal.⁽¹⁾ Esta condición se caracteriza por la evidencia de una infección, hipotermia o fiebre (temperatura $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), taquicardia (frecuencia cardíaca > 90 latidos/min), taquipnea (frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min) y presencia de disfunción orgánica que puede evidenciarse gracias a la escala SOFA (del inglés, *Sequential Organ Failure Assessment*).⁽²⁾

Según la Organización Panamericana de la Salud, (OPS) aproximadamente 31 millones de personas sufren cada año un episodio de sepsis, y de estas, 6 millones fallecen debido a esta condición.⁽³⁾

En Colombia, el estudio realizado por Rodríguez y otros en el período 2007-2008⁽⁴⁾ reveló, que en pacientes con un diagnóstico confirmado de infección, 32 % presentaban sepsis sin disfunción orgánica, 51 % sepsis grave sin *shock* y 11 % *shock* séptico. En este estudio, la mortalidad para el día 28 en pacientes con sepsis sin disfunción orgánica fue de 7,6 %, con sepsis grave sin *shock* fue de 22,3 % y con *shock* séptico fue 45,6 %.⁽⁴⁾

Entre las complicaciones más frecuente de la sepsis se encuentran las coagulopatías, dentro de las cuales se encuentran: la prolongación en los tiempos de coagulación, la disminución en el recuento de plaquetas, el aumento en los niveles del dímero D y, la complicación más grave que es la coagulación intravascular diseminada (CID).

La CID es definida como un síndrome adquirido en el que hay una activación de la coagulación a nivel sistémico, que origina un daño a la microvasculatura que puede generar una disfunción orgánica, la cual además del consumo de factores de coagulación y plaquetas, predispone a complicaciones de tipo hemorrágicas.^(1,5,6,7)

La CID se puede encontrar entre 25 - 50 % de los pacientes que presentan sepsis y su morbimortalidad depende, entre otras causas, de las manifestaciones hematológicas y de la gravedad de la enfermedad de base. Su rango de mortalidad varía desde 31 % hasta 86 %, con un peor pronóstico asociado a la edad avanzada.^(1,5,6,7)

En Estados Unidos de América, se calcula que cada año hay aproximadamente 300 casos de sepsis por cada 100 000 habitantes, de los cuales un tercio desarrollarán CID.⁽⁸⁾ En Colombia no se poseen datos de la incidencia de esta enfermedad en sepsis; sin embargo, a partir de un estudio que realizó *Jaimes* y otros, se detectó que el 7 % de los pacientes que se consultan en urgencias tienen bacteriemia. Teniendo en cuenta la información anterior, un tercio de ellos, es decir, alrededor del 2 % desarrollarían CID.^(9,10)

Por ello este trabajo tuvo como objetivo analizar criterios diagnósticos y su implicación terapéutica cuando se atiende a un paciente con CID y sepsis.

Métodos

Se realizó una búsqueda en la literatura de artículos de investigaciones originales en PubMed, Science direct y Scielo durante noviembre de 2019 y marzo de 2020. Se empleó la combinación de palabras clave y términos MeSH relacionados con fisiopatología, epidemiología, validación de nuevos criterios y sensibilidad de estos para el diagnóstico de las coagulopatías; además de los estudios que se han llevado a cabo para dilucidar su tratamiento.

Análisis y síntesis de la información

Fisiopatología

La sepsis genera una activación del sistema de coagulación que resulta en un estado pro-coagulante y en una tendencia de trombosis microvascular. Al ocurrir un daño se genera la exposición del factor tisular que a su vez activa los factores de coagulación; produciendo un aumento de trombina y fibrina, que facilita la agregación plaquetaria y la formación de trombos.⁽¹⁾

Este aumento de los procesos trombóticos ocurre con una disminución simultánea de los anticoagulantes endógenos, lo que afecta la función de la antitrombina, el inhibidor de la vía del factor tisular, la proteína C y genera aumento en la permeabilidad vascular.⁽¹⁾

Acerca de los anticoagulantes antes mencionados, en el estudio realizado por *Walborn* y otros,⁽¹¹⁾ se señaló que en pacientes con sepsis y CID es un mal pronóstico que haya una reducción significativa de los valores de proteína C.

Como la sepsis es un estado de respuesta inflamatoria no controlada, se potencia el proceso de migración leucocitaria que perpetua el daño endotelial con la consecuente exposición del colágeno y factor tisular a la sangre, por lo que se activa de esta forma las plaquetas y el sistema de coagulación. Esta disfunción endotelial es crucial para el desarrollo de la CID ya que desde el punto de vista fisiopatológico, cumple con uno de los componentes de la triada de Virchow.⁽¹¹⁾

Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como las exotoxinas de las bacterias, tienen la capacidad de dañar las células y generar una producción excesiva de citoquinas que desencadenan una cascada proinflamatoria, incluyendo una activación local de la cascada de coagulación, que normalmente es considerada beneficiosa para la retención de patógenos, pero que junto a la disminución de los mecanismos anticoagulantes endógenos y a una fibrinólisis defectuosa originan trombosis microvascular, cuya aparición puede ser el inicio de una CID; agravándose así la falla orgánica y la isquemia hasta causar la muerte.^(12,13) Es por eso que la terapia anticoagulante es de elección para aquellos pacientes con sepsis, CID y una enfermedad grave.⁽¹⁴⁾

Diagnóstico de CID en sepsis

Para el diagnóstico de CID, los criterios más utilizados son los de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, siglas en inglés), los criterios de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM, siglas en inglés) y los criterios del Ministerio de Salud de Japón y Bienestar (JMHW, siglas en inglés).⁽¹⁵⁾

Gracias a las investigaciones que se han realizado, se conoce en la actualidad, que la CID varía según su causa desencadenante. En el caso de la sepsis, la activación de la coagulación ocurre simultáneamente a una disminución de los anticoagulantes endógenos, a diferencia de otros escenarios clínicos como el trauma, en el cual hay un estado transitorio de fibrinólisis excesiva en respuesta a los eventos trombóticos masivos.⁽¹⁶⁾

Hace unos años se ampliaron nuevos criterios para la evaluación de las coagulopatías en pacientes con sepsis. En el año 2017 se destaca la coagulopatía inducida por sepsis (CIS) y en el 2018, la coagulopatía asociada a sepsis (CAS).^(17,18) Para la CIS los miembros del Subcomité Científico de CID de la ISTH construyeron una lista de 3 criterios: recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y presencia de disfunción orgánica con 4 parámetros del SOFA (cardiovascular, respiratorio, renal y hepático) (Tabla 1).⁽¹⁹⁾

Tabla 1 - Criterios para la coagulopatía inducida por sepsis (CIS)

Categoría/Puntos	Parámetro
Tiempo de protrombina	INR
0	≤ 1,2
1	1,2 - 1,4
2	> 1,4
Coagulación	Recuento de plaquetas (x10 ⁹ /L)
0	≥ 150
1	< 150
2	< 100
SOFA	Cuatro ítems
0	0
1	1
2	≥ 2

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

Fuente: Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7(9):e017046.

Estos criterios son respaldados por el estudio realizado por *Iba* y otros, se demuestra que son útiles para lograr tanto un diagnóstico precoz de la CID asociada a sepsis, como para la determinación de la gravedad de la CIS.⁽²⁰⁾

Las coagulopatías asociadas a infecciones graves son representadas por las CAS, que equivale a una disminución en el recuento de plaquetas y un INR elevado en un paciente con sepsis, cuya mortalidad aumenta a medida que se agrava la CAS, debido a que es más susceptible a infecciones.⁽²¹⁾

En el estudio que realizaron *Yamakawa* y otros, se evaluaron los criterios CAS y CIS en comparación con los criterios estándar y se obtuvo que el índice de coagulopatías diagnosticadas con los criterios JAAM de CID fue similar al de los diagnosticados con los criterios CIS. De esta manera, ambos adquieren una alta sensibilidad en aquellos pacientes con mortalidad elevada en comparación de los criterios CAS y los criterios ISTH.⁽²²⁾

Cuando se seleccionen a los pacientes óptimos para terapia con anticoagulante, los criterios CIS serían un buen equivalente a los criterios JAAM de CID (Tabla 2) (estos últimos son positivos de 4 puntos en adelante); por consiguiente, los criterios CIS proveen un fácil reconocimiento de aquellos pacientes que puedan presentar CID.^(22,23)

Tabla 2 - Criterios diagnósticos JAAM de CID⁽²²⁾

Categorías	Puntos		
	1	2	3
Recuento de plaquetas (x10 ⁹ /L)	≥ 80, < 120 o disminución ≥ 30 % en 24h	-	< 80 o disminución del ≥ 50 % en 24h
Dímero D (µg/mL)	≥10, < 25	-	≥ 25
Tiempo de protrombina (INR)	≥ 1,2	-	-
Puntaje del síndrome inflamatorio sistémico (SIRS)	> 3	-	-

Fuente: Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis. *Thromb Haemost.* 2019;119(2):203-12.

Por otro lado, para el diagnóstico de CID, según los criterios de ISTH (Tabla 3) se utiliza el recuento de plaquetas, la prolongación del TP, el fibrinógeno y el dímero D, teniendo cada uno de estos parámetros una puntuación de cero a tres puntos y es positiva a partir de los 5 puntos.⁽²⁴⁾

Tabla 3 - Criterios ISTH para el diagnóstico de CID

Categorías	Puntos			
	0	1	2	3
Recuento de plaquetas (x10 ⁹ /L)	≥ 100	≥ 50 < 100	< 50	-
Prolongación del TP (s)	≤ 3	> 3 - < 6	≥ 6	
Dímero D	-	-	↑↑↑	↑↑↑↑
Fibrinógeno (g/L)	≥ 1	< 1	-	-

Fuente: Iba T, Umemura Y, Watanabe E, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg.* 2019; 6(3):223-32

En los diferentes grupos de criterios que existen para el diagnóstico de la CID, el fibrinógeno fue retirado por la JAAM, a pesar de estar incluido en los criterios del JMHW y en los criterios de la ISTH.^(25,26) No obstante, en el estudio realizado por *Matsubara* y otros⁽²⁷⁾ se encontró un mal pronóstico para aquellos pacientes que poseían niveles significativamente bajos de antitrombina y fibrinógeno, por lo que se puede manifestar que la relación entre los marcadores, la mortalidad y sus puntos de corte no era lineal. Además, en pacientes con un fibrinógeno por debajo de 200 mg/dL se incrementó exponencialmente su mortalidad, lo que sugiere que en pacientes con un alto riesgo de mortalidad aumenta el consumo por encima de la producción.⁽²⁷⁾ Por todo lo anterior, se puede expresar que, el diagnóstico de CID en sepsis representa un reto para los clínicos, ya que es una entidad potencialmente mortal cuyo diagnóstico clínico es un desafío en sí mismo. A pesar de esto, dada la susceptibilidad del paciente con sepsis de presentar una coagulopatía, se debe mantener un estado de alerta para actuar de forma positiva ante la mortalidad por esta enfermedad.

Tratamiento

Aunque en la campaña de “sobreviviendo a la sepsis” no se hacen recomendaciones para el tratamiento o el diagnóstico de la CID en pacientes con sepsis, es importante implementar el diagnóstico de esta, pues brindar el

tratamiento un oportuno en el momento adecuado es esencial para impactar en su sobrevida.^(28,29)

Como se había mencionado antes, la sepsis es un estado inflamatorio que genera diversas alteraciones, entre las que se encuentran las coagulopatías, un estado protrombótico que puede agravar la disfunción orgánica. Por este fenómeno fisiopatológico se esperaría que las terapias anticoagulantes generaran un beneficio, aunque en ensayos pasados no han tenido éxito.⁽³⁰⁾

Según *Umamura* y otros, las terapias anticoagulantes deberían ser reservadas para pacientes que cumplan tres características: CID, una enfermedad grave y sepsis. Para aquellos pacientes que no cumplen estas tres características, no se debería usar anticoagulantes, ya que no hay estudios que demuestren un verdadero beneficio y también por el aumento en el riesgo de sangrados.⁽³¹⁾ Esto se evidencia en el estudio realizado por *Yamakawa* y otros para anticoagulación en un grupo especial de pacientes, como lo son aquellos que tienen CID y una enfermedad grave calificada por las escala APACHE II, SOFA y los puntajes de CID.⁽³²⁾

A pesar de la recomendación de que los anticoagulantes se limiten a un grupo específico de pacientes, vale la pena enfatizar que el objetivo principal del tratamiento de la CID es controlar la condición de base del paciente,⁽³³⁾ sin embargo, en el caso de los pacientes en los que la CID es consecuencia de la sepsis, se evidencia que las heparinas de bajo peso molecular aumentan el recuento de plaquetas, reducen el tiempo de protrombina, no reducen el dímero D, incrementan el riesgo de hemorragias y logran reducir la mortalidad a 28 días, según se demuestra en el estudio de metanálisis de *Fan* y otros.⁽³⁴⁾

Respecto a la antitrombina, hace unos cuantos años se demostró que con altas dosis se reducía la mortalidad en pacientes con CID y sepsis; además, de que no debería ir acompañada con heparina por su alto riesgo de sangrado, porque las altas dosis de antitrombina son suficientes para proteger a los pacientes con riesgo de tromboembolismo venoso.^(35,36,37)

Sawamura y otros, concluyeron que la mortalidad en el día 28 no se veía afectada por la dosis de antitrombina que se administraba.⁽³⁸⁾ No obstante, en el estudio realizado por *Gando* y otros que emplearon una dosis de antitrombina de 30 UI/kg/día por tres días, se percataron que mejoraba el pronóstico de la CID sin llegar a incrementar el riesgo de sangrado en pacientes con sepsis, a pesar de no cambiar significativamente las variables de coagulación ni el puntaje del SOFA.⁽³⁹⁾

Los hallazgos controversiales de la trombomodulina no dejan muy claro su utilidad en pacientes con sepsis y CID, debido a que en algunos estudios, al parecer redujo la mortalidad entre los días 28 y 30 de la sepsis, mientras que en otros no reduce la mortalidad en el mismo período de tiempo.^(40,41)

Aunque, todavía no se puede afirmar una mejora en la mortalidad de los pacientes, se espera la realización de nuevos estudios que puedan contribuir al verdadero papel de la trombomodulina y el impacto en la mortalidad de los pacientes con CID y sepsis.⁽⁴²⁾ El hecho de que existan estudios en los que la trombomodulina y la antitrombina hayan reducido la mortalidad de pacientes con CID y sepsis en el ámbito intrahospitalario,^(43,44) es uno de los motivos por los cuales *Umamura* y otros decidieran realizar un estudio en cual concluyó que la administración concomitante de estos dos agentes no genera un aumento en la sobrevida de los pacientes.⁽⁴⁵⁾

Para la proteína C, el escenario no es tan alentador debido a que en los estudios que se han realizado no se muestra una reducción de la mortalidad de los pacientes con *shock* séptico entre los días 28 y 90.^(46,47) Es por esto, que en octubre de 2011 se emitió un comunicado en el cual la FDA (del inglés *Food and Drugs Administration*) y la EMA (del inglés, *European Medicines Agency*) decidieron retirar la proteína C del mercado mundial, además de suspender nuevos ensayos clínicos, ya que no se evidenciaba un verdadero beneficio en comparación con el placebo, a diferencia de la terapia anticoagulante (trombomodulina recombinante y antitrombina) que ya ha sido reconocida en la práctica clínica en Japón.^(48,49)

Debido a que el factor tisular es parte importante de la fisiopatología del estado procoagulante de la sepsis es posible que al inhibirlo tuviese un efecto terapéutico en esta enfermedad.⁽⁵⁰⁾ De hecho, se han realizado estudios donde se ha utilizado como factor recombinante en pacientes con sepsis y en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, pero no generó un beneficio en cuanto a la mortalidad de estos pacientes. Vale la pena aclarar que estos estudios no incluyeron pacientes con CID, por lo que la utilidad terapéutica en ese grupo de pacientes continúa sin explorar. Se requieren otros estudios para poder establecer un criterio certero acerca sobre su beneficio.^(51,52)

En el presente artículo se hizo una recopilación sobre los aspectos principales de la CID en la sepsis, una breve descripción de su fisiopatología, un análisis de los criterios diagnósticos para dicha enfermedad, además de una corta descripción de los estudios que se han realizado para mejorar el tratamiento. La CID es la coagulopatía más grave que se puede hallar en la sepsis, ya que incrementa significativamente la mortalidad en los pacientes; sin embargo, aún queda mucho camino por recorrer para lograr encontrar el tratamiento ideal de esta complicación

Referencias bibliográficas

1. van der Poll T, Wiersinga WJ. Sepsis, sepsis grave y shock séptico. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9. ed. New Jersey: Elsevier; 2020.
2. Fort G, Ferri F. Sepsis. In: Ferri F. Ferri's Clinical Advisor. Philadelphia: Elsevier; 2020.
3. Organización Panamericana de Salud. Sepsis: General Information. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2018 [acceso 19/06/2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14278:sepsis-general-information&Itemid=72260&lang=es.
4. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study

in ten university hospitals. Crit Care Med. 2011;39(7):1675-82. DOI:

<https://10.1097/CCM.0b013e318218a35e>.

5. Morales J. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Kellerman R, Rakel D. Conn's current therapy. Philadelphia: Elsevier; 2019.

6. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. Am J Clin Pathol. 2016;146(6):670-80. DOI: <https://10.1093/ajcp/aqw195>.

7. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. Thromb Haemost. 2016;115(5):896-904. DOI:

<https://10.1160/TH15-09-0740>.

8. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med, 2003; 348: 1546-54. DOI:

<https://10.1056/NEJMoa022139>.

9. Arango M. Coagulación intravascular diseminada. Iatreia. 2010;23(4):344-53.

10. Jaimes F, Valencia M, Vélez L. Significado clínico de los hemocultivos. Una cohorte retrospectiva en el Hospital San Vicente de Paúl. Infectio. 1998; 2(2):69- 76.

11. 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. Clin Appl Thromb

Hemost. 2019;25:1076029619852163. DOI: <https://10.1177/1076029619852163>

12. Gruda MC, Ruggeberg KG, O'Sullivan P, [Guliashvili T](#), [Scheirer AR](#), [Golobish TD](#), et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. PLoS One.

2018;13(1):e0191676. DOI: <https://10.1371/journal.pone0191676>

13. Keshari R, Silasi R, Popescu N, Georgescu C, Chaaban H, Lupu C, et al.

Fondaparinux pentasaccharide reduces sepsis coagulopathy and promotes survival in the baboon model of Escherichia coli sepsis. J Thromb Haemost.

2019;18(1):180-90. DOI: <http://10.1111/jth.14642>

14. Yamakawa K, Gando S, Ogura H, Umemura Y, Kabata D, Shintani A, et al.

Identifying Sepsis Populations Benefitting from Anticoagulant Therapy: A Prospective Cohort Study Incorporating a Restricted Cubic Spline Regression

Model. Thromb Haemost. 2019;119(11):1740-51. DOI: <https://10.1055/s-0039-1693740>

15. Ha SO, Park SH, Hong SB, Jang S. Performance Evaluation of Five Different Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Predicting Mortality in Patients with Complicated Sepsis. J Korean Med Sci. 2016;31(11):1838-45. DOI: <https://10.3346/jkms.2016.31.11.1838>

16. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. Semin Thromb Hemost. 2020; 46(1):89-95 DOI: <https://10.1055/s-0039-1694995>

17. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis. Thromb Haemost. 2019;119(2):203-12. DOI: <https://10.1055/s-0038-1676610>

18. Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality. Crit Care Med. 2018;46(5):736-42. DOI: <https://10.1097/CCM.0000000000002997>

19. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. BMJ Open 2017;7(9):e017046. DOI: <https://10.1136/bmjopen-2017-017046>

20. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, Gando S, Anan H, Sato K, et al. Newly proposed sepsis induced coagulopathy precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis overt-disseminated intravascular coagulation and predicts high mortality. J Intensive Care Med. 2020;35(7):643-49. DOI: <https://10.1177/0885066618773679>

21. Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality. Crit Care Med. 2018;46(5):736-42. DOI: <https://10.1097/CCM.0000000000002997>

22. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis. Thromb Haemost. 2019;119(2):203-12. DOI: <https://10.1055/s-0038-1676610>

23. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989-94. DOI: <https://10.1111/jth.14578>
24. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg.* 2019; 6(3):223-32. DOI: <https://10.1002/ams2.411>
25. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34(3):625-31. DOI: <https://10.1097/01.ccm.0000202209.42491.38>
26. Wada H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, et al., The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2017; 15:17. DOI: <https://10.1186/s12959-017-0142-4>
27. Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, Gando S, Ogura H, Shiraishi A, et al. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model. *Thromb Res.* 2019; 181:17-23. DOI: <https://10.1016/j.thromres.2019.07.002>
28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637. DOI: <https://10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
29. Delabranche X, Quenot JP, Lavigne T, Mercier E, François B, Severac F, et al. Early Detection of Disseminated Intravascular Coagulation During Septic Shock. *Crit Care Med.* 2016;44(10):e930-9. DOI: <https://10.1097/CCM.0000000000001836>
30. Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, Hayakawa M, Fujimi S. Optimal Timing and Early Intervention With Anticoagulant Therapy for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25. DOI: <https://10.1177/1076029619835055>

31. Umemura Y, Yamakawa K. Optimal patient selection for anticoagulant therapy in sepsis: an evidence-based proposal from Japan. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):462-464. DOI: <https://10.1111/jth.13946>
32. Yamakawa K, Gando S, Ogura H, Umemura Y, Kabata D, Shintani A, et al. Identifying Sepsis Populations Benefitting from Anticoagulant Therapy: A Prospective Cohort Study Incorporating a Restricted Cubic Spline Regression Model. *Thromb Haemost.* 2019; 119(11):1740-51. DOI: <https://10.1055/s-0039-1693740>
33. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Advances in the understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):569-75. DOI: <https://10.1055/s-2001-18862>
34. Fan Y, Jiang M, Gong D, Zou C. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016;6:25984. DOI: <https://10.1038/srep25984>
35. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):90-7 DOI: <https://10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x>
36. Wiedermann CJ, Hoffman JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med.* 2006;34(2):285-92. DOI: <https://10.1097/01.ccm.0000194731.08896.99>
37. Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost.* 2006;95(5):850-6.
38. Sawamura A, Gando S, Hayakawa M, Hoshino H, Kubota N, Sugano M. Effects of antithrombin III in patients with disseminated intravascular coagulation diagnosed by newly developed diagnostic criteria for critical illness. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(5):561-6. DOI: <https://10.1177/1076029608323497>

39. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*. 2013;17(6):R297 DOI: <https://10.1186/cc13163>
40. Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, Yuhara H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):508-19. DOI: <https://10.1111/jth.12841>
41. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(20):1993-2002. DOI: <https://10.1001/jama.2019.5358>
42. Yamakawa K, Murao S, Aihara M. Recombinant Human Soluble Thrombomodulin in Sepsis-Induced Coagulopathy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):56-65. DOI: <https://10.1055/s-0038-1676345>
43. Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, Uchino S, Kudo D, Iizuka Y, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. A multicentre retrospective study. *Thromb Haemost*. 2016;115(6):1157-66. DOI: <https://10.1160/TH15-12-0987>
44. Hayakawa M, Kudo D, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Iizuka Y, et al. Antithrombin Supplementation and Mortality in Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Shock*. 2016; 46(6):623-31. DOI: <https://10.1097/SHK.0000000000000727>
45. 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. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):734-40. DOI: <https://10.1177/1076029618755948>
46. Ranieri M, Thompson T, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2012; 366(22):2055-64. DOI: <https://10.1056/NEJMoa1202290>

47. Annane D, Timsit JF, Megarbane B, Martin C, Misset B, Mourvillier B, et al. Recombinant human activated protein C for adults with septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1091-7. DOI: <https://10.1164/rccm.201211-20200C>
48. Lowes R. Sepsis Drug Xigris Pulled from Worldwide Market - Medscape [Internet]- Oct 25, 2011. DOI: <https://www.medscape.com/viewarticle/752169>
49. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg*. 2019;6(3):223-32. DOI: <https://10.1002/ams2.411>
50. Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol*. 2006;208(3):327-39. DOI: <https://10.1002/path.1871>
51. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(2):238-47. DOI: <https://10.1001/jama.290.2.238>
52. Wunderink RG, Laterre PF, Francois B, Perrotin D, Artigas A, Vidal LO, et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1561-8. DOI: <https://10.1164/rccm.201007-11670C>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Lina María Martínez Sánchez: Concibió la idea, participó en la búsqueda bibliográfica, realizó aportes intelectualmente significativos a la redacción y corrección del manuscrito, aprobó la versión final.

Gabriela Mercado Avendaño: Participó en la concepción de la idea, realizó búsqueda bibliográfica, realizó aportes significativos en la redacción y revisión del manuscrito, aprobó la versión final.