



Artículo de reflexión

Sepsis: avances en biomarcadores, predictores y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada

Sepsis: advances in biomarkers, predictors and treatment of disseminated intravascular coagulation

Maria Alejandra Escobar^a
Lina Maria Martínez^b

^a Medicina, Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana Medellín, Colombia.

^b Asesora Metodológica, Bact. Esp Hematología, MSC Coordinadora Línea de Investigación Hematología. Grupo de Investigación de Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la sepsis se puede definir como la respuesta inflamatoria desmesurada que lleva a un fallo multisistémico; es una de las causas de la coagulación intravascular diseminada. El diagnóstico de esta patología todavía se debate entre varias escalas que se han planteado, como la *International Society on Thrombosis and Haemostasis DIC Score* y el de la *Japanese Association for Acute Medicine*. Los estudios actuales se inclinan a medir otros tipos de marcadores para un diagnóstico más preciso, como son el complejo TAT, los fragmentos de protrombina 1+2, el PAI-1 y la proteína C. **Objetivo:** analizar los últimos biomarcadores y predictores que se han reportado en pacientes con coagulación intravascular diseminada asociada con sepsis. **Métodos:** se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos científicos en la que se incluyeron los artículos publicados en los últimos 5 años. **Conclusión:** el diagnóstico y la predicción de la CID en patologías como la sepsis aún son inciertos debido a la sensibilidad que tienen muchas de las pruebas mencionadas. En cuanto al tratamiento cada vez es más claro que se debe plantear una terapia mixta.

Palabras clave: sepsis, coagulación intravascular diseminada, anticoagulantes.

© 2026 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: diciembre 14 de 2023
Fecha aceptado: octubre 3 de 2024

Autor para correspondencia.
Maria Alejandra Escobar
mariaa.escobar@upb.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1521

ABSTRACT

Introduction: sepsis can be defined as an excessive inflammatory response leading to multisystem failure, being one of the causes of disseminated intravascular coagulation (DIC). Discussion remains on the use of one of the various proposed DIC diagnostic scales, including the *International Society on Thrombosis and Hemostasis DIC Score* and *Japanese Association for Acute Medicine score*. Current studies are likely to measure other types of markers such as the TAT complex, prothrombin fragments 1+2, PAI-1 expression and C reactive protein, for a more accurate diagnosis. **Objective:** to analyze the latest biomarkers and predictors reported in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. **Methods:** a literature review in scientific databases, including articles published in the last 5 years, was performed. **Conclusion:** the diagnosis and prediction of DIC induced by some conditions such as sepsis, are still uncertain due to the sensitivity of many of the abovementioned tests. Regarding treatment, there is increased evidence of the need to propose combination therapy

Key words: sepsis, intravascular disseminated coagulation, anticoagulants.

© 2026 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La sepsis se puede definir como el fallo multisistémico a causa de una respuesta inflamatoria descontrolada asociada con un microorganismo.^{1,2} Esta patología puede progresar a choque o ser mortal dependiendo de la cantidad de órganos afectados.^{2,3} Se estima la mortalidad en 25% en los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁴ Teniendo en cuenta que los casos de sepsis se estiman en cerca de 1.7 millones anuales en los Estados Unidos, se vuelve crucial el diagnóstico temprano para iniciar el tratamiento oportuno.^{2,5}

La coagulación intravascular diseminada (CID) se considera un síndrome adquirido que causa la activación de la cascada de la coagulación, con la consiguiente formación de coágulos dentro de los vasos sanguíneos, afectando de manera especial la microvasculatura. En los pacientes hospitalizados suele complicarse en 26% a 91% por la sobreactivación del proceso de la coagulación, que a pesar de ser natural frente a una infección, en los casos con CID pierde su regulación afectando en forma grave al huésped, con una mortalidad de cerca de 34%.⁶⁻⁸

Los criterios actuales para predecir el desarrollo de CID en pacientes con o sin sepsis son los de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH DIC score)* y de la *Japanese Association for Acute Medicine (JAAM)*. El primero evalúa los valores de plaquetas, INR, dímero-D y fibrinógeno.⁹ Sin embargo el artículo de Saito y col.¹⁰ plantea una diferencia del puntaje, lo cual crea la duda de si los índices de laboratorio son suficientes para el diagnóstico y predicción del desarrollo de CID en pacientes con sepsis. De ahí la importancia de encontrar variables más específicas. Se han propuesto diferentes predictores como son los niveles de glucosa sérica, comorbilidades como falla cardíaca congestiva, pérdida de peso y problemas circulatorios pulmonares.^{11,12}

Los reportes sobre la eficacia de los anticoagulantes no es unánime, aunque en países como Japón la antitrombina derivada de plasma y la tromomodulina soluble humana recombinante se usan hace décadas, se observa que en algunos sujetos mejoran el ISTH DIC score.^{13,14} Por ello el objetivo de esta revisión es la búsqueda de predictores específicos para un diagnóstico precoz de la CID.

METODOLOGÍA

Entre junio y julio de 2023 se examinaron las bases electrónicas de datos de literatura científica (EPUB, SciELO, ScienceDirect, UP to DATE) para investigar artículos elegibles de los últimos 5 años (2018-2023) que trataran el tema sobre predictores en la coagulación intravascular diseminada asociada con sepsis. Los términos de búsqueda empleados fueron "sepsis", "antitrombina", "trombomodulina", "trombocitopenia", se incluyeron todos los artículos en inglés y español.

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis es uno de los riesgos más grandes de muerte por infección en América Latina.¹⁵ En Colombia se estima que 22,9% de los casos ingresados requieren traslado a la UCI y 18,6% de estos fallecen.¹⁶

La incidencia de sepsis varía depende de los diferentes reportes, por ejemplo Rodríguez y col.¹⁶ realizaron un estudio en varios hospitales universitarios de Colombia donde incluyeron 2.681 pacientes con sepsis, de ellos 31%

por infección nosocomial y 69% en la comunidad. De los que que tenían infección intrahospitalaria, se encontró que la más frecuente era neumonía (26,6%) seguida de la del tracto urinario (20,4%) y en las extrahospitalarias fue la del tracto digestivo (28,6%) seguida de neumonía (22,8%).

La incidencia de CID depende del tipo de hospital donde se realice el análisis, la selección de los pacientes y el criterio para el diagnóstico, por lo tanto, los datos no son claros. En Colombia, un estudio en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl informó que 7% que ingresaron al servicio de urgencias presentaban sepsis y 2% de ellos se complicaron con CID.¹⁷ Se estima a nivel global que la CID ocurre entre 30 y 60% de los casos de sepsis severa.¹⁸

DIAGNÓSTICO

Antes se formulaba el diagnóstico de sepsis sin disponer de exámenes específicos que probaran que el paciente cursaba con un cuadro séptico, se establecía al confirmar la presencia de un patógeno infeccioso y cumplía por lo menos con 2 de los 4 Sistémica Inflammatoria Response Criterio (SIRSS).¹⁹⁻²¹ El problema era que no se hacía diferencia entre los pacientes que estaban cursando una respuesta inflamatoria normal y aquellos que no.^{19,22}

En 2001 se redefinió el concepto de sepsis incluyendo la hipotensión aguda como evidencia clave de choque séptico.^{19,23} En 2016 se interpretó como a una respuesta no hemostática del paciente ante una infección, dando como consecuencia un fallo multisistémico que se evaluaba por la Sequential Organ Failure Assesment (SOFA).

Para los pacientes por fuera de la UCI se tenía una escala más rápida que no necesitaba exámenes de laboratorio, conocida como qSOFA. Permite la evaluación de un paciente con sospecha de sepsis que no ha ingresado al servicio de urgencias.^{6,24}

La ISTH define la CID como una trombocitopenia con prolongación del tiempo de protrombina (PT) y elevación de los marcadores relacionados con la fibrina, así como un descenso del fibrinógeno, además de estos criterios añadió biomarcadores como la proteína C y antitrombina. En 2017 se introdujo el Sepsis Onduced Coagulopathy (SIC) criteria, que une los factores determinantes de la sepsis, es decir, la infección más el fallo multisistémico y un desorden de coagulación.^{25,26}

TRATAMIENTO

El inicial en pacientes con diagnóstico de sepsis depende del estado hemodinámico que presenten. Los que ingresan con choque séptico deben recibir líquidos endovenosos (LEV), una posible iniciación de vasoactivos como norepinefrina

o epinefrina para mejorar la hipotensión y esteroides para la inflamación.²⁷ Esto de la mano con antibióticos de amplio espectro según los sitios de infección, siendo los más frecuentes neumonía, infecciones abdominales, urinarias y primarias del torrente sanguíneo. En quienes presentan disfunción cardíaca e hipoperfusión se recomienda el uso de dobutamina, epinefrina y cuando hay compromiso respiratorio se utiliza oxígeno nasal de alto flujo.¹⁹

Como en la CID hay activación de la coagulación seguida de una coagulopatía, se puede presentar aumento de la fibrina con descenso de los inhibidores de la coagulación como la antitrombina, proteína C, proteína S y la trombotomodulina, por ello se inicia el manejo con anticoagulantes o el suministro de los inhibidores séricos que estén disminuidos como por ejemplo la trombotomodulina recombinante humana.^{28,29}

La heparina se usa en forma rutinaria en sepsis, pero no hay estudios que evidencien la eficacia con solo este tratamiento cuando hay CID y sepsis. Sin embargo, un ensayo controlado aleatorio a gran escala sobre la eficacia de la heparina y la trombotomodulina en pacientes con CID asociada con malignidad hematológica, en un subgrupo de 80 personas con sepsis se encontraron tasas de resolución de 67,5% con trombotomodulina y 55,6% con heparina.^{24,30}

La trombotomodulina recombinante se desarrolló en Japón en 2008 para pacientes con CID. Sin embargo, el estudio de Akasoki y col.¹⁴ analizó 13 casos con CID a quienes se suministró trombotomodulina recombinante humana, no reveló que fuera eficaz.

Otro tratamiento que se ha planteado es el uso de antitrombina. Kienast y col.³¹ analizaron 563 pacientes, a 286 les suministraron antitrombina y a 277 placebo, sin otro tipo de anticoagulante como la heparina. El estudio reportó una reducción de la mortalidad de 14,6% en 28 días.

El estudio de Wada y col.²⁹ evaluó 2.839 pacientes con CID secundaria a diferentes patologías, encontrando que cuando la causa principal era una infección, la curva de supervivencia era mayor aplicando una terapia mixta, es decir antitrombina y trombotomodulina, en comparación con aquellos que solo recibían trombotomodulina.

PATÓGENOS RELACIONADOS CON LA SEPSIS

El estudio realizado por Rodríguez y col. en Colombia¹⁶, evaluó los patógenos más comunes encontrando en las muestras de sangre que las más frecuentes fueron las bacterias gram negativas (58%), seguidas de las gram positivas (40%) y en menor proporción los hongos (2%). La bacteria más común fue la *Escherichia coli* en 22,8%, luego *Staphylococcus aureus* en 15,7% y la *Klebsiella pneumoniae* 13,7%.¹⁶ Aunque no son tan comunes las sepsis causadas por hongos, la *Candida sp* es la tercera causa de sepsis. En Estados Unidos en pacientes adultos se reportan cerca de 2.000 casos anuales de sepsis fúngica.³²

PREDICTORES Y FACTORES DE RIESGO

Fuera de los criterios que se usan a diario para el diagnóstico de la CID asociada con sepsis, no hay ninguna prueba de laboratorio que pueda indicar que el paciente vaya o no a presentar esta complicación que se considera mortal en la mayoría de los casos. Los puntajes desarrollados no tienen en cuenta comorbilidades como la falla cardíaca o la enfermedad hepática que pueden ser factores determinantes.^{33,34}

Rinaldi y col.³³ estudiaron dos grupos de pacientes con sepsis, uno el de aquellos con CID y otro que no la desarrollaron. La comorbilidad que más incidió fue la enfermedad crónica renal en 36% de los casos, otros factores relacionados fueron la edad (mayores de 60 años), cáncer hematológico en especial linfoma no Hodgkin, enfermedades metabólicas, así como índice bajo de albumina que tiene relación directa con la funcionalidad del hígado.

Un factor clave en la predicción de esta complicación es el nivel sérico de glucosa, pues la resistencia a la insulina se encuentra en muchos pacientes críticos.^{2,34,35}

Se ha demostrado que el control de la glucemia es clave para el tratamiento de la sepsis severa.^{36,37} Pero no solo se han investigado los factores que aumentan el riesgo de CID. Solanki y col.⁵ encontraron factores que reducían el riesgo de presentar esta complicación, como es la raza caucásica en comparación con los afroamericanos, debido posiblemente a los altos niveles del factor Von Willebrand, el factor VIII y fibrinógeno.^{38,39}

Otro hallazgo importante de resaltar es el conocimiento de los medicamentos hipoglicemiantes con el riesgo de padecer CID. Kothari y col. hallaron que algunos hipoglucémicos tenían efectos antiinflamatorios por la modulación que hacían en las vías de inflamación^{40,41}, pudiendo ser esta la explicación por la cual se encontraron menores índices de riesgo en pacientes diabéticos no tratados con insulina sino con otros hipoglicemiantes.^{42,43}

BIOMARCADORES

Es claro que en la CID hay compromiso del proceso de fibrinólisis, por ello es importante determinar el grado de alteración en los pacientes con sepsis para poder sugerir si puede o no progresar a una coagulopatía como la CID. Uno de los marcadores potenciales para medirlo es el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), que ha sido ampliamente estudiado encontrado una correlación entre el aumento de este y una mayor mortalidad.^{44,45}

Los marcadores de generación de trombina han adquirido relevancia para la medición de la severidad que puede presentar la CID, siendo los principales los de generación de trombina, el complejo antitrombina-trombina (TAT) y los fragmentos de protrombina 1 + 2 (F1 +2). Dos estudios

demonstraron que el complejo TAT tenía cierta precisión para predecir el desarrollo de sepsis dentro de 5 días en pacientes con sepsis.⁴⁶⁻⁴⁸ Otro biomarcador es la proteína C. El estudio de Koyama y col.⁴⁹ reveló que en sepsis surgían anomalías hemostáticas como la disminución de proteína C.^{50,51} Se ha visto también que los pacientes que poseen niveles deficientes de antitrombina sérica son más propensos a desarrollar falla multisistémica y muerte con sepsis severa.^{24,29}

CONCLUSIONES

La CID no tiene una guía de diagnóstico unificada y aunque las comorbilidades pueden indicar cuales pacientes tienen una probabilidad alta de desarrollar esta patología, no es suficiente para poder predecir que la vayan a desarrollar. Es por esto que la búsqueda de biomarcadores es importante para el manejo oportuno. Sin embargo, el diagnóstico de esta enfermedad no es el único obstáculo que se presenta, es claro que el enfoque del tratamiento debe estar en el problema principal que es el estado protrombótico y aunque no se haya encontrado aun un solo anticoagulante que pueda ser clave en el manejo, la posibilidad de una terapia mixta puede llegar a ser una buena alternativa.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Larsen JB, Pihl R, Aggerbeck MA, Larsen KM, Hvas CL, Johnsen N, et al. Inter- α -inhibitor heavy chain H4 and sepsis-related coagulation disturbances: Another link between innate immunity and coagulation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(2):100078. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100078
2. Zhang J, Wang M, Hu X, Li N, Loh P, Gong Y, et al. Electroacupuncture-driven endogenous circulating serum exosomes as a potential therapeutic strategy for sepsis. *Chin Med.* 2023;18(1):106. doi: 10.1186/s13020-023-00816-7.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Rhodes Kievan D, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* 2020;395:200-11 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
4. Vincent JL., Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, Loeches IM, Wittebole X et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med.* 2018;44:337–44. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5043-2>

5. Solanki D, Lal D, Sunny A, Han X, Iyanar S, Halder A., et al. Temporal Trends, Predictors, and Outcomes of Disseminated Intravascular Coagulation in Hospitalizations With Sepsis. *Cureus*. 2022;14(7):e27477. doi: 10.7759/cureus.27477
6. Mori H, Harada-Shirado K, Kawano N, Hayakawa M, Seki Y, Uchiyama T, et al. Net reclassification index in comparison of prognostic value of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria by Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis and International Society on Thrombosis and Haemostasis: a multicenter prospective cohort study. *Thromb J*. 2023;21(1):84. doi: 10.1186/s12959-023-00523-1.
7. Jhang WK, Ha E, Park SJ. Evaluation of disseminated intravascular coagulation scores in critically ill pediatric patients with septic shock. *J Crit Care*. 2018;47:104-108. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.06.017.
8. 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: 10.1002/ams2.411
9. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, et al.: Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care*. 2016;20:287. doi: 10.1186/s13054-016-1468-1
10. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care*. 2019;50:23-30. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.009.
11. Liu D, Fan Y, Zhuang Y, Peng H, Gao C, Chen Y. Association of Blood Glucose Variability with Sepsis-Related Disseminated Intravascular Coagulation Morbidity and Mortality. *J Inflamm Res*. 2022;15:6505-16. doi: 10.2147/JIR.S383053.
12. Wu Z, Liu J, Zhang D, Kang K, Zuo X, Xu Q, et al. Expert consensus on the glycemic management of critically ill patients. *J Intensive Med*. 2022;2(3):131-145. doi: 10.1016/j.jointm.2022.06.001.
13. Yamakawa K, Ohbe H, Taniguchi K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Time Trends of the Outcomes and Treatment Options for Disseminated Intravascular Coagulation: A Nationwide Observational Study in Japan. *JMA J*. 2020;3(4):313-320. doi: 10.31662/jmaj.2020-0013
14. Akahoshi T, Kaku N, Shono Y, Yamamoto Y, Takahashi K, Iyonaga T, et al. Impact of Antithrombin Activity Levels Following Recombinant Antithrombin Gamma Therapy in Patients with Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;10760296221135790. doi: 10.1177/10760296221135790.
15. Fabian J. The declaration of São Paulo: sepsis as the main cause of preventable death and disability in Latin America. A call to action in order to reduce the burden of sepsis. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2019;47(1):76-77. doi: 10.1097/CJ9.0000000000000090
16. 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. *Critical Care Medicine*, 2011;39(7):1675–82. doi:10.1097/ccm.0b013e318218a35e
17. Arango Barrientos M. Coagulación intravascular diseminada. *Iatreia* 2012;23(4):345-53. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.11140>
18. Adelborg K., Larsen JB, Hvas, A. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*. 2021;192(5):803–18. doi:10.1111/bjh.17172
19. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 1):67-72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11
20. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506
21. Hong N, Liu C, Gao J, Han L, Chang F, Gong M, Su L. State of the Art of Machine Learning-Enabled Clinical Decision Support in Intensive Care Units: Literature Review. *JMIR Med Inform*. 2022;10(3):e28781. doi: 10.2196/28781.
22. Basodan N, Al Mehmadi AE, Al Mehmadi AE, Aldawood SM, Hawsawi A, Fatini F, Mulla ZM, Nawwab W, Alshareef A, Almhadi AH, Ahmed A, Bokhari A, Alzahrani AG. Septic Shock: Management and Outcomes. *Cureus*. 2022;14(12):e32158. doi: 10.7759/cureus.32158.
23. Yoon BR, Seol CH, Min IK, Park MS, Park JE, Chung KS. Biomarker-Based Assessment Model for Detecting Sepsis: A Retrospective Cohort Study. *J Pers Med*. 2023 Jul 27;13(8):1195. doi: 10.3390/jpm13081195.
24. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2023;11(1):24. doi: 10.1186/s40560-023-00672-5. PMID: 37221630
25. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, Thachil J, Warkentin TE, Levi M, Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(8):1265–8. doi: 10.1111/jth.14482
26. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989–94. doi: 10.1111/jth.14578
27. Badaeux JE, Martin JB. Emerging Adjunctive Approach for the Treatment of Sepsis: Vitamin C and Thiamine. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(3):343-351. doi: 10.1016/j.cnc.2018.05.002.
28. Giustozzi M, Ehrhinder H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsecka A, et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev*. 2021;50:100864. doi: 10.1016/j.blre.2021.100864.

29. Wada H, Kawasugi K, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, Takezako N et al. Sepsis-Associated DIC with Decreased Levels of Antithrombin and Fibrinogen is the Target for Combination Therapy with Thrombomodulin Alfa and Antithrombin. *TH Open*. 2023;22;7(1):e65-e75. doi: 10.1055/a-2009-9073.
30. Nishita Y, Taga M, Sakurai M, Iinuma Y, Masauji T. Prognostic factors in patients with septic disseminated intravascular coagulation treated with thrombomodulin: the effect of reduced thrombomodulin dose; a single-center, retrospective, observational study. *J Pharm Health Care Sci*. 2022;8(1):32. doi: 10.1186/s40780-022-00264-9.
31. 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: 10.1111/j.1538-
32. Pouymiró Brooks Y, Pouymiró Brooks I, Pouymiró Pubillonnes PO. Infección sistémica por Candida en unidades de cuidados intensivos neonatales. *MEDISAN*. 2011;15(8):1141-155.
33. Rinaldi I, Sudaryo MK, Prihartono NA. Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis and Associated Factors. *J Clin Med*. 2022;11(21):6480. doi: 10.3390/jcm11216480.
34. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al .Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9_suppl):8S-28S. doi: 10.1177/1076029618806424.
35. Melis MJ, Miller M, Peters VBM, Singer M. The role of hormones in sepsis: an integrated overview with a focus on mitochondrial and immune cell dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(9):707-725. doi: 10.1042/CS20220709.
36. Rivas AM, Nugent K. Hyperglycemia, Insulin, and Insulin Resistance in Sepsis. *Am J Med Sci*. 2021;361(3):297-302. doi: 10.1016/j.amjms.2020.11.007
37. Miyauchi H, Fujioka K, Okubo S, Nishida K, Ashina M, Ikuta T et al. Insulin therapy for hyperglycemia in neonatal sepsis using a preterm mouse model. *Pediatr Int*. 2020;62(5):581-586. doi: 10.1111/ped.14126
38. Ramasamy R, Milne K, Bell D, Stoneham S, Chevassut T. Molecular mechanisms for thrombosis risk in Black people: a role in excess mortality from COVID-19. *Br J Haematol*. 2020;190(2):e78-e80. doi: 10.1111/bjh.16869.
39. Temba GS, Vadaq N, Wan J, Kullaya V, Huskens D, Pecht T, et al. Differences in thrombin and plasmin generation potential between East African and Western European adults: The role of genetic and non-genetic factors. *J Thromb Haemost*. 2022;20(5):1089-1105. doi: 10.1111/jth.15657. Epub 2022 Feb 10.
40. Takahashi M, Shibasaki M, Echizen H, Kushiyaama A. Comparisons between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other classes of hypoglycemic drugs using two distinct biomarkers of pancreatic beta-cell function: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020 24;15(7):e0236603. doi: 10.1371/journal.pone.0236603
41. La Grotta R, de Candia P, Olivieri F, Matakchione G, Giuliani A, Rippon MR, et al. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin. *Cell Mol Life Sci*. 2022;3;79(5):273. doi: 10.1007/s00018-022-04289-z
42. Ajjan RA, Kietsiroje N, Badimon L, Vilahur G, Gorog DA, Angiolillo DJ, Russell DA, Rocca B, Storey RF. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J*. 2021;42(23):2235-2259. doi: 10.1093/eurheartj/ehab128
43. Aota T, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Wada H. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study: comment. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):679-80. doi: 10.1111/jth.12822.
44. Tipoe TL, Wu WKK, Chung L, Gong M, Dong M, Liu T, et al. Plasminogen Activator Inhibitor 1 for Predicting Sepsis Severity and Mortality Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2018;18;9:1218. doi: 10.3389/fimmu.2018.01218
45. 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. *J Crit Care*. 2018;43:48-53. doi: 10.1016/j.jccr.2017.07.049
46. Kushimoto S, Wada H, Kawasugi K, Okamoto K, Uchiyama T, Seki Y, et al. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/ DIC subcommittee. Increased ratio of soluble fibrin formation/ thrombin generation in patients with DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(6):628-32. doi: 10.1177/1076029612451648
47. Mei H, Jiang Y, Luo L, Huang R, Su L, Hou M, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study. *Thromb Res*. 2019;173:20-26. doi: 10.1016/j.thromres.
48. Seo JW, Kim HK, Kim JE, Park S, Cho HI. Prognostic values of the factor Xa-activated clotting time and endogenous thrombin potential in patients suspected of having disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2009;123(4):565-72. doi: 10.1016/j.thromres.2008.03.017
49. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014;13;18(1):R13. doi: 10.1186/cc13190.
50. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014;13;18(1):R13. doi: 10.1186/cc13190.
51. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JE, Lopez-Rodriguez A et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;8;344(10):699-709. doi: 10.1056/NEJM200103083441001