

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Sistema de estudios de posgrado

Posgrado de Medicina Interna

Propuesta de Manejo Diagnóstico y Terapéutico de la Coagulopatía Inducida por Sepsis

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en
Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Sustentante: Daniel Xu Carranza

2023

Dedicatoria

A mi padres y mis hermanos, por su esfuerzo, paciencia, compañía y comprensión

Agradecimientos

Al servicio de Medicina Interna por todos los años de academia y formación en mi desarrollo profesional

Al Dr. Pablo Álvarez quien fue tutor y guía el desarrollo de muchas ideas

Al Dr. Luis Montero por toda la orientación y ayuda brindada

A mis amigos por todo el apoyo incondicional

A Valery Monge por toda la paciencia y comprensión

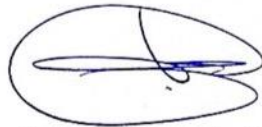
A todos mis compañeros de residencia por su compañía en esta formación

Esta Tesis fue aceptada por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna



Dr. Carlos Araya Fonseca

Representante del Decano Sistema de Estudios de Posgrado



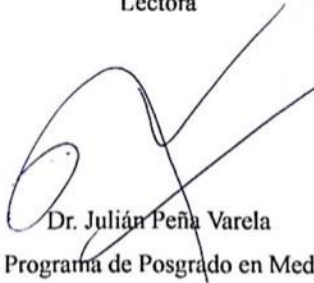
Dr. Pablo Álvarez Aguilar

Profesor Guía



Dra. Karina Álvarez Arguedas

Lectora



Dr. Julián Peña Varela

Director del Programa de Posgrado en Medicina Interna



Dr. Daniel Xu Carranza

Sustentante

Carta de revisión filológica

San José, 21 de octubre de 2023

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Posgrado de Medicina Interna

Presente

Sirva la presente para saludarlos y expresar que en mi calidad de Licenciado en Filología he revisado la redacción, ortografía y estilo del Trabajo Final de Graduación titulado: “**Propuesta de Manejo Diagnóstico y Terapéutico de la Coagulopatía Inducida por Sepsis**”, elaborado por el sustentante Daniel Xu Carranza. Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna. Por lo tanto se puede dar fe del correcto español que este contiene.

Sin otro apartado por indicar, a continuación me suscribo,



Lic. Jorge Arturo Romero Zúñiga
Número de cédula: 19350779
Filólogo

Tabla de contenidos

Resumen.....	VI
Abstract	VII
Abreviaturas	VII
Lista de tablas e imágenes	VII
Capítulo I.....	1
Introducción.....	1
Objetivos	3
Epidemiología.....	4
Capítulo II Planteamiento fisiológico y fisiopatológico	6
Fisiología de la coagulación	6
Fisiopatología del choque séptico	15
Fisiopatología de la coagulopatía inducida por sepsis	30
Capítulo III Métodos diagnósticos de la coagulopatía inducida por sepsis	40
Evolución hasta el diagnóstico de CIS	40
Validación de la escala de CIS	43
Estudios diagnósticos utilizados en la evaluación hemostática de pacientes sépticos	46
Diagnósticos diferenciales	52
Propuesta de abordaje diagnóstico de la coagulopatía asociada con sepsis	56
Capítulo IV Manejo del paciente con coagulopatía asociada a sepsis y su espectro	
clínico: CIS y CID	60
Evolución histórica en el manejo de CIS y CID asociado con sepsis	61
Escenario actual de las opciones farmacológicas para CIS y CID	63
Propuesta de algoritmo terapéutico y diagnóstico en el manejo de CIS y CID	67
Conclusión	70
Referencias bibliográficas	71

Resumen

La sepsis es un síndrome altamente incidente a nivel comunitario y en los centros hospitalarios. A pesar de todos los avances tecnológicos en cuanto a diagnóstico, tratamiento y monitoreo es responsable de una gran cantidad de fallecimientos anualmente. Debido a su gran carga de morbimortalidad es necesario el análisis y la búsqueda de áreas de mejora.

La coagulopatía inducida por sepsis se ha reconocido como un fenómeno principal en el desarrollo de su fisiopatología. En vista del contexto mundial y el papel de la sepsis en la sociedad, así como del rol de las alteraciones coagulopáticas y su consistente asociación con peores desenlaces clínicos se realizó una propuesta de abordaje diagnóstico y terapéutico para la coagulopatía asociada con sepsis.

Para la realización del mismo, fue fundamental el análisis de las bases fisiológicas de la coagulación e inmunidad, así como los mecanismos fisiopatológicos que permiten la instauración de la sepsis y sus complicaciones. Además, se realizó una búsqueda exhaustiva a partir de los motores de búsqueda de Pubmed, Google Scholar, Scielo y bases de datos de la Universidad de Costa Rica (UCR) sobre ensayos diagnósticos y terapéuticos en el abordaje de la coagulopatía asociada a sepsis. A continuación se procedió al análisis y a la descripción de dichos estudios, posteriormente se propuso el algoritmo diagnóstico y terapéutico como herramienta clínica en la evaluación de pacientes con sepsis.

Abstract

Sepsis is a highly incident syndrome at the community level and in hospitals. Despite all the technological advances in diagnosis, treatment and monitoring, it is responsible for a large number of deaths annually. Due to its high burden of morbidity and mortality, analysis and search for areas for improvement are necessary. Sepsis-induced coagulopathy has been recognized as a major phenomenon in the development of its pathophysiology. In view of the global context and the role of sepsis in society, as well as the role of coagulopathic alterations and their consistent association with worse clinical outcomes, a proposal for a diagnostic and therapeutic approach was made for coagulopathy associated with sepsis. To carry it out, the analysis of the physiological bases of coagulation and immunity was essential, as well as the pathophysiological mechanisms that allow the establishment of sepsis and its complications. In addition, an exhaustive search was carried out using the search engines Pubmed, Google Scholar, Scielo and Universidad de Costa Rica (UCR) databases on diagnostic and therapeutic trials in the approach to coagulopathy associated with sepsis. Next, the analysis and description of these studies was carried out and subsequently the diagnostic and therapeutic algorithm was proposed as a clinical tool in the evaluation of patients with sepsis.

Índice de tablas e imágenes

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier sobre la mortalidad asociada con sepsis en pacientes críticos.....	3
Figura 2: Modelos actual de la coagulación enzimática.....	9
Figura 3: Cascada de la fibrinólisis.....	11
Tabla 1: Diferencias entre ambas ramas del sistema inmune	13
Figura 4: Desarrollo fisiopatológico de la sepsis	17
Figura 5: Espectro clínico de la coagulopatía asociada a sepsis.....	28
Tabla 2: Criterios diagnósticos para CIS y CID según la ISHT y la JAAM.....	31
Tabla 3: Pruebas viscoelásticas y su interpretación	36
Algoritmo diagnóstico	41
Algoritmo terapéutico	48

Abreviaturas

ADP: adenosín fosfato

AR: artritis reumatoide

AT: anti trombina

CD: cluster differentiation

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

CIS: coagulopatía inducida por sepsis

CID: coagulación intravascular diseminada

CO₂: dióxido de oxígeno

CPA: células presentadoras de antígenos

DAMP: patrones moleculares asociados a daño

ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

fVW: factor Von Willebrand

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

HIT: trombocitopenia inducida por heparina

HLA: antígeno leucocitario humano

HLH: Síndrome hemofagocítico

HR: Hazard ratio

IC: intervalo de confianza

ICAM: molécula de adhesión intercelular 1

IFT: inhibidor del factor tisular

IFR: factor regulador de interferón

IFN: interferón

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

ISHT: sociedad internacional de hemostasia y trombosis

JAAM: asociación de medicina aguda de Japón

OMS: Organización Mundial de Salud

LES: lupus eritematosos sistémico

MAT: microangiopatía trombótica
NET: trampas extracelulares de neutrófilos
NF- κ B: factor nuclear kappa B
NLR: proteínas ricas en leucina del dominio de oligomerización de nucleótidos
NO: óxido nítrico
PAI: Inhibidor del activador del plasminógeno
PCA: Proteína C activada
PCR: reacción en cadena de polimerasa
PAM: presión arterial media
PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos
PF: plasmaféresis
PFC: plasma fresco congelado
PG: prostaglandinas
PRR: receptor reconocedor de patrón
PTI: purpura trombocitopénica autoinmune
PTT: púrpura trombocitopenia trombótica
RAP4: receptor activador de proteasas 4
RIG: receptores de helicasas tipo gen 1 inducibles por ácido retinoico
ROTEM: tromboelastometría rotacional
ROS: especies reactivas de oxígeno
SAF: Síndrome anti fosfolípido (SAF)
SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SHU: síndrome hemolítico urémico
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
TAMOF: trombocitopenia asociada con fallo multiorgánico
TEG: tromboelastografía
Th: T colaboradora
TFG- β : factor de crecimiento tumoral beta
TLR: receptores tipo toll
TM: trombomodulina

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

TPA: activador tisular del plasminógeno

TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina

UCI: unidad de cuidado intensivo

UCR: Universidad de Costa Rica

UPA: activador uroquinasa del plasminógeno

VCAM: molécula de adhesión vascular 1

CAPÍTULO I

Introducción

Para el año 2017, la Organización Mundial de Salud (OMS) reportó que aproximadamente 1 de cada 5 muertes a nivel mundial, eran secundarias a procesos sépticos; fenómeno que se tornó más evidente con la evolución de la pandemia por el COVID 19.

De ahí que sepsis, se define, según el consenso mundial de SEPSIS – 3 como una respuesta inmunológica desregulada frente a un insulto infeccioso. Mientras tanto, el choque séptico, su manifestación más severa, se reconoce como el estado de hipotensión persistente en el cual se requieren de vasopresores para alcanzar una presión arterial media (PAM) > 65mmHg y un lactato mayor a 2mmol/L a pesar de una adecuada reanimación (1).

A pesar de los avances tecnológicos en cuanto a métodos diagnósticos, de monitoreo y terapéuticos, así como la aplicación de lineamientos nacionales y globales en los centros hospitalarios, difícilmente se ha logrado cambiar el curso de la enfermedad establecida. Esta realidad ha puesto en evidencia la necesidad de una adecuada comprensión de los mecanismos que permiten la instauración de la sepsis y el planteamiento de hipótesis terapéuticas basadas en los mecanismos fisiopatológicos individuales. Es por esto que gran parte de la investigación mundial, se ha centrado en caracterizar y mejorar el conocimiento respecto a las diferentes respuestas clínicas y fenotipos asociados con la sepsis. A partir de estudios genéticos, metabólicos, bioquímicos y clínicos se ha pretendido detallar cómo es el perfil de los pacientes con sepsis y choque séptico, con la intención de profundizar en la comprensión y en los abordajes de tratamiento más personalizados (2).

Gracias a estos estudios, actualmente se sabe que los trastornos coagulopáticos son acompañantes frecuentes en la sepsis, no solo son como una manifestación clínica, sino también como parte esencial en el desarrollo fisiopatológico del fallo multiorgánico y, por ende, un determinante de peores desenlaces clínicos (3, 4). Por lo tanto, el análisis de los trastornos en la coagulación en la población séptica es fundamental. Esta revisión propone el estudio del desarrollo fisiopatológico de la coagulopatía inducida por sepsis (CIS) con la

intención de plantear un algoritmo diagnóstico para la identificación de individuos con mayor riesgo de desenlaces adversos y presentar una estrategia terapéutica actualizada, así como un estudio de las opciones terapéuticas en la vanguardia del tratamiento de esta entidad.

Objetivos

Objetivo general

- Diseñar un algoritmo de abordaje diagnóstico y terapéutico de la coagulopatía inducida por sepsis aplicable para servicios de emergencias, hospitalización, unidades de cuidados intermedios y cuidado crítico.

Objetivos específicos

- Revisión de los mecanismos fisiopatológicos que participan en el desarrollo de la sepsis, el choque séptico y las alteraciones coagulopáticas.
- Revisión de los métodos diagnósticos y de una adecuada interpretación de las pruebas de coagulación durante estados de choque séptico.
- Enfatizar el reconocimiento de complicaciones y fenotipos coagulopáticos en el choque séptico y posibles estrategias terapéuticas.

Epidemiología

Para el año 2020, según el estudio realizado por Rudd y cols, en el cual se diseñó un análisis global de la carga de la enfermedad por sepsis, la incidencia de la misma había descendido desde 1990 hasta el 2017. Sin embargo, sigue siendo una entidad de alta incidencia tanto comunitaria como hospitalariamente. Aproximadamente, 48.9 millones de casos de sepsis se reportaron para el 2017, de los cuales 11 millones fallecieron. Esto representó el 19.7 % de muertes de ese mismo año. Es claro que a pesar de disminuir la incidencia, con respecto a los años noventa, la sepsis y el choque séptico aun siguen siendo una patología de alto impacto mundial (5).

A la fecha existen pocos datos nacionales publicados en relación con la incidencia del choque séptico y sus complicaciones. Por lo tanto, se analizó la base de datos del servicio de terapia intensiva del Hospital México para obtener datos regionales, en la cual se documentó que durante el primer semestre del 2023, de 450 pacientes ingresados, 166 presentaron sepsis, esto corresponde a un 25.78 % de los pacientes admitidos en unidades de cuidado intensivo. En este análisis se observó que 224 pacientes (49.78 %) del total de admitidos prestaron estado de choque y de esos un 34 % tuvieron un perfil distributivo. En cuanto al desenlace de estos pacientes se evidenció que la presencia de sepsis confiere un aumento en la mortalidad a los 28 días con una razón de riesgo de 2.0 (IC de HR: 1.26-3.17; p: 0.003), figura 1. Así mismo, la presencia de estado de choque también se asoció con un aumento en la mortalidad a los 28 días con una razón de riesgos de 4.52 (IC de HR: 2.57-7.97; p: 0.001) (6).

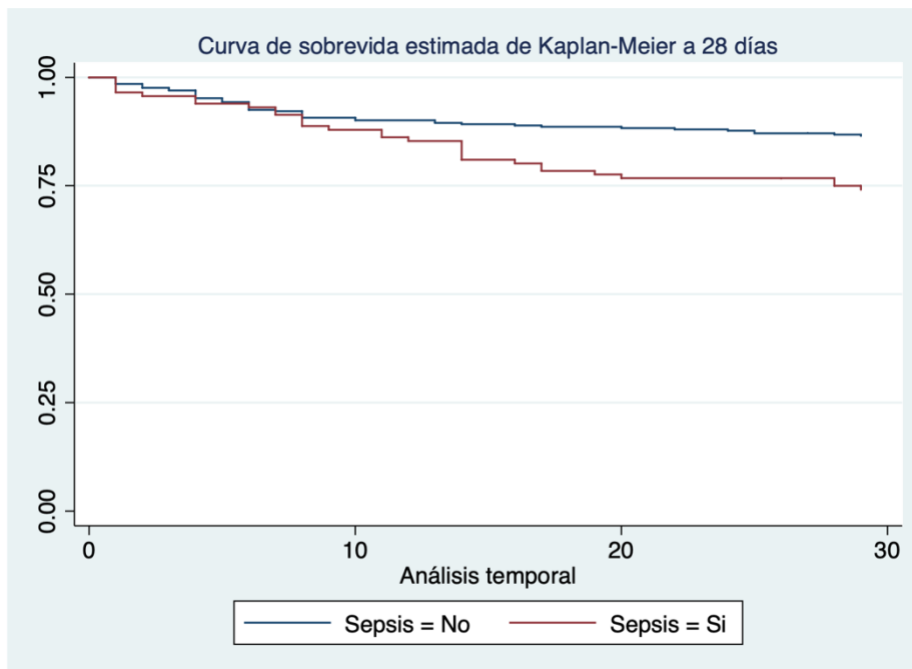


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier sobre la mortalidad asociada con sepsis en pacientes críticos. Extraído de la base de datos estadística del Hospital México

Estos datos nacionales evidencian que tanto la sepsis como el estado de choque son disfunciones orgánicas frecuentemente encontradas en la población hospitalaria en estado crítico y ambas entidades aumentan el riesgo de mortalidad. Tomando en cuenta que el Hospital México cubre un 40 % de la población nacional (red noroeste) (7) estos datos evidencian la necesidad de una adecuada comprensión fisiopatológica de estas entidades clínicas.

En cuanto a los trastornos coagulopáticos asociados con sepsis, desde sus primeras publicaciones en los años 60 hasta la fecha, la incidencia de la misma siempre ha tenido un comportamiento variable. Por lo tanto, distintos reportes han documentado porcentajes de incidencia oscilantes desde el 18 % hasta el 80 % en pacientes con sepsis. El más reciente estudio europeo y multicéntrico en Alemania documentó una prevalencia en pacientes con choque séptico de 24.2 % y una clara asociación con mayor mortalidad. Este estudio además tiene la ventaja de haberse basado en una escala validada para la documentación de CIS (3). De la misma forma, estudios observacionales han documentado un aumento en la mortalidad de hasta un 50 % en pacientes asociados con la coagulopatía durante procesos sépticos (4).

CAPÍTULO II Planteamiento fisiológico y fisiopatológico

El ser humano a lo largo de su existencia ha generado una serie de mecanismos de protección contra agentes infecciosos potencialmente letales. Estos mecanismos le han permitido sobrevivir y han evolucionado hasta convertirse en un sistema de alta complejidad que se comunica e interactúa con todos los sistemas del cuerpo. Además, es una respuesta altamente regulada, este hecho ha permitido el disfrute de su protección con la menor cantidad de daños colaterales posibles.

No obstante, cuando se pierde esta fina regulación sobreviene una serie de acontecimientos los cuales pueden poner en riesgo inminente la vida. Por lo tanto, este capítulo tiene el propósito de revisar los mecanismos fisiológicos, fisiopatológicos y los hallazgos clínicos que gobiernan la coagulopatía asociada con los procesos sépticos. Inicialmente, se estudiará la fisiología de la coagulación, la respuesta inflamatoria, posteriormente la transición a la sepsis y, por último, a los trastornos hemostáticos.

Fisiología de la coagulación

La función principal de la coagulación, es asegurar la integridad del sistema vascular. Cuando surge una lesión que disrumpe la conformación anatómica de los vasos sanguíneos se genera una serie de procesos fisiológicos destinados a corregir estas lesiones y mantener la viabilidad vascular. No obstante, estos procesos se llevan a cabo de forma coordinada y regulada con un sistema de contrapesos encargados de moderar esta primera respuesta fisiológica. Es decir, que para cumplir esta función reparadora, el sistema de la coagulación deberá de orquestar dos procesos fisiológicos distintos complementarios entre sí para mantener una adecuada homeostasis. A los eventos encargados de limitar la extravasación de sangre se les conoce como procesos hemostáticos, mientras tanto el sistema de contrapeso encargado de moderar la extensión de esta respuesta hemostática se le conoce como el sistema de anticoagulantes naturales y la fibrinólisis.

Hemostasia y formación del trombo

Una vez que se lesiona la pared vascular, la respuesta hemostática inicia de inmediato. Las acciones del sistema de la coagulación tienen lugar en la superficie luminal de los vasos sanguíneos. Aquí se desarrollan dos procesos hemostáticos: el primero, es la agregación y activación plaquetaria y el segundo es el inicio de la coagulación sanguínea. Ambos procesos interactúan entre ellos para lograr la formación de un trombo estable. A continuación se revisaran ambas fases, sin perder de vista que existe una constante comunicación molecular entre la formación del trombo plaquetario y la coagulación.

Formación del trombo plaquetario

Los vasos sanguíneos están recubiertos en su superficie luminal por el endotelio, las propiedades fisiológicas del mismo permiten una adecuada permeabilidad vascular y evita la agregación plaquetaria. Una vez que se lesiona, se exponen elementos al flujo sanguíneo que pueden iniciar la formación del trombo. En este caso, los dos elementos responsables de esta interacción son el colágeno y el factor tisular. Tales elementos están dispuestos, anatómicamente, en distintos sitios de la pared vascular, el colágeno, por ejemplo, se encuentra en la matriz sub endotelial y el factor tisular en el músculo liso (8). Tanto el colágeno como el factor tisular pueden iniciar la activación plaquetaria y dependiendo de la lesión, pueden participar ambas vías de forma paralela o predominar una de ellas.

Adhesión y activación plaquetaria

El colágeno subendotelial interactúa con las plaquetas por medio de dos glicoproteínas: la glicoproteína IV, cuando la unión entre el colágeno y las plaquetas es directa; por otra parte, la glicoproteína Ib-V-IX cuando la unión con las plaquetas se da por medio del factor Von Willebrand (fVW). Esta interacción, además de iniciar la adhesión plaquetaria, también es responsable de la activación plaquetaria. Es decir, las plaquetas no solo se fijan a la pared vascular lesionada, sino que inician a un proceso de cambios morfológicos celulares y de secreción de sustancias biológicamente activas que modulan el comportamiento de las plaquetas, células y moléculas vecinas (8).

Las plaquetas también pueden adherirse al plano endotelial en ausencia de colágeno. Esto es debido a que las lesiones endoteliales pueden inducir moléculas de adhesión a pesar de no

exponer el colágeno, lo cual permite la agregación plaquetaria con una eventualmente activación. (9)

Por otra parte, el factor tisular es la siguiente vía que participa en la formación del trombo. En este caso, promueve la activación plaquetaria por medio de la trombina, un proceso estrechamente relacionado con la coagulación. Todo inicia cuando la exposición del factor tisular activa al factor VII, posteriormente, se unirá a este y juntos activaran otros elementos de la cascada de la coagulación como el factor IX y el factor X. Estas proteínas, en conjunto con el factor tisular + VIIa, generaran de forma inicial, unas pequeñas cantidades de trombina. Esta es capaz de escindir el receptor activador de proteasas 4 (RAP4) en las plaquetas. El RAP4 juega un papel importante en la activación de las plaquetas adheridas, ya que promueve la liberación de adenosina, serotonina y tromboxanos A₂ (9).

Una vez que las plaquetas se adhieren a la superficie vascular y se activan, se producen cambios conformacionales en distintos receptores plaquetarios que estimulan la unión de las plaquetas con otras plaquetas, por ende, estimulan tanto el reclutamiento como la agregación plaquetaria. Una de las vías principales de la agregación y la interacción entre plaquetaria es la vía de la integrina α IIb β III. Esta integrina, una vez activada, aumenta su afinidad con el fibrinógeno, factor Von Willebrand y otros ligandos para fortalecer la comunicación plaqueta-plaqueta. Al mismo tiempo, otros mediadores bioquímicos liberados en la activación plaquetaria aumentan la robustez de esta interacción, en tal caso, concede estabilidad al coagulo. En esa misma línea, otros mediadores destacados son: adenosin fosfato (ADP), calcio, CD40L, moléculas de señalización linfocítica, por ejemplo. (9)

No hay que perder de vista que la formación del trombo es un proceso dinámico y heterogéneo. Como se puntualizó anteriormente, las vías que permiten la formación del mismo pueden trabajar todas de forma paralela, simultánea o depender, mayoritariamente, de solo una de las vías. Es heterogéneo, porque dentro del trombo como tal, no todos los componentes celulares se comportan igual. Algunas plaquetas se activarán, mientras tanto otras no, algunas se unirán y otros se terminarán desprendiendo del trombo. Además, las

características del trombo no solo están determinadas por el colágeno y el factor tisular, sino también por elementos físicos del lecho vascular, tales como el flujo y las fuerzas de cizallamiento.

Así mismo, juega un papel relevante la cantidad de plaquetas disponibles y los elementos moleculares asociados como: factores de la coagulación, de la fibrinólisis, sustancias liberadas por las plaquetas activadas e inhibidores plaquetarios. Por otro lado, mientras las plaquetas desarrollan su papel en la formación del trombo, otro proceso fisiológico se va dando concomitantemente, a saber, el proceso de la coagulación sanguínea.

Coagulación sanguínea

Hasta este momento, esta revisión fisiológica ha enfatizado el componente celular de la coagulación: las plaquetas y el endotelio. Sin embargo, concomitantemente a la interacción entre plaquetas y endotelio, también se está llevando a cabo la coagulación sanguínea. Proceso enzimático cuya finalidad es la formación de trombina y fibrina, elementos claves para asegurar una apropiada evolución del coagulo, con una adecuada estabilidad y robustez. Este proceso depende de una serie de zimógenos y cofactores (llamados factores de la coagulación), elementos moleculares que al escindir-se se activan y pueden activar otras proenzimas o facilitar los procesos hemostáticos.

Por mucho tiempo, el modelo utilizado para explicar el proceso enzimático de la coagulación fue la cascada de la coagulación. En la cual, el inicio de la coagulación parte de la activación enzimática por dos posibles vías: una vía intrínseca y una extrínseca. La vía intrínseca, depende de la activación del factor XII cuando se expone a cargas negativas. Mientras tanto, la vía extrínseca depende de la exposición del factor tisular. Ambas vías tendrán como finalidad la activación del factor X, que junto a otros cofactores (V, fosfolípidos y calcio) activarán la trombina y esta facilitará la conversión de fibrinógeno en fibrina.

Sin embargo, aunque este modelo es útil para pruebas de coagulación in vitro, lo cierto es que dista mucho de los procesos fisiológicos in vivo que inducen la formación del trombo (10). Por ejemplo: se sabe que no se requiere de factor XII para iniciar la coagulación y que

es el complejo factor tisular + factor VIIa los principales actores en iniciar la formación de trombina. Además, este complejo puede activar otros factores que, clásicamente, pertenecen a la vía intrínseca, no son brazos compartimentalizados, por el contrario, están unidos.

Por otra parte, los tiempos de coagulación en las pruebas in vitro, aunque pueden prolongarse por deficiencia de factores intrínsecos (XII, XI, IX y VIII), tienen riesgos hemorrágicos muy distinto entre ellos y tampoco se contempla el papel de las células en el proceso hemostático. Todo esto exigió un cambio en el paradigma y dio paso al modelo celular de la coagulación. Pues, los procesos enzimáticos ocurren en la superficie celular y entre las interacciones de plaqueta-plaqueta y plaqueta-endotelio, es decir, es menester la presencia de células para poder llevar a cabo coagulación (8).

Coagulación enzimática del modelo celular

El proceso enzimático de la coagulación inicia por medio del factor tisular. En otras palabras, el factor tisular es una proteína de membrana que se encuentra expresada, constitutivamente, en la pared del vaso sanguíneo (fibroblastos y endotelio), en células hematopoyéticas, paralelamente, puede ser inducido por fenómenos químicos y estar presente en el flujo sanguíneo asociado con micro vesículas (micropartículas derivadas de distintas células vasculares y hematopoyéticas) (9).

Ciertamente, cuando hay una lesión vascular y se expone el factor tisular, este puede iniciar la cadena de eventos que llevarán a la formación de trombina y fibrina. No obstante, esto no sucede con el factor tisular que viaja en el flujo sanguíneo, ya que este necesita ser activado para iniciar el proceso hemostático. Para ello requiere de la liberación de la proteína disulfuro isomerasa (PDI), liberada por las plaquetas y el endotelio cuando son activados. La PDI induce un cambio conformacional en los puentes de sulfuro del factor tisular que le permite activarse y unirse al factor VIIa (8).

Ahora bien, ya sea por una lesión vascular que expone el factor tisular o por la activación del mismo gracias a moléculas de PDI, este formará el complejo factor tisular + el factor VIIa. Este complejo puede activar el factor IX y el factor X. No queda claro que activa el factor VII, pero se cree que pueden ser proteasas (8). Posteriormente, el factor X se unirá al factor V y formaran un complejo llamado complejo de protrombinasa ($Xa+V$). Este complejo es el

responsable de formar trombina a partir de protrombina. Todo este proceso inicial se le llama “iniciación de la formación de trombina” y durante este momento los niveles de trombina son bajos, pues los niveles de otros cofactores que ayudan a la propagación de la coagulación enzimática existen en pequeña cantidad, estos cofactores son: factor V y factor VIII (este último tendrá su papel unido al factor IX). Mientras el complejo de protrombinasa este conformado por un factor V no activado la tasa de generación de trombina será menos de 1 %.

Seguidamente, la trombina iniciará la fase de amplificación, en esta fase se dará un aumento exponencial de la cantidad de trombina. Esto es debido a que la trombina facilita la activación de otros zimógenos como: factor XI, factor VIII y factor V. Por lo tanto, el factor XI participará en la activación del factor IX. De tal forma se puede identificar entonces dos vías por las cuales activamos el IX: a través del factor tisular y a través del factor XI. Esto es importante porque el factor IX se unirá con el factor VIIIa (activado y separado del fVW por la trombina) para formar un complejo enzimático llamado: tenasa. La tenasa tiene la función de activar el factor X. Como se recordará de la fase de iniciación el factor X se unirá con el factor Va, pero ahora el factor V se encontrará activado por la trombina, por tanto, aumenta su función enzimática.

La activación del factor X es la meta en la cual confluirá la activación de los distintos factores de la coagulación, todo esto con la intención de aumentar, exponencialmente, la formación de trombina. Todo esto sucede en la superficie celular de las plaquetas que, concomitantemente, se están adhiriendo y activando, así como de otras superficies celulares (8). No se debe olvidar que la trombina además activara las plaquetas por medio del receptor RAP4. Ambos procesos de formación del trombo plaquetario y de coagulación enzimática van ocurriendo de forma simultánea y paralela.

Una vez ocurrida la fase de amplificación, la trombina participará en la activación de elementos celulares y moleculares, esto da pie a la fase de propagación. Como se explicó previamente, una vez activadas las plaquetas, a saber, proceso en el cual la trombina es uno de los principales activadores, sobreviene una serie de cambios en la función (liberación de sustancias biológicamente activas) y morfología plaquetaria, en otras palabras, permite que

se agreguen más plaquetas y con ello mayor formación de trombina al aumentar la formación de complejos de protombinasa y tenasa.

Enzimáticamente, la trombina favorece el paso de fibrinógeno a fibrina, la activación del factor XIII (factor estabilizador de la fibrina) y su incorporación a la estructura del trombo. Estos cambios están destinados a estabilizar el trombo, ya que el cambio estructural de fibrinógeno a fibrina permite que esta molécula se extienda y exponga distintos sitios de unión que pueden interactuar con otras moléculas de fibrina creando polímeros de fibrina y una red tridimensional. Las plaquetas y la fibrina le dan al trombo su masa y su estabilidad (figura 2) (9).

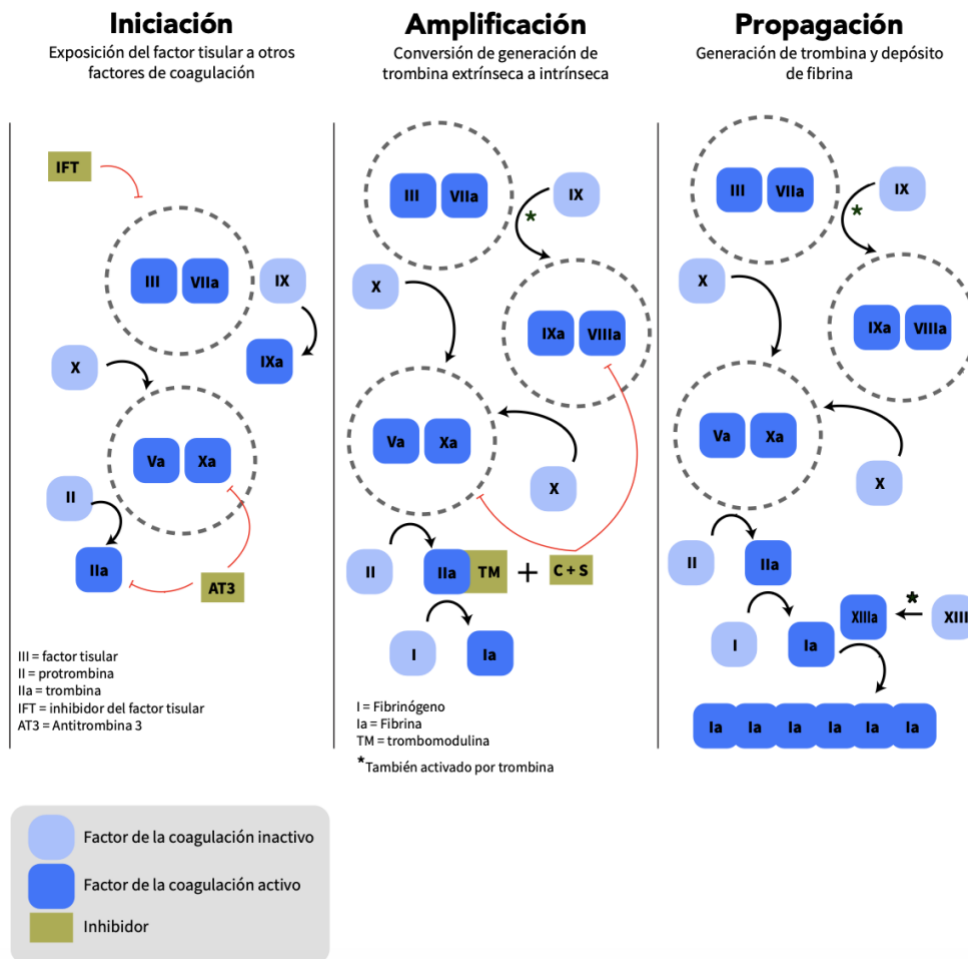


Figura 2. Modelo actual de la coagulación enzimática. El sistema de anticoagulantes esta señalado en verde con sus respectivas inhibiciones.

Sistema de anticoagulación y fibrinolisis

La coagulación es un proceso fisiológico balanceado. Ahora bien, desde que inicia la formación de trombina, se desencadena una serie de eventos que regulan y contra regulan el sistema hemostático. Ejemplo de ello es visto después de la fase de iniciación, en donde se da la inhibición del factor tisular, esto se da por medio del inhibidor del factor tisular (IFT). Además, el complejo Xa disociado de las superficies celular, también es inhibido por el IFT y por la anti trombina (AT). Sin embargo, la generación de trombina no decae totalmente durante la fase de amplificación y se propone que esto debido a la actividad persistente del complejo de protrombinasa en células que expresan, constitutivamente, el factor tisular y por el factor IXa.

Sumado a lo anterior, el factor IXa tiene la ventaja que puede desplazarse hasta la superficie plaquetaria sin ser inhibido por el IFT ni la AT (9) y ahí forma un complejo de tenaza, promoviendo la activación de Xa. El tercer componente del sistema de anticoagulantes naturales, además de la AT y el IFT, es el sistema de la proteína C activada (PCA), para ello se requiere de la acción de la trombomodulina (TM). La TM se encuentra a nivel endotelial y cuando se une con la trombina activa la proteína C que inhibe el factor Va y VIIIa. Estos tres sistemas, el IFT, la AT y la PCA se les conoce como los anticoagulantes naturales y trabajan de forma colectiva con el sistema de la coagulación para regular la formación del trombo (10).

Fibrinolisis

La fibrinolisis es el proceso de degradar el trombo de fibrina, este se despliega desde que se inicia la formación de la misma. Aquí el actor principal recibe el nombre de plasmina, por tanto, es la molécula encargada de lisar la fibrina, proceso del cual se derivan los productos de degradación de la fibrina. Asimismo, la plasmina, al igual que muchos de los efectores ya revisados, es un zimógeno y su precursor es el plasminógeno. Requiere de dos activadores llamados: activador tisular del plasminógeno (TPA, por sus siglas en inglés) y activador uroquinasa del plasminógeno (UPA). Como es esperable, tales moléculas también están contra reguladas por los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI, por sus siglas en inglés).

Aunque se suele explicar la fibrinólisis como un proceso consecutivo a la formación del trombo, se toma en cuenta que la trombina estimula las células endoteliales para la liberación del ATP, por ende, son procesos casi simultáneos y equiparados más que una respuesta subsiguiente (9).

Inmediatamente, la fibrina se degrada, pues tanto el plasminógeno como el ATP se unen a la fibrina, aquí el proceso de activación de la plasmina permite que esta escinda en la fibrina en los residuos de lisina y arginina. No obstante, la fibrina también se ve defendida por la acción del inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina (TAFI, por sus siglas en inglés), que llamativamente es activado, como su nombre lo dice, por la trombina, pero también por la plasmina. El TAFI remueve los sitios de lisina utilizados como cofactores por el plasminógeno, evitando así la degradación de fibrina.

Así el sistema de la coagulación se encuentra finamente balanceado entre factores de la coagulación y la anticoagulación. La trombina, por ejemplo, activa gran parte de la coagulación celular y enzimática, no obstante, lo hace con factores fibrinolíticos. Al mismo tiempo, en la plasmina también se reconocen funciones bidireccionales, pues la intención última de estos mecanismos está basada en evitar sangrados y extravasación sanguínea, pero de una forma controlada, de esta manera evita la persistencia del trombo que podría evolucionar a cuadros de isquemia u obstrucción de flujo venoso, así como evolución de enfermedad aterosclerótica asociada con la deposición de fibrina (figura 3) (9).

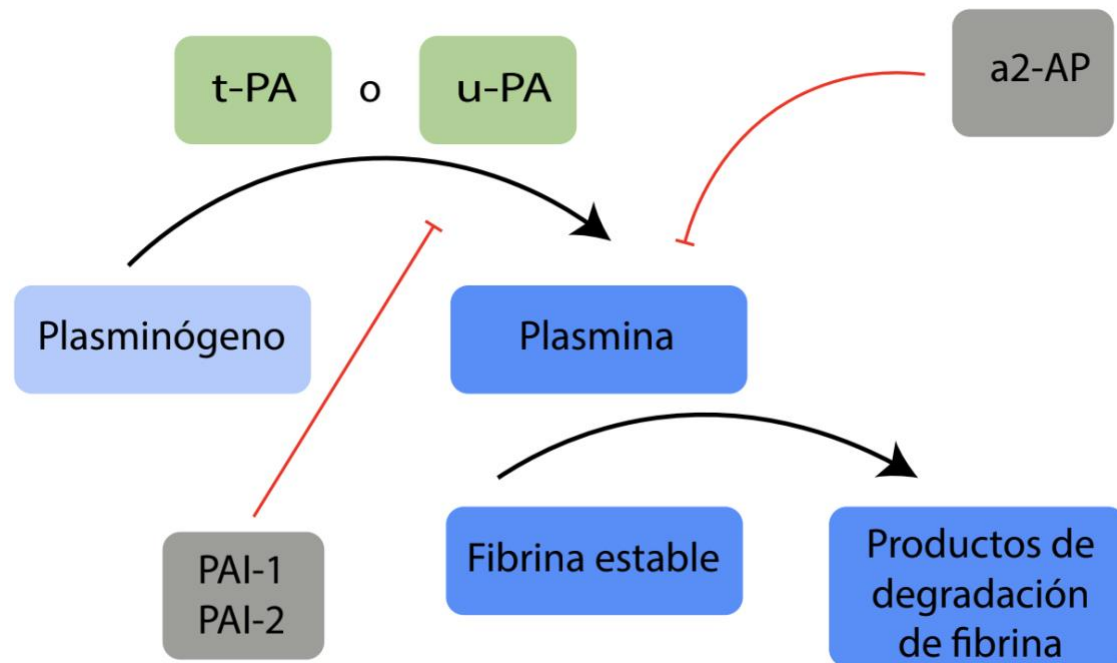


Figura 3. Cascada de la fibrinólisis. PAI: inhibidor del activador de plasminógeno, t-PA y u-PA, activador tisular y uroquinasa del plasminógeno, a2-AP: alfa 2- antiplasmina. Adaptado de Boron, W y Boulpaep, E, 2017, Tercer Edición del Manual de Fisiología Médica.

Fisiopatología de la sepsis y el choque séptico

Durante un proceso infeccioso es esperable y beneficioso que el sistema inmune logre responder con una adecuada respuesta inflamatoria frente a un agente microbiológico. Por lo tanto, es esperable encontrar signos clínicos de inflamación. Cuando esta respuesta inflamatoria se vuelve desregulada o desproporcionada puede sobrevenir el daño orgánico, lo cual confiere un riesgo distinto a la respuesta inflamatoria normal del cuerpo humano. Los procesos inflamatorios descontrolados ponen en riesgo la vida, en otras palabras, es la definición actual en la que se basa la sepsis (12).

Cuando la sepsis avanza sobre el espectro clínico y fisiopatológico de severidad sobreviene el choque séptico, por lo tanto, se caracteriza por un desbalance entre la oferta y demanda de oxígeno necesaria para satisfacer las funciones celulares, por ende, una incapacidad para asegurar una adecuada viabilidad celular. Actualmente, las guías han planteado una definición circulatoria para reconocer el estado de choque, en el cual, a pesar de una adecuada

reanimación con volumen, no se alcanzan metas de presión arterial y de niveles de lactato. Aunque esta definición confiere una utilidad práctica, no se puede perder de vista que el choque séptico es una entidad propiamente celular con manifestaciones sistémicas, mucho más compleja con respecto a una definición hemodinámica o bioquímica.

Dicha insuficiencia en el metabolismo celular asociada con la disfunción orgánica conferida por la sepsis y la insuficiencia circulatoria desencadenará la falla multiorgánica; de no detener esta marcha fisiopatológica probablemente sobrevendrá la muerte. A continuación, se describirá cómo ocurre la respuesta inmune ante un estímulo infeccioso y cómo se desarrolla, fisiopatológicamente, la sepsis. Posteriormente, se explorará la relación entre la sepsis y la coagulopatía.

Sistema inmune y su relación con la sepsis

Durante un proceso infeccioso, el organismo se defiende generando una respuesta inmune regulada con la intención de contener y eliminar la infección. El sistema inmune logra montar esta respuesta a partir de una serie de elementos celulares y humorales, los cuales participan en dos grandes respuestas: la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa, ambas se comunican, trabajan de forma consecutiva y complementaria. Para entender cómo se desarrolla la sepsis es fundamental comprender la respuesta inmune ante un evento infeccioso, por lo tanto, a continuación se revisarán las características principales de la inmunidad innata y adquirida. En la tabla 1 se exponen las principales diferencias entre ambas respuestas (13).

Respuesta inmune innata:

Esta es la primer línea de defensa del organismo, es la responsable de levantar una respuesta de protección inicial ante una exposición antigénica. Cuenta con una serie de características que le permiten realizar esta tarea de forma efectiva. Primero, está destinada a ser una respuesta aguda, su reacción va desde un inicio inmediato hasta algunas horas de evolución. Segundo, por su función centinela debe de ser capaz de reconocer una gran cantidad de antígenos. Tercero, puede reclutar y activar unidades celulares por medio de citoquinas y quimiocinas. Por último, dado su tiempo de reacción y su carácter inespecífico e

independiente del antígeno el sistema innato tiene poca capacidad de inducir una respuesta de memoria. (13)

Para llevar a cabo estas funciones el sistema innato cuenta con elementos celulares y proteicos que le permiten desarrollar sus funciones de vigilancia y defensa. Cuenta con receptores de reconocimiento, sistema de complemento, citoquinas y quimiocinas que alertan, activan y reclutan los elementos celulares. Las células que desarrollarán esta respuesta son: células presentadoras de antígenos, células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), granulocitos, células NK y células linfoides innatas. (13)

	Sistema inmune innato	Sistema inmune adaptativo
Células	Células hematopoyéticas: <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos, basófilos, eosinófilos - Células T y NK - Células dendríticas - Macrófagos - Mastocitos Células no hematopoyéticas: <ul style="list-style-type: none"> - Células epiteliales de piel, vías respiratorias y tracto gastrointestinal 	Células hematopoyéticas: <ul style="list-style-type: none"> - Células T - Células B
Moléculas	<ul style="list-style-type: none"> - Complemento - Citoquinas - Proteínas y glicoproteínas 	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunoglobulinas - Citoquinas
Tiempo de respuesta	Inmediato	Horas a días
Especificidad	Inespecífica	Específica
Memoria	No tiene	Tiene memoria, la respuesta se magnifica posterior a la exposición previa a antígenos

Tabla 1. Diferencias entre ambas ramas del sistema inmune. Adaptado de Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. 2018. Table4 Overview of the defining features of innate and adaptive immunity. An introduction to immunology and immunopathology.

Respuesta inmune adaptativa:

La inmunidad adaptativa genera una respuesta inmune que tiene tres características fundamentales: 1) discriminar los antígenos propios de los extraños, 2) organizar una respuesta específica contra un antígeno foráneo y 3) ser capaz de crear memoria inmunológica, es decir, la capacidad de reconocer un antígeno extraño ante una reexposición y montar una reacción rápida y altamente efectiva. Para llevar a cabo esta respuesta, la inmunidad adaptativa utiliza elementos celulares y humorales. Los linfocitos T y B tendrán el papel principal en esta reacción inmune y los anticuerpos desarrollarán el papel humoral.

Todo esto es posible únicamente con una adecuada comunicación entre ambas respuestas inmunológicas y entre las unidades celulares descritas. Los puntos claves de esta comunicación serán la interacción entre las células presentadoras de antígenos (CPA, como: células dendríticas, macrófago, linfocito B, fibroblastos y células epiteliales) y el linfocito T y B. Así como la activación de células B y de linfocitos citotóxicos (12, 13).

Respuesta inmune a la amenaza infecciosa:

Una vez que los agentes infecciosos patológicos superan los mecanismos de barrera e ingresan a los tejidos inducen la liberación de señales las cuales permiten la activación de la respuesta innata. A estas señales se les conocen como PAMP y DAMP (por sus siglas en inglés: pathogen associated molecular patterns y damage associated molecular patterns). Son patrones moleculares derivados propiamente de los agentes microbiológicos como los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos o secundarios a la lesión tisular generada como la liberación de ADN o proteínas intracelulares (HSP, S100, HMGB1, et) (12,13). Estos patrones moleculares son reconocidos por un grupo de receptores llamados PRR (por sus siglas en inglés: pattern recognition receptor).

Entre ellos comúnmente se encuentra los receptores tipo toll (TLR), receptores de helicasas tipo gen 1 inducibles por ácido retinoico (RIG-1) y proteínas ricas en leucina del dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD o NLR) (13). Así mismo, los PRR también son reconocidos por el complemento, cascada de proteínas que contribuyen a la defensa inicial contra amenazas infecciosas y que facilitan funciones como la fagocitosis, lisis de bacterias y amplificación inflamatoria.

Los receptores TLR ejercen un papel central en la respuesta a la sepsis, ya que son capaces de activar el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y los factores IRF1-3. El NF- κ B es un factor de transcripción con un papel esencial en la respuesta inflamatoria. Ingresa al núcleo y facilita la transcripción de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina beta (IL1 β), sistema de interferón (IFN), quimiocinas como moléculas de adhesión celular y vascular 1 (ICAM-1 o VCAM-1); óxido nítrico (NO) y especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas citoquinas y quimiocinas son las responsables de los síntomas y signos iniciales asociados con la sepsis, además, inician la defensa inmune a nivel local, ya

que promueven el reclutamiento, la proliferación y la activación de las células efectoras innatas (12, 13, 14, 15).

Las citoquinas y las quimiocinas liberadas producen cambios en el endotelio vascular que aumentan su permeabilidad y permiten que los neutrófilos se adhieran y se movilicen por medio de L-selectina e integrinas, así pueden ingresar al sitio infectado. En consecuencia, los neutrófilos tendrán 3 funciones elementales: fagocitosis y estallido respiratorio, desgranulación y formación de trampas extracelulares de neutrofilos (NETs).

En conjunto con macrófagos, células epiteliales, células dendríticas y otros granulocitos se dará la liberación de IL1 β , IL2, IL6, TNF α , prostaglandinas (PG), histamina e IL8, creando así una retroalimentación positiva con un incremento exponencial de citoquinas y quimiocinas. El tipo de microorganismo involucrado interviene en el perfil de citoquinas liberadas. Los virus, por ejemplo, provocan una respuesta predominantemente mediada por IFN, mientras tanto, los lipopolisacáridos de las bacterias activan preferiblemente TNF α , IL1 β e IL6 (13, 14).

Concomitantemente, el sistema adaptativo también entra en juego. La respuesta innata inicial activa las CPA, estas entrarán en contacto con los patógenos, ya sea porque los fagocitan o porque fagocitan células infectadas. Una vez dentro de la CPA se procede a degradar los componentes antigénicos hasta obtener un péptido que se pueda encajar sobre el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y que además reconozca el patógeno. El CMH es un conjunto de proteínas expresado en la superficie celular que permite la comunicación entre células nucleadas, CPA y los linfocitos.

En los humanos se le conoce como el antígeno leucocitario humano (ALH o HLA por sus siglas en inglés). Las células del cuerpo humano pueden expresar dos clases de HLA: HLA tipo I y tipo II. El tipo I es expresado por todas las células nucleadas y presentan antígenos propios, ahora bien, el tipo II es expresado por las CPA y presentan antígenos exógenos. Por lo tanto, durante la comunicación entre la respuesta innata y la adaptativa, la CPA presentará en su superficie un antígeno foráneo sobre el HLA clase II y viajará con esta conformación hasta los nódulos linfáticos, en donde podrá interactuar con linfocitos T CD4 vírgenes. Esta sinapsis inmunológica inducirá una respuesta específica según el patrón de liberación de

citoquinas y la diferenciación funcional de las células T CD4 virgen en una célula T CD4 colaboradora (Th, por sus siglas en ingles T helper) (12, 13).

Hay varios subtipos de célula Th, pero los más comunes y de mayor relevancia para el tema son: Th1, Th2 y Th17. Cada uno de ellos produce una activación de linfocitos T, B y de liberación de citoquinas con un perfil específico. La Th1 promueve la liberación de IFN- γ , TNF- α , IL1 β e IL2. Estas citoquinas participan en actividades bactericidas, antivirales, inflamación, activación de células CD8 vírgenes y diferenciación de células B. Las Th2 más bien aumentan la liberación de IL4, IL5, IL10 e IL13. Así mismo, juegan un papel fundamental en la regulación del proceso inflamatorio por medio de citoquinas anti inflamatorias, la defensa contra parásitos y la activación de algunos granulocitos como los eosinófilos, mastocitos y basófilos; además de las células B y la producción de IgE.

Por último, la respuesta Th17 induce la liberación de citoquinas inflamatorias como IL17 e IL22, que tiene un rol en respuestas tempranas a bacterias y hongos, pero también en el desarrollo de procesos inflamatorios crónicos infecciosos y no infecciosos (13, 14).

Así como se activa las células T CD4, lo mismo sucede con las células T CD8 vírgenes. Estas son activadas por las células Th y por las CPA. La intención de esto es conseguir que los linfocitos T CD8 lleven a cabo sus funciones efectoras y pueden lisar células infectadas(13). El otro gran grupo de células en la inmunidad adaptativa son los linfocitos B, estos pueden interactuar con los antígenos directamente, sin necesidad de una CPA. Por medio de esta interacción el linfocito B se activa e inicia la producción de inmunoglobulinas (Ig) o fungen como una CPA y activa otras células T. Mientras el linfocito B se mantenga en su estado virgen solo produce IgM y la IgD.

Una vez establecida la comunicación con las Th el linfocito B puede realizar el cambio de clase e iniciar la producción de las IgA, IgE e IgG. Por lo tanto, la comunicación entre el linfocito B y T es bidireccional, uno activa al otro y viceversa. Es mediante esta interacción que los subtipos Th determinan cómo se va a diferenciar la célula B madura, ya sea en una célula de memoria o en una célula plasmática. Las células plasmáticas son las especialistas en la producción de Ig específicas. Las Ig realizan distintas funciones que permiten el control del proceso infeccioso como: opsonización, activación de complemento y eliminación por

células efectoras inmunes; estas conformaran el brazo humoral de la inmunidad adaptativa (13).

Desarrollo fisiopatológico de la sepsis

Hasta el momento se ha descrito la respuesta fisiológica ante una amenaza infecciosa, pero ¿cómo se da la transición de una reacción apropiada hasta la sepsis? Aunque la respuesta inflamatoria se ha estudiado de forma separada para su adecuada comprensión, lo cierto es que ocurre de forma altamente coordinada y sincronizada. Este balance no solo ocurre entre la inmunidad innata y adaptativa, sino también, entre el perfil inflamatorio y anti inflamatorio de las acciones realizadas.

A pesar de que se han descrito múltiples procesos moleculares y celulares inflamatorios, también existe toda una serie de acciones antiinflamatorias. Entre ellas se cuenta con: la activación de linfocitos T CD8 y el equilibrio entre las células Th1 y Th2 para lograr adecuada resolución de la infección. La activación de los linfocitos T reguladores, que son células CD4 que amortiguan los eventos inflamatorios por medio de citoquinas anti inflamatorias como IL10 y el factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β). Los leucocitos también pueden inducir la liberación de IL10 y de antagonistas solubles del TNF- α y la IL1. Los restos celulares se degradan por medio de lisosomas para evitar que la activación inflamatoria y se da una proteólisis controlada de proteínas disfuncionales (14).

No obstante, esta respuesta homeostática va más allá de la inmunidad como tal, involucra una serie de sistemas como la coagulación y el metabolismo celular, todos estos aspectos se encuentran desregulados durante la sepsis (14, 16, 17). Los mecanismos que predisponen a esta transición aún no han sido esclarecidos en su totalidad, pero se ha propuesto una hipótesis multifactorial, en donde se destaca: una condición genética de base con una inclinación hacia respuestas altamente inflamatorias (14). El microorganismo involucrado y la dosis de PAMPs liberada (15, 16), la injuria celular propiamente de las citoquinas inflamatorias las cuales generan un daño colateral con la liberación DAMPs en un ciclo de retroalimentación positiva (15), la respuesta metabólica de las células hacia la noxa infecciosa (17) y la lesión tisular por micro trombosis secundaria a la activación de la

coagulación micro circulatoria (18). Por lo tanto, se entiende la sepsis como un proceso inflamatorio desregulado, pero no solamente desde un aspecto inmunológico, sino también multisistémico, en donde la presencia o ausencia de estos mecanismos planteados precipitan una pérdida en la homeostasis inflamatoria, dando como resultado una serie de respuestas inapropiadas y patológicas manifestadas en lo que actualmente se conoce como choque séptico y fallo multiorgánico.

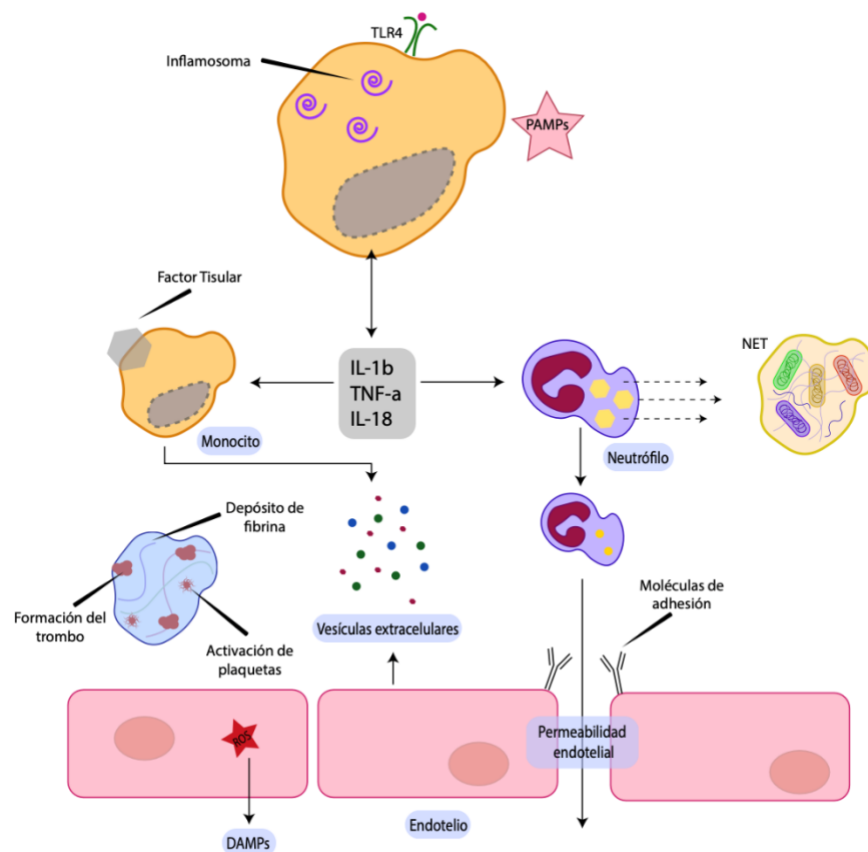


Figura 4. Desarrollo fisiopatológico de la sepsis. DAMP: patrón molecular asociado a daño, IL: interleucina, NET: trampa extracelular de neutrófilos, PAMP: patrón molecular asociados a patógenos, TLR4: receptor tipo toll 4, TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. Adaptado de Unar A, Bertolino L, Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. 2023. Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis: A Clinically Focused Overview.

A continuación, se planteará, desde una perspectiva fisiopatológica, cómo se desarrollan los principales hallazgos clínicos en paciente con choque séptico y de la coagulopatía inducida por sepsis.

Correlación clínica – fisiopatológica

Evolución de la sepsis y nuevos paradigmas

En las primeras descripciones de la sepsis, se atribuyó el desarrollo clínico de la misma a una respuesta hiper inflamatoria que incluso llegó a recibir el nombre de “tormenta de citoquinas”. De hecho, las primeras definiciones de 1992 se centraron en el reconocimiento del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (11). Posteriormente, hubo un cambio en el paradigma con el reconocimiento de un estado hipo inflamatorio y de anergia inmunológica. Se describió entonces que la sepsis era una entidad con un comportamiento bifásico y secuencial, con un estado hiper inflamatorio inicial y luego un estado de inmuno parálisis (17).

Actualmente, se plantea que el comportamiento inmunológico/inflamatorio no es dicotómico. Estudios moleculares y genéticos han documentado que la transcripciones de genes y la expresión de citoquinas inflamatorias o anti inflamatorias sucede de forma concomitante, con patrones de expresión variables durante el desarrollo del evento primario y de los eventos infecciosos subsecuentes. El balance entre estas respuestas define la tendencia del proceso inflamatorio, por ende, las manifestaciones clínicas y el pronóstico. Esta visión más heterogénea y compleja de la sepsis plantea nuevamente un cambio en el paradigma, no como una enfermedad bifásica, sino como un espectro fisiopatológico en el cual se pueden hacer manifiestas una serie de rasgos genéticos, moleculares y clínicos (16, 17, 18).

Este planteamiento permite comprender el comportamiento tan variado que tienen los individuos frente a un insulto infeccioso y por qué, a pesar de compartir algunos factores intrínsecos como edad, sexo, raza, así como una misma enfermedad o patógeno, hay grupos de individuos quienes presentan una afección orgánica y un desenlace clínico distinto entre ellos. Esta variabilidad fue adecuadamente documentada en el 2017 por el grupo de

investigación dirigido por Seymour et al, en donde se planteó un estudio que permitiera el reconocimiento de al menos 4 fenotipos clínicos (los cuales se nombraron como: α , β , γ y δ).

A partir de una muestra de 20.189 pacientes, se derivaron los 4 fenotipos según el comportamiento de cada individuo, así se reconoció que cada grupo tenía una incidencia, un patrón de lesión orgánica y un perfil de respuesta inflamatoria característico y que ello condicionaba una mayor o menor mortalidad (19). En dicho estudio se reconoció que el grupo con mayor mortalidad fue el fenotipo “ δ ”, en el cual se destacaba la lesión hepática y la coagulopatía. Interesantemente este hallazgo, en el cual se hace presente la injuria hepática y la coagulopatía como principales lesiones orgánicas y como marcadores de mal pronóstico ha sido reproducido en otras investigaciones. Además, estudios similares utilizando información genética como el transcriptoma leucocitario, así mismo, patrones bioquímicos y clínicos han corroborado la presencia y la heterogeneidad de distintos fenotipos expresados en una misma población (16, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

No se deja de lado que dentro de esta heterogeneidad existe una base de fenómenos fisiopatológicos y hallazgos clínicos que, en mayor o menor grado, se comparten dentro de la población que desarrolla sepsis y evoluciona al choque séptico. Durante el inicio de una infección, los signos iniciales de inflamación como el edema, el calor y el eritema son secundarios al reclutamiento local de neutrófilos, la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad endotelial. Cuando se pierde el control del proceso inflamatorio y se torna sistémico las manifestaciones clínicas acompañarán la severidad del proceso. Estos signos evolucionaran entonces a disfunción endotelial reflejada por pérdida del tono vascular, mayor permeabilidad capilar, micro trombosis e insuficiencia micro-macrocirculatoria y por ende, un estado de choque séptico (27). Posteriormente, según lo plateado, cada individuo asociara un perfil inflamatorio e inmunológico, así como un patrón de lesión orgánica que le condicionara un pronóstico característico.

Fenómenos clínicos en el desarrollo del choque séptico:

Disfunción endotelial: el endotelio juega un papel crucial en el desarrollo del choque séptico, ya que la disfunción del mismo conlleva a una serie de cambios micro circulatorios responsables de las principales alteraciones clínicas. El endotelio es un tejido de recubrimiento vascular conformado por tres partes: una membrana basal, una capa de células endoteliales adheridas a dicha membrana y el glucocálix (28). Esta última es una capa gelatinosa producida por las células endoteliales, compuesta por glucosaminoglicanos, proteoglicanos y proteínas plasmáticas. El glucocálix recubre las células endoteliales y conforma la capa más luminal del endotelio. Su composición molecular además es fundamental para las funciones endoteliales, pues cada uno de los compuestos mencionados participan en estas funciones.

El endotelio, como barrera semipermeable, juega un papel primordial en la regulación del tono vascular, ya que interactúa con sustancias vaso activas. Además, mediante la transmisión de información periférica a zonas más proximales de la circulación permite parear la microcirculación según las necesidades metabólicas a nivel tisular. Es decir, tiene la capacidad autorregulatoria de determinar el tono vascular. Asociado con esto, los sindecanos del glucocálix sirven como mecanorreceptores, apoyando así la función regulatoria del tono vascular.

También, interviene en la permeabilidad vascular, determinando tanto por las proteínas plasmáticas adheridas al glucocálix como por las uniones intercelulares. Por último, cuando se encuentra íntegro funciona como un anticoagulante natural (previamente mencionado) evitando la exposición de factor tisular, además gracias a los glucosaminoglicanos y la antitrombina del glucocálix evitan la activación de la coagulación. Estas funciones son cruciales para una adecuada perfusión tisular micro circulatoria y, por ende, una adecuada entrega de oxígeno y de otros sustratos necesarios para el funcionamiento celular (28, 29, 30, 31).

Cuando surge la sepsis, tanto la conformación estructural como la capacidad funcional del endotelio se alteran. Estructuralmente se adelgazará y degradará el glucocálix, se perderán las uniones intercelulares (uniones estrechas, de hendidura y adherentes) y morirán las células

endoteliales. Funcionalmente, el endotelio se tornará pro inflamatorio, pro adhesivo, pro coagulante y perderá el tono vascular. Existen varias hipótesis para esta respuesta endotelial:

- **Impacto infeccioso:** los microorganismos como tal pueden inducir una injuria directa sobre el endotelio. Las toxinas derivadas de las bacterias, así como el efecto citopático de los virus pueden lesionar las estructuras celulares y comprometer la integridad estructural del endotelio y su función de barrera semipermeable (29).
- **Impacto inflamatorio:** la respuesta inmune y la consecuente liberación de citoquinas inflamatorias, quimiocinas (VCAM-ICAM), PAMPs, así como los productos celulares como ROS, NETs y DAMPs pueden interactuar con el endotelio y favorecer el esfacelamiento del glucocálix (29).
- **Respuesta desregulada del endotelio:** el endotelio no solo participa de forma pasiva durante la sepsis sino que también lo hace de forma activa.
 - Pérdida de la autorregulación del tono vascular: durante procesos infecciosos se induce la expresión de moléculas vasodilatadoras como el NO por medio de sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), así como la liberación de prostaciclina, ambas liberadas por el endotelio ante estímulos microbiológicos como LPS o citoquinas. Igualmente, células mieloides activadas por PAMPs o DAMPs como los mastocitos también participan en la liberación de prostaglandinas e histamina. Estas sustancias alteran la capacidad de autorregulación de la micro circulación al inducir vasodilatación y disminuir la respuesta a vasoconstrictores (12, 27, 29).
 - Fuga capilar o pérdida de la permeabilidad capilar regulada: la degradación del glucocálix por sí sola facilita la adhesión y migración de celular a través del endotelio, pero además la interacción del endotelio con citoquinas inflamatorias induce la expresión de moléculas de adhesión (VCAM, ICAM, E-selectina y P-selectina). Es decir, funcionalmente el perfil del endotelio cambia y se torna pro adherente con la intención de facilitar el paso de componentes celulares desde el intravascular hasta los tejidos comprometidos. Este movimiento celular también lesiona las células endoteliales y las uniones intracelulares, ya que expone las mismas a

componentes hematopoyéticas activados como plaquetas, leucocitos y a sus productos celulares tóxicos (trombina, ROS, NETs y DAMPs) (29). Esto concluye en un estado sistémico de fuga capilar, con mayor migración leucocitaria, mayor paso de líquido plasmático al espacio intersticial, lesión de conductos linfáticos y reducción relativa del líquido intravascular (27).

- Endotelio protrombótico: la pérdida de la integridad endotelial, la lesión del glucocálix, la inducción de NO así como la mayor exposición y expresión de quimiocinas vuelven al endotelio procoagulante. Estos cambios facilitan la exposición de factor tisular y la adhesión y activación plaquetaria dado mayor expresión de fVW. Así mismo, la exposición a distintos productor celulares, DAMPs, PAMPs (especialmente los LPS) y las citoquinas promueven la activación de la coagulación enzimática. Todo esto facilita la formación de trombos a nivel micro circulatorio. (27)

Expresión clínica de la disfunción endotelial: la pérdida de la regulación del tono vascular y el aumento de la permeabilidad vascular se reflejarán, clínicamente, como un estado de hipotensión y de hipovolemia relativa que no se hará manifiesta hasta que se agoten los mecanismos compensatorios como la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la respuesta simpática concomitante.

Inicialmente se observará un estado de descarga adrenérgica con crio diaforesis, taquicardia, taquipnea, con o sin delirio y presentar presiones diastólicas bajas, pero presiones medias mantenidas a expensas de presiones sistólicas con un adecuado llenado capilar. Bioquímicamente se puede encontrar elevación de lactato dado la respuesta adrenérgica exacerbada y una microcirculación desacoplada a la macro circulación. Así mismo, la presencia de fiebre y los reactantes de fase aguda y pueden elevarse como reflejo de un estado hiperinflamatorio por citoquinas como TNF e IL1. Una vez que se vencen los mecanismos de compensación sobreviene la hipotensión sintomática, evidenciando el estado de choque con un perfil distributivo (27).

Disfunción micro circulatoria: según la última definición de SEPSIS-3, el choque séptico se identifica como aquel estado de hipotensión persistente en el cual se requieren de vasopresores para alcanzar una presión arterial media (PAM) $> 65\text{mmHg}$ y un lactato mayor a 2mmol/L a pesar de una adecuada reanimación con volumen. Aunque esta definición tiene una intención pragmática para el reconocimiento de la enfermedad en el campo clínico y la homogenización en estudios clínicos es vital entender que el estado de choque o “shock” no es una definición hemodinámica ni bioquímica. El choque o *shock* es un estado de disfunción celular secundario al desequilibrio entre la entrega y demanda de oxígeno que interfiere en el metabolismo y funcionamiento celular normal (32). Esto es fundamental, ya que la disfunción tisular y orgánica inicia antes de la hipotensión manifiesta y la insuficiencia macrocirculatoria.

Entonces, ¿cómo se instaura la injuria orgánica en estados de sepsis? Nuevamente la disfunción endotelial tiene un rol principal, pues la pérdida de la integridad y funcionalidad endotelial induce una perfusión sanguínea heterogénea a nivel local por la alteración de los mecanismos autorreguladores descritos, algunas zonas quedarán mayormente irrigadas y otras tendrán una circulación deficiente para sus requerimientos metabólicos. Aunado a esto, la fuga capilar aumenta el espacio intersticial, lesiona tejido linfático, los mediadores inflamatorios moleculares y celulares aumentan el edema tisular, esto aleja unidades celulares de los capilares normo funcionantes e incrementa la distancia de difusión del oxígeno.

Además, el efecto de un endotelio procoagulante que induce la formación de micro trombosis capilar desbalanceando aún más la microcirculación. Estas alteraciones acabaran limitando el aporte de sustratos metabólicos a las unidades celulares, incurriendo así en injuria celular al no satisfacer su demanda metabólica celular (27, 30). A nivel tisular terminara degenerando en lesión orgánica y eventualmente en fallo orgánico. Por último, hay que tener en cuenta que estos fenómenos se magnificaran a escalas sistémicas, ampliando la capacidad de lesión orgánica.

En todo este momento puede o no acompañarse de hipotensión manifiesta, ya que esta última solo se hará presente cuando se logren vencer los mecanismos compensatorios descritos. Previamente a que sobrevenga la insuficiencia macro circulatoria, la lesión orgánica estará regida por un estado de desacople entre la micro y macrocirculación. Es decir, que a pesar de lograr mantener presiones arteriales medias y gasto cardíaco igualmente se incide en lesión celular. Esto acontece porque los determinantes de la microcirculación son distintos a los de la macro circulación. Por ende, la microcirculación estará, especialmente, determinada por la densidad capilar y difusión de oxígeno, más que la convección del flujo capilar. Justamente, durante la sepsis, la disfunción endotelial y la exposición tisular a elementos inflamatorios alteran ambos determinantes (30).

Expresión clínica de la disfunción micro circulatoria: las alteraciones de la perfusión micro circulatoria pueden evaluarse clínicamente mediante la evaluación de la piel, el sistema nervioso y el gasto urinario. Un estado de hipoperfusión microvascular puede manifestarse con prolongación del llenado capilar con una coloración violácea o moteada de la piel (33, 34) o por un gradiente aumentado de temperatura central vs periférica. Así mismo puede aparecer oliguria y un estado confusional agudo.

Sin embargo, estos hallazgos clínicos no necesariamente van a estar presentes desde el inicio de la enfermedad, por ejemplo, al comienzo de la sepsis la convección del flujo sanguíneo secundaria a un gasto cardíaco elevado puede mantener el llenado capilar normal. Entonces, estos datos clínicos se irán volviendo más frecuentes conforme el avance de la enfermedad y que su presencia puede, además, ser explicada por factores externos a la infección aguda como el antecedente de enfermedad vascular, la temperatura ambiental, el uso de vasopresores, entre otros.

Bioquímicamente se podrá encontrar elevación de lactato, así como del gradiente sistémico de CO₂, reflejo de una menor perfusión tisular y arrastre de CO₂ en las unidades celulares comprometidas (30). Por último, como se describió en los párrafos anteriores, este fenómeno es uno de los responsable de la lesión orgánica. Dado que su impacto es de magnitudes sistémicas, cualquier órgano se puede ver afectado y fallar durante la evolución de la sepsis, asociando así lesión renal, hepática, pulmonar, cerebral, entre otras (28).

Fisiopatología de la coagulopatía inducida por sepsis

Hasta el momento se ha revisado la fisiología de la coagulación y la respuesta fisiológica ante un estímulo infeccioso, así como su transición hacia un evento desregulado y la fisiopatología de la sepsis y el choque séptico. Aunque se ha hecho mención de algunas de las alteraciones coagulopáticas esta sección está destinada a revisar la fisiopatología detrás de la CIS.

La coagulación, como sistema fisiológico, interactúa de forma directa y dinámica con los elementos inmunológicos e inflamatorios. Durante eventos desregulados, como en el caso de la sepsis, los procesos fisiológicos encargados de la formación del trombo y de la fibrinólisis también se ven desregulados. La coagulación y la inflamación son vías profundamente relacionadas y entrecruzadas. Tan íntima es la relación entre estos dos sistemas que se han reconocido los trastornos hemostáticos como procesos fisiopatológicos esenciales en el desarrollo del fallo multiorgánico y, por lo tanto, sus manifestaciones clínicas son potencialmente mortales y pueden ir desde una trombocitopenia hasta un cuadro de coagulación intravascular diseminada manifiesto.

Aunque los mecanismos exactos aun no están del todo dilucidados, se han propuesto varias vías fisiopatológicas como responsables de los hallazgos coagulopáticos en paciente sépticos. En esta revisión y con la intención de organizar y facilitar esta compleja interacción, se arreglaron los distintos mecanismos en 5 posibles vías patológicas, eso sí, es vital comprender que todos estos mecanismos “conversan” entre ellos y ocurren de forma simultánea:

1. Inmunotrombosis
2. Actores del sistema de la coagulación enzimática y anticoagulación
3. Componentes celulares de la coagulación
4. Disfunción endotelial
5. Rol de los microorganismos

Inmunotrombosis

Como se describió al inicio de este capítulo, existe una relación estrecha entre la hemostasia y la inflamación, por lo tanto, es imprescindible revisar la participación del sistema inmune innato. El término inmunotrombosis fue utilizado por Engelmann y Massberg en el 2013 justamente para describir la relación existente entre la coagulación sanguínea y la inmunidad innata (35). Se han reconocido al menos tres vías por las cuales el sistema innato participa directamente con la coagulación (36):

1. Mediadores inflamatorios y piroptosis
2. Formación de vesículas extracelulares
3. DAMPs y su papel en la activación de la coagulación

Mediadores inflamatorios y piroptosis

Los microorganismos y la lesión celular inducen la aparición y expresión de PAMPs y DAMPs reconocidos por medio de PRR como los receptores TLR o los NLR. Por ejemplo, los LPS son reconocidos por los receptores Toll tipo 4, mientras tanto, el ADN citosólico es detectado por los receptores NLR tipo 3. Esta interacción estimula la activación de mensajeros secundarios, factores de transcripción como el $\text{NF}\kappa\text{B}$ y complejos proteicos como el inflamosoma, lo cual conduce a la transcripción de citoquinas inflamatorias y quimiocinas que participan por medio de diferentes vías con la coagulación:

- El $\text{TNF}\alpha$ y la IL6 actúan sobre el endotelio degradado el glucocálix y favoreciendo la expresión de moléculas de adhesión. Esto torna al endotelio procoagulante, ya que esta interacción facilita la exposición del factor tisular, elemento primordial en la iniciación de la coagulación enzimática. Además, permite la activación y agregación celular gracias a su condición pro adherente.
- La activación de algunos PRR como los NLR pueden inducir la formación y activación de un complejo proteico llamado inflamasoma, destinada a la formación de IL1 β y de IL18 por medio de la activación de caspasas 1 y 11. Las caspasas también participan en la activación de la gasdermina D, proteína cuya función es permitir la salida de la IL1 β e IL18 por medio de la formación de poros a nivel de la membrana celular. Este proceso incurre en un fenómeno llamado piroptosis que es una muerte celular programada inflamatoria. La formación de poros induce cambios

osmóticos celulares que terminan matando la célula y liberando todo su contenido inflamatorio así como una serie de DAMPs y vesículas extracelulares. Gracias al ambiente pro inflamatorio y pro adherente generado por la respuesta inmune se reclutan monocitos y macrófagos que al inducir piroptosis permiten la liberación de vesículas extracelulares con factor tisular y residuos de fosfatidilserina, moléculas particularmente pro trombóticas con la capacidad de activar la coagulación (36). Así mismo, este fenómeno puede suceder en el resto de células inmunes y hematopoyéticas como neutrófilos, plaquetas, mastocitos, entre otros.

Formación de vesículas extracelulares

Este es el término utilizado para nombrar una serie de micropartículas esféricas derivadas de cuerpos celulares y las cuales contienen diversos productos rodeados por una doble capa de fosfolípidos. Su estudio empezó alrededor de los años 2000 dado su capacidad procoagulante gracias a la presencia de factor tisular y fosfatidilserina (31).

Estas vesículas pueden derivarse de plaquetas, leucocitos y células endoteliales, pero se cree que en procesos sépticos las vesículas que derivan de monocitos, macrófagos y neutrófilos tienen un papel más relevante. El mecanismo de liberación de estas moléculas parece estar asociado a piroptosis en los monocitos y macrófagos, que como se describió anteriormente, aportan el factor tisular, proteína encontrada tanto en la pared del vaso como en el flujo sanguíneo, además es el elemento inicial de la coagulación enzimática (36). Las vesículas extracelulares derivadas de los neutrófilos pueden ir cargadas de importantes DAMPs como las histonas y componentes de NETs, moléculas con una alta carga inflamatoria y que en los últimos años se han asociado con el desarrollo de CIS.

NETs, DAMPs y su papel en la activación de la coagulación

La estimulación de células inflamatorias por medio de microorganismos o citoquinas induce la liberación de mediadores intracelulares conocidos como DAMPs. Recientemente se han reconocido tres moléculas que tiene una alta capacidad pro inflamatoria y pro trombótica: los NETs, las histonas y las proteína de alto movimiento (HMGB1).

Los NETs son trampas extracelulares derivadas de neutrófilos conformadas por ADN y que llevan consigo un factor tisular y una serie de proteinasas como elastasas y mieloperoxidasas así como histonas. Son una herramienta utilizada por el sistema innato para la compartimentalización y control de los agente infecciosos (31). Sin embargo, su presencia puede inducir importante lesión celular. Actúa mediante diversas vías:

- Puede activar la coagulación, ya que el ADN puede interactuar con el factor tisular extracelular (vía extrínseca tradicional), además de proveer un sustrato aniónico que permite la activación del factor XII (vía intrínseca tradicional) (31).
- Los sustratos de los NETs pueden ser reconocidos por los PRR y estimular la liberación de citoquinas inflamatorias, que como vimos anteriormente, también juegan un papel en la CIS. A su vez, las histonas pueden activar el NF κ B. Asociado a esto, las elastasas y demás proteinasas asociadas inducen lesión endotelial estructural. Así, estas moléculas pueden crear una cascada inflamatoria auto amplificada (36, 37).
- Tanto NETs como histonas pueden activar las plaquetas e inhibir los sistemas de anticoagulación natural, así como la fibrinólisis al disminuir los niveles de AT, IFT y la activación del plasminógeno (36, 37).
- El HMGB1 es un DAMP liberado por células inmunes que estimula la liberación de factor tisular en monocitos y macrófagos además de ser capaz de inhibir el sistema de la proteína C activada (36).

Todas estas funciones evidencian el papel protrombótico e inflamatorio de estos elementos que han sido foco de estudio dado sus características descritas en los últimos años.

Actores del sistema de la coagulación enzimática y anticoagulación: trombina, anticoagulantes naturales y fibrinólisis

Como se vio en el capítulo de fisiología de la coagulación, el factor tisular es un elemento clave para el inicio de la coagulación enzimática y su exposición al flujo sanguíneo no solo depende de la integridad endotelial, sino también de la participación de distintos efectores

del sistema innato que permiten la liberación del mismo a partir de estímulos inflamatorios (38). De la misma forma que la inmunidad innata participa directamente con la hemostasia, las moléculas del sistema de la coagulación también participan en la inflamación. Así mismo, la CIS no solo ocurre por una interacción entre la inmunidad y la coagulación, sino por desbalances en el sistema de anticoagulación natural y fibrinólisis.

Trombina

La trombina es una molécula puente, es ampliamente conocida por sus funciones coagulantes (e inducir algunas moléculas anticoagulantes), pero también tiene una serie de funciones inmunológicas que permiten establecer la conversación entre ambos sistemas.

Recientemente se documentó que la trombina es capaz de escindir y activar la $IL1\alpha$. La $IL1\alpha$ mediante su receptor $IL1R$ induce la producción de citoquinas inflamatorias mediante la activación del $NF\ \kappa\beta$, MyD88 y las MAP cinasa. Además, la trombina tiene otras funciones inmunes como inducir la expresión de citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión por células hematopoyéticas y no hematopoyéticas (fibroblastos, adipocitos, células endoteliales), funciona como una quimiocina y es capaz de activar el complemento. Se cree que la trombina lleva a cabo estas funciones, pues activa una serie de proteínas conocidas como "receptores activados por proteasas", estos se encuentran distribuidos en amplias poblaciones celulares y sirven en procesos de señalización celular con funciones inmunes y hemostáticas (39).

Sistema anticoagulante natural

Cuando progresa la sepsis ambos lados de la balanza del sistema de la coagulación se alteran. Hay una sobreexpresión de fenómenos trombóticos y concomitantemente una pérdida del control de los mecanismos anticoagulantes. Existen tres sistemas naturales: la AT, la PCA y el IFT. Los tres se ven alterados en procesos sépticos por los siguientes fenómenos (38):

- La AT se ve reducida, debido a un aumento en su degradación por proteasas liberadas por leucocitos y por una disminución en su producción

- La proteína C requiere de la TM para activarse pero en procesos infecciosos la TM se ve reducida, así como los niveles de proteína C y los receptores endoteliales de la misma.
- El inhibidor del factor tisular también se reduce durante la sepsis.

Fibrinólisis

La fibrinólisis es el sistema encargado de regular y controlar la formación y extensión del trombo. Durante la sepsis se producen cambios particulares a nivel del sistema fibrinolítico. Normalmente el balance de la fibrinólisis está dado por los niveles de plasminógeno (encargado de lisar la fibrina), a su vez está determinado por el balance de dos moléculas: un activador del plasminógeno (TPA) y un inhibidor (PAI-1). Durante la sepsis, los niveles del PAI-1 están mayormente elevados con respecto a los de TPA, esto produce una menor degradación de la fibrina. Asociado a esto, la trombina es capaz de activar la molécula inhibidora de la fibrinólisis TAFI. Por lo tanto, durante episodios de sepsis hay un desequilibrio en el sistema de fibrinólisis que favorece la inhibición de la misma (36).

Componentes celulares de la coagulación: neutrófilos, monocitos/macrófagos y plaquetas

Durante los procesos coagulopáticos participa una serie de componente celulares revisados a lo largo de esta sección. Se enfatizó en el papel de los neutrófilos, así como los monocitos y macrófagos como células primordiales en la activación de la coagulación y amplificación de los procesos inflamatorios.

Las plaquetas tienen un rol esencial en el desarrollo de la CIS. Fisiológicamente son fundamentales en la formación del trombo, no solo como elemento estructural sino también como superficie que permita la activación de la coagulación enzimática y las interacciones con el fibrinógeno. En estados infecciosos son de las primeras células en activarse, esto lo hace por medio del DAMPs, PAMPs, citoquinas inflamatorias e interacción endotelial y bacteriana. Su activación le permite adherirse al endotelio, a otras plaquetas y a moléculas de fibrinógeno.

Esta activación también le permite excretar gránulos con sustancias encargadas de activar otros componentes celulares. Por ejemplo, se ha visto que la interacción entre plaquetas y monocitos por medio del ligando de la P selectina aumenta la expresión de factor tisular. Las plaquetas activadas además excretan fvW y factor plaquetario 4, este último puede inhibir el heparan sulfato del glucocálix y ambas facilitan la formación de trombo plaquetario. A su vez las plaquetas pueden formar agregados con otros leucocitos y activarlos, estimulando la continua liberación de sustancias pro inflamatorias (36, 37).

La activación: su interacción con microorganismos, así como la agregación plaquetaria y leucocitaria son parte de los fenómenos que explican la reducción en el conteo plaquetario que comúnmente se observa durante la sepsis. Otros eventos que participan en la instauración de la trombocitopenia son: la disminución en su producción, el secuestro esplénico, la formación de NETs y el consumo de progenitores de megacariocitos por monocitos estimulados por un aumento el factor estimulante de macrófagos (10).

Disfunción endotelial

Este fenómeno fue ampliamente tratado durante la revisión de la instauración de la sepsis. Como se puede apreciar, es un eslabón en la cadena de eventos que conducen a la aparición de CIS y se encuentra estrechamente relacionado con las otras vías fisiopatológicas propuestas, así como con los efectores celulares y moleculares mencionados.

Rol de los micro organismo

Los primeros reportes de trastornos coagulopáticos asociados con episodios sépticos se realizaron en poblaciones con meningococo. Posteriormente, fueron documentados hallazgos similares en otras bacterias como la *Pseudomonas* (40). En la actualidad, el desarrollo de la sepsis se ha definido por la respuesta desregulada del huésped y gran parte de la transición a la sepsis y las anomalías de la coagulación se achacan a eventos desregulados del hospedero. No obstante, se debe recordar que estos son procesos multifactoriales y la carga infecciosa, así como el tipo de micro organismo participan en el desarrollo de estas complicaciones.

En el 2021, Zhao et al utilizaron la población del estudio PROWESS (estudio en el cual se utilizó como diana terapéutica el sistema anticoagulante de la proteína C activada) para la conformación de 4 fenotipos clínicos según su patrón de lesión orgánica, donde el grupo alfa era el más joven y con menos *shock*, el beta tenía más comorbilidades y mayor edad, el gamma presentaba más lesión pulmonar y el delta asocio más lesión hepática, renal y coagulopática. Posteriormente, agregaron información microbiológica referente al tipo de microorganismo, sitio de infección y perfil de resistencia. Resultó que las características de la población del grupo beta y gamma, así como su respuesta a la proteína C activada y sus niveles de dímero D y PAI-1 habían cambiado y no se comportaban igual cuando se tomaba en cuenta la información microbiológica. Demostrando así el impacto microbiológico en el desarrollo del proceso séptico e incluso en la respuesta a una estrategia terapéutica que tiene como blanco modular una vía de la CIS (41).

Así mismo, se ha visto que los PAMPs asociado con bacterias como los LPS u otras endotoxinas son fuertes inductores de respuestas inflamatorias y de lesión del glucocálix que facilita el desarrollo de CIS. En conclusión, es probable que el tipo microorganismo esté relacionado con un sistema de la coagulación desregulado.

Expresión clínica de las manifestaciones coagulopáticas asociadas con sepsis

La razón por la cual se activa la coagulación durante enfermedades infecciosas es porque esta sirve como mecanismo de defensa. Durante procesos regulados la coagulación controla el inóculo infeccioso al evitar la propagación del mismo mediante medidas de contención, compartimentalización y amplificación de las respuestas inmunes. No obstante, como se ha insistido a lo largo de esta revisión, este proceso se mantiene inocuo para el ser humano siempre y cuando se mantenga ajustado.

Cuando sobreviene la sepsis y se pierde la homeostasis inicia una serie de procesos fisiopatológicos que conducen al deterioro clínico. Las alteraciones hemostáticas que ocurren durante los procesos infecciosos se manifiestan con diversos grados de severidad y dado su estrecha relación con la inflamación es esperable que la gran mayoría de pacientes presente algún grado de coagulopatía (38).

El espectro clínico de las alteraciones coagulopáticas comprende un extremo asintomático con un perfil procoagulante, avanzando a la aparición de sutiles alteraciones como la trombocitopenia aislada, luego la presencia de CIS propiamente dicha, que es reflejo de una activación sistémica de la coagulación sin una CID manifiesta. Posteriormente y conforme se vaya tornando más severa aparecerá la CID manifiesta, un estado de activación sistémica de la coagulación acompañado de una franca inhibición de la fibrinólisis. Culminará en su extremo más severo con la presencia de fallo multiorgánico y con perfiles dinámicos de la CID (activación o supresión fibrinolítica) (12, 28).

Se puede reconocer la CID como una entidad en la cual existe una activación generalizada de la coagulación con formación de trombos en la microcirculación que impide la adecuada perfusión tisular y puede presentar una activación variable de la fibrinólisis (42). En otras ocasiones se ha reconocido la CID como una “coagulopatía por consumo”. Sin embargo, esta definición no enfatiza el mecanismo detrás de la lesión orgánica. Durante la sepsis, la lesiones ocurren por un estado procoagulante y anti fibrinolítico, no por el consumo de factores o sustratos requeridos para la activación de la coagulación. Esta descripción refleja uno de los mecanismo de sangrado durante la CID: el agotamiento de recursos hemostáticos por la activación generalizada y persistente de la coagulación. No obstante, dado las características fisiopatológicas de la sepsis, la tendencia de las manifestaciones clínicas de la CID serán más trombóticas que hemorrágicas (43).

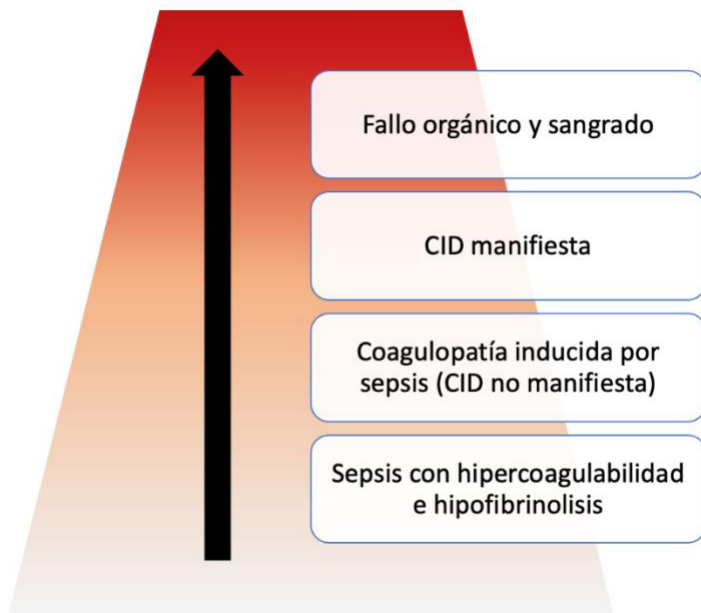


Figura 5. Espectro clínico de la coagulopatía asociada con sepsis. CID: coagulopatía intravascular diseminada

CAPÍTULO III

Métodos diagnósticos de la coagulopatía inducida por sepsis

Evolución hasta el diagnóstico de CIS

Las primeras descripciones de fenómenos coagulopáticos en paciente sépticos datan desde los años sesenta, en donde se empezaba a reportar la trombocitopenia y la coagulación intravascular diseminada (CID) como manifestaciones clínicas en pacientes con infecciones severas por bacilos gram negativos (40). Para los años noventa ya la CID era reconocida como un factor asociado con el choque séptico y fallo multiorgánico. Sin embargo, su diagnóstico era complicado ante la falta de una clara definición, descripción y criterios diagnósticos globales (aunque en Japón desde los años 80 ya se habían propuesto criterios diagnósticos para la CID) (44).

Por lo tanto, para el 2001 la ISHT (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, por sus siglas en inglés) confecciona los criterios para el reconocimiento de CID manifiesta, aunque no necesariamente para un contexto infeccioso (45). Estos criterios contemplaban el conteo plaquetario, marcadores de degradación de fibrina, tiempo de protrombina y fibrinógeno. Conjuntamente, se definieron además los criterios para la CID no manifiesta, estado en el cual a pesar de haber disfunción hemostática la severidad de la enfermedad no ha avanzado a un espectro totalmente descompensado. Sin embargo, esta escala requería de estudios moleculares que no están a disposición en el entorno clínico usual como cuantificación de antitrombina, proteína C activada y complejos trombina-trombomodulina (45).

En los siguientes años, la acumulación de estudios que evidenciaron y caracterizaron la estrecha relación entre la inflamación y CID, así como la mejor comprensión fisiopatológica de la misma impulsaron a un sector de la investigación a relevar los criterios de la ISHT-CID.

Las principales razones que forzaron a la búsqueda de una alternativa se basaban en que esta solo contemplaba exámenes de laboratorio y no evaluaba el efecto de la inflamación sistémica, es decir, pilar en el desarrollo de la CID (46). Además, se había reconocido que el fibrinógeno respondía como reactante de fase aguda, manteniéndose en niveles normales a pesar de una activación persistente de la coagulación y que su descenso estaba en relación con fases tardías de la enfermedad y espectros más severos de CID (47).

Por todas estas razones Gando et al en el 2006 propusieron los criterios de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM, por sus siglas en ingles) para el diagnóstico de CID. Esta escala contemplaba el SIRS, el conteo plaquetario, su tendencia, el tiempo de protrombina y los productos de degradación de fibrinógeno. Incluyeron el SIRS para tomar en cuenta el factor inflamatorio sistémico y se excluyó el fibrinógeno por sus asociación con estadios tardíos. En otras palabras, la intención era crear una herramienta diagnostica sensible, fácil de utilizar al pie de la cama y que permitiera un diagnóstico más temprano.

El fin último no solo era detectar al paciente con CID, sino que los pacientes se beneficiaran de opciones terapéuticas, para lo cual el mejor momento eran los estadios tempranos de la enfermedad (46). Ambas herramientas fueron validadas y son utilizadas, frecuentemente, en el ámbito clínico. En el 2010 Takemitsu et al, evaluó por primera vez de forma prospectiva ambas herramientas en distintas etiologías (neoplásicas, trauma e infecciones), documentando fortalezas para cada escala. Los criterios propuestos por JAAM demostraron ser más sensibles, mientras tanto los propuestos por la ISHT más específicos (48). Estudios posteriores reportaron hallazgos similares con la versión revisada de la JAAM en la cual se incluyó la medición de la ATIII (49).

Para el 2016, con el cambio en las definiciones de SEPSIS-3 y la exclusión de los criterios de SIRS como parte del reconocimiento de sepsis se propuso revisar nuevamente los criterios diagnósticos de CID. La propuesta era conformar una herramienta diagnóstica específica para el contexto de sepsis, la cual contemplara el daño orgánico y la inhibición de la fibrinolisis. Además, debía ser fácil de utilizar y la meta era la identificación de los individuos que

pudieran beneficiarse de un tratamiento dirigido, es decir un reconocimiento temprano (50). Por lo tanto, para el 2017 la ISHT plantea un cambio en el paradigma, define por primera vez los criterios de CIS para categorizar los pacientes que presentan un proceso séptico y alteraciones en la coagulación asociadas con el fallo orgánico.

Esta escala diagnóstica estaba conformada por la escala de SOFA, el conteo plaquetario y el INR. Se retiró el fibrinógeno y los productos de degradación del mismo, ya que en sepsis predomina un estado anti fibrinolítico. Además, el dímero D y los productos del fibrinógeno, no agrega un valor pronóstico en sepsis. La incorporación de la escala SOFA tenía la intención de parear conceptualmente esta nueva definición con los criterios de SEPSIS-3 (51).

Es importante aclarar dos conceptos en relación con el término de CIS y CID manifiesta: primero, CIS es parte de un espectro clínico, al mismo tiempo, una manifestación del grupo de las alteraciones coagulopáticas asociadas con la sepsis. Si bien es cierto la definición de CIS surge a partir de la necesidad de una herramienta que permita el diagnóstico temprano de CID estos no son sinónimos. Segundo, dicho lo anterior, la utilidad de la herramienta para el diagnóstico de SIC, no es reconocer una CID manifiesta, sino la capacidad de detectar estadios tempranos denominados como CID NO manifiesta y ahí recae la principal diferencia.

Puede parecer sutil, sin embargo, el impacto terapéutico es distinto en ambos grupos. El reconocimiento de CID manifiesta a partir de escalas como la ISHT-CID sirve como predictor de mortalidad, pero para este punto, el avance de la CID refleja un estadio tardío, fuera de un periodo de seguridad para ofrecer alguna opción de tratamiento. Esta es la razón primordial que impulsa la detección de estadios tempranos y la diferencia entre CIS y CID (39, 51, 52).

Criterios diagn3sticos para CIS y CID seg3n la ISHT y la JAAM

Criterio	CIS ISHT	CID ISHT	JAAM	Puntaje
Plaquetas ($\frac{\times 10^9}{L}$)	-	-	< 80 o \geq 50% decae en 24h	3
	< 100	< 50	-	2
	\geq 100, < 150	\geq 50, < 100	\geq 80, < 120 o > 30% decae en 24h	1
D3mero-D	-	Incremento fuerte	\geq 25 $\frac{\mu g}{mL}$	3
	-	Incremento moderado	-	2
	-	-	\geq 10, < 25 $\frac{\mu g}{mL}$	1
Tiempo de protombina / INR	> 1.4	\geq 6s	-	2
	> 1.2, \leq 1.4 (PT-INR)	\geq 3s, < 6s	\geq 1.2 $\frac{PT \text{ paciente}}{PT \text{ valor normal}}$	1
Fibrinogeno ($\frac{g}{mL}$)	-	< 100	-	1
SIRS	-	-	> 3	1
SOFA	\geq 2	-	-	2
	1	-	-	1
Total	\geq 4	\geq 5	\geq 4	

Tabla 2. El diagn3stico de CIS toma en consideraci3n tres variables: conteo plaquetario, INR y el SOFA score. Adem3s, el puntaje de las plaquetas y el INR debe ser mayor de 3 para poder atribuir el puntaje total a CIS. La escala de JAAM-CID utiliza el conteo y la tendencia de las plaquetas, la tasa de TP del paciente/valor normal, criterios de SIRS y productos de degradaci3n de fibrina, valores igual o mayores a 4 dan el diagnostico. Por 3ltimo, la escala de ISHT-CID utiliza plaquetas, productos de degradaci3n de fibrina, tiempo de protrombina y fibrin3geno, valores de 5 o m3s puntos son diagn3sticos. CIS: coagulopat3a inducida por sepsis, CID: coagulopat3a intravascular diseminada. INR: 3ndice normalizado internacional, ISHT: Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis, JAAM: Asociaci3n Japonesa de medicina Aguda, SIRS: s3ndrome de respuesta inflamatoria sist3mica, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Validaci3n de la escala de CIS

Desde su publicaci3n diversas investigaciones se han realizado para demostrar la utilidad de la escala de CIS. Su validez se ha puesto a prueba en dos categor3as: 1) capacidad de detectar pacientes en estados tempranos con una intenci3n terap3utica y 2) capacidad de diagnosticar pacientes coagulop3ticos con mayor riesgo de muerte.

Intenci3n terap3utica

Para ello se han realizado estudios en el cual se incluyen pacientes que logran satisfacer los criterios diagn3sticos de CIS y valoran, ya sea prospectiva o retrospectivamente, el desenlace de los pacientes. As3 se puede evaluar su utilidad para la identificaci3n de grupos de

tratamiento. A continuación se exponen algunos de los estudios representativos basados en los tratamientos anticoagulantes descritos para CIS/CID:

- **Uso de heparinas:** recientemente Huang et al condujeron un estudio retrospectivo en el cual evaluó 815 pacientes en unidades de cuidado intensivo (UCI) expuestos a heparina no fraccionada (HNF) en dosis profiláctica y los comparó contra 2562 pacientes que no había recibido heparina en las primeras 24h de ingreso. Aquellos paciente que cumplían los criterios de CIS y que usaron alguna dosis de heparina tuvieron menor mortalidad en UCI (HR: 0.51; 95% CI 0.34–0.76; $p = 0.001$) (53). Un estudio similar conducido por Peng et al en el cual incluyeron pacientes expuestos a dosis profilácticas y a terapéuticas de HNF por más de 5 días corroboró que los paciente con CIS tuvieron menor mortalidad a los 28 días con respecto al grupo control (aquel que no recibió HNF o la recibió por menos de 5 días) (54).
- **Uso de trombomodulina:** el estudio SCARLET fue un estudio prospectivo aleatorizado y controlado, llevado a cabo en el 2018 por Vincent JL et al. En dicho se estudió se evaluaron 816 pacientes asignados al azar a un grupo de intervención con trombomodulina y otro grupo control con placebo. Los resultados iniciales del estudio no demostraron cambios en la mortalidad. Sin embargo, el subgrupo de paciente que, se mantuvieron coagulopáticos, sí presentó una reducción en la mortalidad. Los criterios para definir coagulopatía estaban en conformidad con los descritos por la ISHT para la CIS. Este mismo efecto se evaluó, posteriormente, en un análisis post hoc (55).
- **Tratamiento con anti trombina:** Iba et al comparó la relación entre la los criterios de la ISHT-CID y los de ISHT-CIS en 332 pacientes tratados con anti trombina. Evaluó la evolución de ambas escalas a lo largo de los días de tratamiento y se determinó que los pacientes clasificados como CID manifiesta, previamente habían sido diagnosticados como CIS. Lo cual sugiere una progresión entre los pacientes con CIS y CID, siendo así la CIS un estadio más temprano de la enfermedad. Esto sugiere la posibilidad de usar la escala de CIS como criterio para valorar inicio de tratamiento anti coagulante (56).

Intención diagnóstica y pronóstica

Diversos análisis han demostrado la utilidad de la escala de CIS para diagnosticar con mayor sensibilidad paciente coagulopáticos cuando se compara contra la escala de ISHT-CID. También se ha demostrado que los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de CIS asocian más mortalidad (57). Sin embargo, en los últimos tres años se ha generado controversia cuando se compara la habilidad de la escala de CIS para superar a la de JAAM-CID en cuanto a diagnóstico.

Si bien es cierto algunos estudios han documentado que los criterios de CIS pueden ser más sensibles para detectar mortalidad, otras investigaciones que han comparado CIS vs JAAM-CID han arrojado resultados diagnósticos similares, lo cual ha puesto en duda la utilidad de dicha herramienta (49, 57, 58). Además, estudios que utilizan únicamente la escala de la JAAM-CID han demostrado ser útiles como criterio para valorar inicio de tratamiento. Por ejemplo, Wada et al recientemente evaluó la utilidad de los criterios de JAAM-CID (con una modificación: utilizó INR en vez del ratio PT paciente/PT normal) en un estudio retrospectivo de pacientes tratados con AT o TM. La intención era estudiar la posibilidad de usar los criterios de la JAAM-CID modificados como indicador para el inicio de tratamiento anti coagulante. En él se documentó que pacientes con escalas ≥ 5 puntos o INR ≥ 1.5 tenían una mayor reducción en la mortalidad, por lo tanto se podrían utilizar estos límites para reconocer poblaciones que se beneficiarían de tratamiento (59). Vale la pena destacar que, independientemente de la escala utilizada, una vez completados los criterios para CIS o CID, la mortalidad del paciente aumenta por encima de 30 % (57).

En vista de esta evidencia, el Comité Científico y de Normalización de la ISTH se refirió por medio de un comunicado sobre la validez de la escala para el diagnóstico de CIS. Esta se creó con la intención de tener un diagnóstico temprano, por tanto, es esperable que los pacientes que cumplan los criterios tengan menor mortalidad, ya que está diseñada para diagnosticar con mayor sensibilidad los estadios tempranos y, por lo tanto, menos graves. Ahora bien, se insiste que la validez debería de compararse en estudios que evalúen su

utilidad para definir el inicio del tratamiento anticoagulante. Además, ante la posibilidad de no inferioridad entre escalas, los criterios de CIS tienen la ventaja de ser más sencillos y fáciles de aplicar al pie de la cama (58). Por estas razones, la ISHT, como sociedad internacional, favorece la utilidad de la misma y propone que el estudio diagnóstico de las coagulopatías secundarias a procesos sépticos se realice en un abordaje de dos pasos. Utilizando la escala de CIS como método de tamizaje de alteraciones hemostáticas, favorecida por su mayor sensibilidad (0.95), valor predictivo negativo (95.7%) y facilidad de uso (58, 60).

Estudios diagnósticos utilizados en la evaluación hemostática de pacientes sépticos

El reconocimiento de estas entidades coagulopáticas se ha llevado a cabo, a lo largo de los años, por medio de pruebas conocidas como tiempos de coagulación (TP, TPT, INR), plaquetas y marcadores de fibrinólisis (dímero D y fibrinógeno). Actualmente también se ha empezado a utilizar las pruebas viscoelásticas y se han vuelto más accesible la medición de anticoagulantes.

Estudios convencionales

Tiempos de coagulación

Aunque ampliamente utilizados por muchísimos años para el reconocimiento de trastornos hemostáticos, el TP, INR y el TPT cuentan con un número importante de limitaciones que dificultan una adecuada comprensión fisiopatológica, ya que solo evalúan parcialmente la hemostasia. Los tiempos de coagulación toman en consideración, de forma estática, la acción de los elementos procoagulantes en la fase de iniciación de la coagulación, pero dejan de lado la acción de los elementos celulares, los factores anti coagulantes, así como las características físicas del trombo y su disolución (39).

Por lo tanto, es probable que el valor de esta información interpretada de forma aislada tenga menor impacto a la hora de tomar decisiones. Su utilidad está en su uso asociado con otros laboratorios para permitir complementar información. A su vez, no se puede negar que en

términos de sepsis se ha demostrado que la prolongación de estos exámenes se asocian con peores desenlaces, lo cual le ha agregado valor a la hora de incluirse en escalas diagnósticas (50).

Conteo plaquetario

La trombocitopenia, definida por conteos por debajo de 150mil, es un hallazgo sumamente común en pacientes con sepsis (61). Su instauración es multifactorial, entre los procesos que llevan a su descenso está la activación y la agregación plaquetaria, menor producción, mayor fagocitosis y secuestro por el sistema reticuloendotelial.

Aunque es un fenómeno frecuente en el desarrollo CID manifiesta secundaria a sepsis también es un signo clínico manifestado de forma aislada o ser parte de otros diagnósticos diferenciales igualmente peligrosos (10). Por lo tanto, al igual que con los tiempos de coagulación, su presencia se ha asociado con mayores desenlaces adversos y su interpretación debe realizarse de forma integral y asociada con escalas diagnósticas (50).

Productos de degradación de fibrinógeno, dímero D y monómeros de fibrina

Los productos de degradación del fibrinógeno representan un estado intermedio en la formación del trombo, entre el fibrinógeno y fibrina estable. Los monómeros de fibrina son subproductos de la formación de la misma (un estado más avanzado en la formación del trombo), mientras tanto el dímero D es un producto final de la degradación de fibrina, refleja la acción de la plasmina y, por lo tanto, un proceso final en la formación del trombo. Estos estudios aunque suelen estar presentes, muestran alta sensibilidad, pero son poco específicos (39). A nivel nacional el estudio más recurrido suele ser el dímero D.

La elevación del dímero D, aunque frecuente en sepsis y asociado con peores desenlaces clínicos (evidenciado también en COVID-19), responde a múltiples vías hemostáticas e inflamatorias. Por lo tanto, puede estar elevado en una serie de diversas etiologías desde fenómenos trombóticos hasta las respuestas inflamatorias. Su interpretación en sepsis además puede verse afectada según el perfil de la misma, por ejemplo, los pacientes con una clara

inhibición de la fibrinólisis podrían tener niveles disminuidos a pesar de tener un estado de activación de la coagulación (12, 27).

Fibrinógeno

Como se describió con anterioridad, el fibrinógeno responde como reactante de fase aguda, por lo tanto su valor en estado inflamatorio es bajo y su sensibilidad puede caer hasta por debajo de 30 % (10, 47) razón por la cual incluso no se toma en cuenta en la escala de CIS ni de la JAAM ISHT. De documentarse anormalidades en el fibrinógeno pueden reflejar estado avanzados y más tardíos de la CID con agotamiento de sustratos hemostáticos.

Pruebas no convencionales

Pruebas viscoelásticas

Los exámenes viscoelásticos son pruebas dinámicas que utilizan sangre entera y evalúan las propiedades físicas, a través del tiempo, de la formación y disolución del coagulo. Hay dos tecnologías usadas para la realización de estos estudios: tromboelastografía (TEG) y tromboelastometría rotacional (ROTEM). El proceso hemostático se lleva a cabo en una tasa que tiene una aguja suspendida en la sangre. Durante la TEG, la tasa se mueve, mientras tanto en el ROTEM es la aguja la que se mueve. En seguida, mediante estos dispositivos, el *software* respectivo para cada tecnología se encargará de graficar los cambios físicos en la muestra sanguínea a lo largo del tiempo, cuantificando así el tiempo de inicio de la formación del trombo, la firmeza del mismo y posteriormente la degradación. El análisis respectivo se realiza visualizando la morfología de las gráficas e interpretando la duración requerida para cada etapa descrita y la amplitud de las curvas (62).

Tanto el ROTEM como la TEG ofrecen algunas ventajas de forma comparativa con las pruebas convencionales. Dado que evalúa las características del coagulo en función del tiempo permiten tener una valoración más dinámica de cuáles son las propiedades hemostáticas. No se limita a cuantificar únicamente el tiempo tardado en iniciar la coagulación in vitro, sino que considera también la tendencia y la robustez del coagulo. Permite analizar el papel de los componentes celulares y enzimáticos, así como la lisis del

trombo. Indudablemente, integra la información de forma más fisiológica. No obstante, también cuenta con algunas desventajas, ya que sigue siendo una valoración *ex vivo* del proceso hemostático, dejando de lado el papel del endotelio y el flujo sanguíneo. Además, aunque reconoce un aumento en la fibrinólisis, estos cambios son menos sensibles y perfiles de inhibición son más difíciles de documentar (39, 62).

Su utilidad en sepsis ha sido demostrada en distintas revisiones, en el 2020 Luo C y Hu H llevaron a cabo un estudio retrospectivo unicéntrico en China donde documentaron que las prolongaciones del tiempo K en la TEG se asociaban con el diagnóstico de CIS y que el ángulo y la amplitud máxima podían usarse como parámetros de exclusión de CIS (63). Así mismo, un estudio observacional prospectivo unicéntrico en Corea comprobó que la TEG podía mostrarse alterada con un perfil hipocoagulable a pesar de presentar valores de TP y TPT normal. Además, las prolongaciones en el tiempo K, las reducciones en el ángulo y la amplitud máxima se asociaron con mayor mortalidad cuando se compararon con pacientes que no asociaban alteraciones en dichos valores (64). Igualmente, Ninan F et al, condujo un estudio prospectivo observacional en el cual documentó que los pacientes con perfiles coagulopáticos evaluados con TEG asociaban mayor mortalidad (65).

Llamativamente, aunque se logra identificar trastornos coagulopáticos por medio de pruebas viscoelásticas, en algunos estudios se han documentado perfiles hipercoagulables y en otros perfiles hipocoagulables. Esta inconsistencia es un reflejo de lo dinámica que puede ser la sepsis y las complicaciones hemostáticas (66). Faltan más estudios que permitan una estandarización con respecto a las metas, criterios diagnósticos y tiempos de medición, ya que como se ha visto en estudios previos, esta entidad avanza en un espectro de severidad con el paso del tiempo.

Al igual que el resto de los exámenes de laboratorio, los rangos de normalidad utilizados deberán de ser establecidos por cada laboratorio, por lo cual es importante la comunicación entre el médico y las demás disciplinas para la interpretación de estas pruebas. No obstante, dado su valor fisiológico y su complementariedad con respecto al resto de laboratorios, se favorece su uso integral con el resto de información clínica, esto aportará una mejor

compresión del perfil fisiopatológico del paciente, además la valoración a repetición podría servir para el monitoreo de las tendencias de la misma.

Pruebas viscoelásticas				
ROTEM	TEG	Definición	Componentes	Interpretación
CT (tiempo de coagulación) en s	R (tiempo de reacción) en min	Tiempo transcurrido en alcanzar una amplitud de 2mm en la firmeza del coagulo	Factores de la coagulación, anti coagulantes y factor tisular	Si aumenta el tiempo necesario refleja hipocoagulabilidad, si el tiempo es corto refleja hipercoagulabilidad
CFT (tiempo de formación de coagulo) en s Ángulo α	K (tiempo cinético) en min Ángulo α	Tiempo transcurrido en alcanzar una firmeza de 2-20mm de amplitud y el ángulo formado	Generación de trombina, plaquetas y fibrinógeno	Tiempos amplios y ángulo reducido: alteración en plaquetas o fibrinógeno. Tiempos cortos y ángulo aumentado sugiere hipercoagulabilidad
MCF (firmeza máxima) en mm	MA (amplitud máxima) en mm	Amplitud máxima alcanzada	Plaquetas y fibrinógeno	Reducción en la amplitud sugiere alteración en plaquetas o fibrinógeno. Aumento de la amplitud sugiere mucha firmeza.
LI30, 45, 60 (tiempo de lisis a 30, 45 y 60min) en % de MCF	LI30, 60 (tiempo de lisis) en % de MA	Porcentaje restante de amplitud posterior a la lisis del coagulo	Fibrinolisis	Aumento en el porcentaje de reducción sugiere hiperfibrinólisis

Tabla 3. Pruebas viscoelásticas y su interpretación

Medición de anticoagulantes y marcadores de coagulación

Mucho menos comunes en la práctica clínica cotidiana, durante investigaciones con fines terapéuticos y diagnósticos se suele medir y cuantificar una serie de moléculas con efectos anticoagulantes y coagulantes. Especialmente se ha utilizado el porcentaje de actividad de la ATIII, receptor soluble de la proteína C activada, TM soluble, niveles de TFPI, complejos trombina-TM y PAI-1.

La medición de valores alterados de estas moléculas se han asociado con desenlaces adversos y con riesgo de complicaciones como desarrollo de CID en sepsis (39). Los complejos de trombina-TM son marcadores de generación de trombina, dado que la CID es una activación generalizada de la coagulación, se ha propuesto que es un marcador sensible para el diagnóstico de la misma. Un estudio observacional prospectivo demostró que el uso de complejos trombina-TM podía discriminar con adecuada área bajo la curva aquellos pacientes que asociaban CID en sepsis. Incluso mejoraba su capacidad discriminadora cuando se interpretaba en conjunto con los niveles de PAI y proteína C activada.

Por lo tanto, de forma integral, el aumento de complejos trombina-TM y de PAI-1, así como la disminución de la actividad de la proteína C activada servirían como marcadores para identificar pacientes con riesgo a desarrollar CID. De forma aislada, la medición de los niveles de proteína C se han asociado con mejores desenlaces cuando esta se encuentra elevada. En los trastornos hemostáticos asociados con sepsis se ha documentado que los niveles de la PC caen, debido a un mayor consumo y una menor producción, por lo tanto niveles elevados suponen un beneficio (67).

Así mismo, los niveles del receptor soluble de la proteína C también se han utilizado como marcadores de progresión, ya que reflejan mayor consumo de proteína C, este receptor soluble sirve como señuelo evitando que la proteína C desarrolle sus funciones normales sobre los fosfolípidos y sobre el receptor endotelial de proteína C, asociándose así con peores desenlaces (68).

Estos marcadores también asociaban mayor riesgo de mortalidad (69). Inclusive, algunos de estos marcadores se han utilizado para escalas diagnosticas. En el 2016, la ATIII se incluyó como modificación en el escala diagnostica de la JAAM-CID. La ATIII se ve reducida durante la sepsis, debido a una mayor degradación, mayor fuga capilar y la generación de trombina. Además, consistentemente los niveles reducidos se han asociado con mayor mortalidad, especialmente por debajo de 70 % de actividad. La medición de ATIII puede realizarse en algunos centros del país como el Hospital México (70).

En cuanto a la TM, esta se ha usado como marcador de lesión endotelial dado que en estos casos se produce liberación y soluble de la TM. Su elevación se ha asociado con peor pronóstico, mayor riesgo de sepsis, choque séptico y CID (71).

A pesar de haber demostrado su utilidad, tales estudios no están disponibles en la mayoría del ámbito clínico usual, en otras palabras, dificulta su implementación. Además, esta misma razón evita que los equipos médicos se familiaricen con su significado fisiopatológico, dificultando la interpretación de los mismos en escenarios complejos.

Diagnósticos diferenciales

La trombocitopenia y la prolongación de tiempos de coagulación son dos hallazgos clínicos presentes en una serie de entidades distintas a la CIS y a la CID manifiesta. Tomando en cuenta que la escala de la CIS solo utiliza estas dos pruebas de laboratorio uno de los riesgos es la clasificación errónea de diagnósticos diferenciales como falsos positivos. Además, las otras herramientas diagnósticas usan criterios similares o igualmente inespecíficos por sí solos, por lo tanto el uso de estas para el diagnóstico de CID manifiesta tampoco están exentas de falsos positivos.

Dado la necesidad de un continuo tamizaje en búsqueda de coagulopatía y para evitar el uso incorrecto de estas herramientas la ISTH recomienda una interrogación activa para descartar los posibles diagnósticos diferenciales. En tal caso, el abordaje diagnóstico de las coagulopatías asociadas con sepsis debe incluir una valoración de diagnósticos diferenciales (57).

Cuando se enfrenta un paciente crítico con trombocitopenia se clasifican las etiologías de la misma en 4 grandes grupos: error en la producción, consumo plaquetario, destrucción/secuestro plaquetario y otras causas. Las distintas etiologías pueden compartir uno o más mecanismos, a continuación se procede a citar las causas más frecuentemente encontradas en pacientes críticos (72):

- Error en la producción: malignidad sólida, hematológica, fármacos, infecciones virales, sepsis.
- Consumo plaquetario:
 - Con eventos trombóticos en macrocirculación: fenómenos tromboembólicos, síndrome anti fosfolípido o síndrome antifosfolípido catastrófico.
 - Sin eventos trombóticos: CID asociado con sepsis y asociado con otras causas (malignidad, trauma, anemia promielocítica) y trastornos obstétricos (HELLP y pre eclampsia).
- Destrucción plaquetaria:
 - Inmune: purpura trombocitopénica autoinmune (PTI), transfusiones, infecciones virales, sepsis, trombocitopenia inducida por heparina (HIT),

trastornos autoinmunes como lupus eritematosos sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), vasculitis, glomerulonefritis.

- No inmune: microangiopatía trombótica (MAT): púrpura trombocitopenia trombótica (PTT), síndrome hemolítico urémico (SHU) y síndrome hemolítico autoinmune asociado con complemento, trastornos obstétricos (HELLP y pre eclampsia), síndrome hemo fagocítico, trombocitopenia asociada a fallo multiorgánico (TAMOF), uso de cánulas o válvulas.
- Secuestro: enfermedad hepática e hiperesplenismo.
- Otros: post operatoria, dilucional por transfusiones, pseudotrombocitopenia.

El abanico de diagnósticos diferenciales es amplio. Sin embargo, en cuanto al escenario del paciente con sospecha de CIS o CID en contexto de sepsis se podría hacer énfasis en al menos 6 diagnósticos por su dificultad diferencial y el gran riesgo que conllevan (31, 73):

- PTT
- SHU y SHU asociado con complemento
- HIT
- Síndrome hemofagocítico (HLH)
- Síndrome anti fosfolípido (SAF)
- Enfermedades virales, en este medio es de relevancia el dengue

Microangiopatías trombóticas

Las microangiopatías como el PTT, SHU y SHU asociado con complemento, aunque suelen manifestar trombocitopenia no suelen asociar trastornos de la coagulación. Presentan además hemólisis que no suele estar tan presente en CIS o CID asociada con sepsis. La PTT puede presentar más lesión cerebral y el SHU suele debutar con hipertensión. Si bien es cierto sepsis puede hacer lesión cerebral usualmente esta acompañada de datos clínicos de infección y además su perfil hemodinámico es vasopléjico. Así mismo, las TMA suelen evolucionar de forma independiente a los procesos infecciosos. Una evolución incongruente con la resolución del procesos infeccioso deberían de hacer sospechar la presencia de TMA.

En cuanto a los estudios de laboratorio se usa la escala de riesgo PLASMIC y la medición del ADAMTS-13 en los casos de PTT. Así como del aislamiento de agentes productores de toxina shiga (*E. coli*) para SHU. En los casos de SHU asociado con complemento, el diferencial se basará en la tendencia de la enfermedad, la historia clínica, así como sus antecedentes y el descarte de otras etiologías, ya que a nivel nacional no se cuenta con los recursos para establecer el diagnóstico. Su manejo se basa en el uso de plasmaféresis para el PTT y tratamiento de soporte o eculizumab en el caso de SHU y SHU asociado con complemento respectivamente (74).

HIT

La trombocitopenia inducida por heparina es secundaria a la formación de anticuerpos anti factor plaquetario 4. Su trombocitopenia es tiempo y exposición dependiente, por lo tanto debe haber congruencia cronológica entre la exposición a heparina y a la aparición de los signos. Para lo cual, se recomienda como medida de tamizaje, una vez conformada la sospecha usar la herramienta llamada: “4T”. Esta escala ayuda al clínico a estratificar el riesgo de HIT.

En caso de estar presente se podría solicitar la medición de anticuerpos anti factor plaquetario 4 y de estar positivos se requeriría de un segundo estudio confirmatorio que podría ser la medición de IgG o una prueba de activación plaquetaria. Los laboratorios hematológicos de los hospitales centrales del país cuentan este abordaje diagnóstico. Su manejo requiere de la suspensión de heparina y la anticoagulación con agentes no heparínicos (72, 74).

HLH

El síndrome hemofagocítico es un trastorno de desregulación inflamatoria asociado con un estado de activación de macrófaga y de linfocitos T. Puede ser una etiología primaria o secundaria (asociado con sepsis, infecciones virales, malignidades entre otras), también puede estar asociado con enfermedades reumatológicas en donde se le conoce como síndrome de activación macrófaga. Su cuadro clínico es de evolución aguda en la cual, principalmente, asocia citopenias, organomegalia, hemofagocitosis, actividad febril asociado con hiperferretinemia e hipertrigliceridemia. Para su abordaje diagnóstico se recomienda utilizar la herramienta “H-Score”. El manejo de esta enfermedad dependerá de su causa y de

la evolución de la misma, aunque en algunas ocasiones se puede dar un manejo expectante con un control del foco etiológico inicial en otras ocasiones requiere de inmunosupresores (73).

SAF

El SAF es una enfermedad autoinmune secundaria a la presencia de anti cuerpos anti fosfolípidos. Puede ser primaria o estar asociada con enfermedades autoinmunes como el LES. Presenta prolongación de tiempos de coagulación y puede manifestarse con eventos tromboticos, trombocitopenia y elevación de dímero D, lo cual dificulta su diferenciación con CIS o CID. Además puede asociar patología obstétrica con abortos a repetición.

Para su abordaje se recomienda la medición de anticuerpos antifosfolípidos como el anticoagulante lúpico, anti cardiolipinas y la $\beta 2$ glicoproteína. Así como la medición de complemento y el uso de los criterios diagnósticos para SAF catastrófico. En caso de sospecha principal el tratamiento es el inicio de la anticoagulación y de las enfermedades secundarias asociadas (73).

Dengue

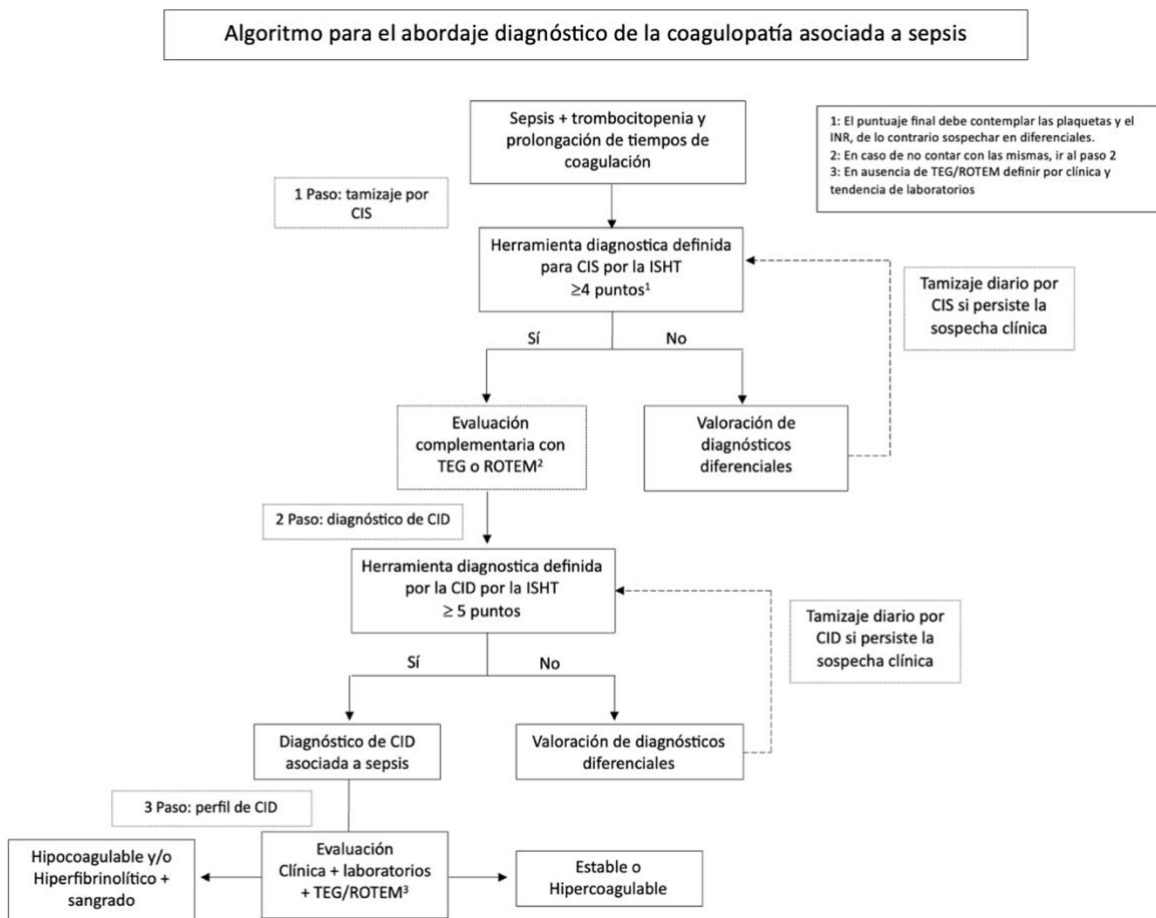
El virus del dengue ocasiona una enfermedad expresada a lo largo de un espectro de severidad que va desde un estado asintomático hasta el extremo de estado de choque, fuga capilar, trastornos hemorrágicos y fallo multiorgánico. Entre sus manifestaciones iniciales se encuentran las citopenias, especialmente a expensas de plaquetas, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y puede asociar trastornos coagulopáticos en estados más avanzados.

Para platear el diferencial diagnóstico se requiere de un contexto geográfico y clínico congruente. Se puede utilizar la medición de reacción en cadena de polimerasa (PCR) si se encuentra en los primeros 7 días de la enfermedad o la serología por ensayo por inmunoadsorción ligado con enzimas (ELISA, por sus siglas en ingles) en casos más subagudos. El tratamiento se recae en una adecuada resucitación y medidas de soporte (75, 76).

Propuesta de abordaje diagnóstico de la coagulopatía asociada con sepsis

Sepsis es una entidad sumamente frecuente y su presencia se asocia, consistentemente, con un mayor riesgo de mortalidad tanto a nivel mundial como nacional (2,6). La examinación fisiopatológica de la sepsis revela algunos de los procesos cruciales que permiten el desarrollo de la misma y sus complicaciones. La presencia de disfunción endotelial, insuficiencia micro circulatoria y trombosis micro vascular son eventos primordiales que permiten el avance hacia la lesión orgánica.

Actualmente a nivel nacional no se han desarrollado lineamientos para el abordaje de la coagulopatía asociada con sepsis y dado el valor fisiopatológico de estas alteraciones, se considera esencial incluir su evaluación en el ejercicio clínico frente a pacientes en sepsis, para lo cual se propone el siguiente algoritmo diagnóstico:



Este algoritmo se presenta con la intención de facilitar el abordaje diagnóstico ante la sospecha de coagulopatía asociada con sepsis y se plantea como un recurso para ser utilizado desde el servicio de emergencias, hospitalización, cuidados intermedios y unidades de cuidado intensivo. Tomando como recomendación los lineamientos establecidos por la ISHT y la necesidad de un diagnóstico temprano para identificar paciente de riesgo y opciones terapéuticas se propone un abordaje de tres pasos (60):

- Paso 1: tamizaje por CIS con la herramienta diagnóstica establecida por la ISHT para captar trastornos coagulopáticos tempranamente. Se recomienda que el puntaje total contemple el descenso de plaquetas y la prolongación del INR, ya que son manifestaciones primordiales en el desarrollo de CID (31). La ausencia de estas alteraciones debe hacer sospechar en diagnósticos diferenciales (74). En caso de hacer el diagnóstico de CIS complementar la evaluación con TEG o ROTEM si se tiene.

Esto con la intención de poder obtener más información sobre la tendencia y características del proceso coagulopático, en caso de documentar una fuerte tendencia pro coagulante se podrían valorar intensificar la terapia de anticoagulación profiláctica de forma individualizada.

- Paso 2: en caso de hacer el diagnóstico de CIS el segundo paso es la interrogación activa sobre el diagnóstico de CID en caso de presentar CIS.
- Paso 3: en caso de presentar CID, evaluación con estudios complementarios con la intención de identificar el perfil de CID.

La sospecha diagnóstica inicia con la documentación de trombocitopenia y alteración en la coagulación asociada a sepsis, a partir de ahí para el diagnóstico de CIS y CID se propone utilizar las herramientas validadas por la ISHT. Si bien es cierto, la escala de JAAM-CID ha mostrado adecuada validez y resultados similares de forma comparativa, la escala de CIS tiene la ventaja de tener una alta sensibilidad (aspecto valioso como herramienta de tamizaje), además de ser más sencilla, lo cual facilita su aplicación al pie de la cama (49, 58).

Así mismo, a partir del uso de las escalas diagnósticas propuestas por la ISHT se ha demostrado que la CIS se encuentra en un continuo clínico con CID, esto permite la estratificación y el monitoreo de pacientes sépticos, ya que el riesgo de mortalidad es mayor con la aparición de CID manifiesta (56, 57). Además, la presencia de esta última puede sugerir una estrategia terapéutica diferente (66).

Se sugiere complementar la evaluación diagnóstica con el uso de pruebas viscoelásticas, ya que estas permiten una comprensión más integral del significado clínico de las alteraciones en las pruebas convencionales y determinar con mayor certeza el perfil coagulopático de los pacientes (hipocoagulante, estable o hipercogulante). Tal ejercicio se recomienda tanto para CIS como de CID. De emplearse la TEG o ROTEM se sugiere revisar en conjunto con microbiología de cada hospital los rangos de normalidad definidos por cada laboratorio, ya que estos cambian según la tecnología, marca y estandarización poblacional (62, 64, 66).

En caso de no contar con estas opciones se puede realizar la valoración respectiva a partir de las manifestaciones clínicas, factores de riesgo y tendencia de laboratorios. Si bien es cierto, la CIS y CID en sepsis se han asociado con estados protrombóticos y con menor riesgo de

sangrado, es una enfermedad dinámica que con el paso del tiempo puede modificar su comportamiento coagulopático y, por lo tanto, la necesidad de modificar la estrategia terapéutica, razón por lo cual se enfatiza no solo en definir el diagnóstico, sino el perfil del mismo (66).

CAPÍTULO IV

Manejo del paciente con coagulopatía asociada con sepsis y su espectro clínico: CIS y CID.

Los pacientes con sepsis que presentan complicaciones coagulopáticas se han asociado reiteradamente con los perfiles de mayor riesgo de mortalidad y peores desenlaces, respaldados por su complejo rol fisiopatológico en la enfermedad (43, 24,19). Interesantemente, a pesar de dicho contexto, el tratamiento de estos paciente ha sido un tema sumamente controversial. Desde inicios del 2000, que se propusieron las primeras estrategias terapéuticas con anticoagulantes, hasta la actualidad, no se ha logrado establecer un consenso terapéutico internacional.

Las recomendaciones actuales en cuanto al desarrollo de coagulopatía asociada con sepsis se han dividido en dos corrientes de tratamiento: los lineamientos internacionales sugieren el manejo de soporte y control del foco séptico desencadenante, mientras tanto las guías de manejo de sepsis de Japón proponen el uso de terapias anticoagulantes en pacientes con CID (77).

La CIS y la CID asociada con sepsis han sido conceptos ampliamente profundizados en Japón y en el desarrollo de su práctica médica a la hora de enfrentar paciente sépticos. No por tratarse de lineamientos nacionales deberían de abandonarse sus recomendaciones ante las guías internacionales. La contribución japonesa a la comprensión de la CID ha sido considerable, en términos de diagnóstico, la escala para CID de la ISHT fue derivada de la escala japonesa establecida en 1983 y las herramientas propuestas a la fecha, establecidas por autores japoneses, han sido adecuadamente validadas.

En términos de comprensión fisiopatológica y opciones terapéuticas, las investigaciones asiáticas se han empeñado en la caracterización inflamatoria y trombótica de los trastornos coagulopáticos y son los actuales promotores del tratamiento específico para CID con anticoagulantes naturales (78). A pesar de esto existe una gran discrepancia con respecto al

manejo de estas entidades secundario al desarrollo histórico que han tenido los fármacos puestos a prueba para el tratamiento de CIS y CID.

Evolución histórica en el manejo de CIS y CID asociado a sepsis

A inicios de los años 2000, con el progreso en la comprensión molecular de la CID y la sepsis, así como la relación entre el sistema inflamatorio y hemostático, se probó una serie de opciones terapéuticas con la intención de modificar estas enfermedades. El grupo farmacológico que generó mayor expectativa gracias a sus beneficios teóricos (que iban más allá de sus efectos antitrombóticos, tomando en cuenta su beneficio sobre el endotelio y regulación inflamatoria) y los resultados positivos en estudios de fase II/III fueron los derivados del sistema de anticoagulantes naturales, específicamente, la antitrombina III y la proteína C activada (78). Dado esta plausibilidad fisiológica se pusieron a prueba los dos primeros grandes estudios de referencia: KyberSept y PROWESS.

El estudio KyberSept publicado en el 2001 fue un análisis en fase III, aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo que incluyó 2314 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis o choque séptico en quienes se administró antitrombina III por 4 días y se comparó con un grupo placebo. Los resultados del estudio fueron desalentadores, dado que no se logró demostrar diferencia de mortalidad a los 28 días (79).

En el mismo año, el estudio PROWESS fue un análisis de fase III igualmente aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo. Este incluyó 1690 paciente con sepsis y se les administro proteína C activada recombinante por 4 días (el nombre comercial fue el drotrecogin alfa). Llamativamente este primer estudio inicial demostró una mejoría en la mortalidad, con una reducción en el riesgo relativo de 19.4 % (CI del 95 %: 6.6-30,5) (80).

No obstante, estos resultados esperanzadores se vieron agotados ante la incapacidad de demostrar resultados igualmente positivos en estudios siguientes.

Esto y algunas asociaciones reportadas con mayor riesgo de sangrado terminaron retirando el medicamento del mercado (79). Posteriormente, en el año 2016, el estudio previamente mencionado estudio SCARLET, en el cual se examinó el uso de la TM recombinante tampoco logró mostrar cambios en mortalidad (55). Los resultados negativos derivados de los tres grandes estudios de referencia para el uso de anticoagulantes naturales recombinados

sentaron las bases de las actuales recomendaciones internacionales. Razón por la cual las guías de la campana de supervivencia de sepsis no recomiendan el uso de estas terapias (81).

Dado este contexto, ¿qué apreciación merecen estos resultados y cual ha sido la propuesta japonesa? Sepsis es un síndrome fisiopatológicamente complejo y, particularmente, heterogéneo entre individuos. Muchos factores propios del hospedero así como del evento infecciosos determinan la evolución y el patrón de fallo multiorgánico. La principal crítica dirigida hacia la realización de estos estudios se basa en la selección de pacientes y en la modalidad utilizada para emplear el tratamiento: utilizar anticoagulantes naturales recombinados en pacientes que carecían de estado protrombótico manifiesto.

Evidentemente, una misma medida no puede ser satisfacer a un grupo de individuos con necesidades fisiológicas distintas. Entre esa heterogeneidad de organismos habrá individuos beneficiados de un determinado fármaco, pero su efecto se diluye cuando el mismo tratamiento se aplica a pacientes que no lo requieren. Sin embargo, el reto de parear individuos según el tratamiento es igualmente complicado, ya que el reconocimiento de las necesidades fisiológicas requieren de una cuidadosa individualización, lo cual ha obstaculizado la realización de estudios adecuados (82).

Análisis post hoc y análisis de subgrupos derivados de estos tres estudios demostraron beneficios en poblaciones seleccionados. Por ejemplo, el estudio SCARLET documentó que en la población que se mantuvo un INR > 1.4 a la hora de recibir el tratamiento con TM presentó una mejoría en mortalidad (55). Dhainaut JF, et al, evaluó el uso de PCA en pacientes que cumplían criterios de CID, aquellos que fueron tratados con PCA tuvieron una tendencia hacia mayor reducción en el riesgo relativo. Mientras tanto, los pacientes en el grupo placebo que presentaron CID tuvieron más riesgo de mortalidad (83).

De la misma forma, un análisis post hoc del ensayo KyberSept demostró una mejoría en mortalidad en pacientes quienes no recibieron heparina de forma concomitante (hallazgo también identificado en SCARLET, se sospecha que la heparina puede atenuar el efecto de la AT al tener efecto anticoagulante), así como en pacientes con más coagulopatía y mayor riesgo de muerte.

Asociado con estos hallazgos, distintos estudios japoneses de carácter observacional, así como análisis post hoc y pequeños estudios prospectivos han documentado beneficio en la

instauración de estas medidas. En conjunto, estos ensayos y las apreciación crítica a los fallos de los estudios referentes son la razón por lo cual se mantienen vigentes los fármacos descritos como recomendaciones en las guías japonesas (78, 84).

Escenario actual de las opciones farmacológicas para CIS y CID

A continuación se revisan las justificaciones detrás de las recomendaciones de guías clínicas en cuanto a terapias dirigidas para pacientes con CIS y CID asociado con sepsis, se debe tomar en cuenta que muchas de las mismas ya han sido revisadas en capítulos anteriores:

Heparina

La heparina es un derivado de la familia de los glicosaminoglicanos. Ejerce su acción al inducir un cambio conformacional en la AT y aumenta su capacidad inhibitoria. Actualmente a nivel nacional se cuenta con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y HNF. Por lo mismo, la evidencia en relación al uso de la heparina es conflictiva, algunos estudios observacionales en pacientes con CIS han documentado mejoría cuando se compara su uso contra poblaciones que no recibieron ningún anticoagulante (53, 54).

Un estudio prospectivo llevado a cabo por Liu et al examinó el uso de heparina a bajas dosis en 37 pacientes documentando mejoría en marcadores de trombina-TM, días en UCI y complicaciones, pero no en mortalidad (85). Sin embargo, cuando se compara con otros anticoagulantes como TM o PCA, la heparina ha demostrado menor supervivencia (86). Actualmente dada la escasa evidencia, las guías japonesas para manejo de sepsis no aconsejan su uso como terapia anticoagulante. Al igual que la guía de campaña de supervivencia de sepsis, únicamente se recomienda su uso como profilaxis para eventos tromboembólicos (81, 87).

No obstante, la ISTH sugiere considerar el uso de la misma en pacientes con CIS e incluso valorar dosis terapéuticas para evitar progresión a CID, así mismo recomiendan el uso de HBPM sobre el de HNF (51). Por último, aunque no descritas para un contexto séptico como tal, las guías británicas de CID recomiendan evaluar el uso de heparina en dosis terapéuticas en casos de trombosis o datos de purpura fulminans (88).

Antitrombina III (ATIII)

La AT es un potente anticoagulante natural, además de sus efectos anti trombóticos también se le han asociado efecto anti inflamatorios por su estimulación de prostaciclina. Dado los hallazgos en análisis post hoc con resultados positivos del ensayo KyberSept, antiguos estudios prospectivos aleatorizados pequeños y un estudio observacional retrospectivo de una base de datos japonesa de pacientes con sepsis que recibieron ATIII y mejoría en mortalidad, este fármaco se sigue recomendando en las guías japonesas de manejo de sepsis (57, 86). El último ensayo controlado y aleatorizado que utilizan las guías como argumentación a favor del uso de la ATIII fue un ensayo realizado en el 2013 en el cual se comparó ATIII contra el cuidado usual en pacientes con CID diagnosticados por JAAM-CID, estos paciente demostraron un mejoría en supervivencia (88).

Trombomodulina (TM)

Actualmente dados los estudios post hoc del SCARLET, así como estudios observacionales en los cuales se evaluó el uso de TM en poblaciones japonesas y ensayos con fenotipos severos de sepsis como CID que demostraron mejoría con el uso de TM se continua la recomendación de la misma (24, 66). Además, un estudio prospectivo intervencionista, aleatorizado y controlado en el cual se usó TM en pacientes con sepsis y CID diagnosticada por la escala JAAM-CID, aunque no demostró una mejoría en la mortalidad, sí presentó mayor resolución de los episodios de CID (89).

Terapia transfusional y anti fibrinolítica

En general, la recomendaciones en el manejo de CIS y CID asociado con sepsis se han basado en el uso de terapias anticoagulantes dado el mecanismo fisiopatológico detrás de las mismas. Sin embargo, tomando en consideración estas entidades dinámicas las cuales pueden cambiar con el paso del tiempo, es esperable que la CIS o CID asocien perfiles más hemorrágicos, en especial cuando la evolución ha sido crónica (66). Igualmente estudios con pruebas viscoelásticas han mostrado perfiles hipocoagulables en estados de sepsis.

Soporte transfusional:

Las guías británicas recomiendan iniciar el soporte transfusional en paciente con perfiles hipocoagulables y datos de sangrado. Por tal medida, se debe tomar en cuenta que estas guías están diseñadas para la generalidad de pacientes con CID y no necesariamente en un contexto de sepsis, en el cual la tendencia hemorrágica ha sido poco investigada, dado la predisposición protrombótica y antifibrinolítico característica.

Sin embargo, en pacientes quienes manifiestan clínica de sangrado o un alto riesgo del mismo, debido a la exposición a procedimientos y que la tendencia clínica así como de laboratorios sugieran un fenotipo hipocoagulable o hiperfibrinolítico con agotamiento de sustrato hemostático, se podría valorar transfundir. Se debe hacer un uso cuidadoso de los hemoderivados dado el riesgo de manifestaciones trombóticas de rebote (90).

Recientemente van den Brink DP, et al, sugirió el uso de plasma fresco congelado (PFC) como solución de reanimación en pacientes en estado de choque séptico. El argumento detrás del mismo se basa no solo en la propiedad de expandir el volumen intravascular como tal, sino en las observaciones fisiológicas realizadas en estudios animales y en estudios retrospectivos en donde se ha documentado que el PFC puede tener efectos protectores sobre el endotelio.

Además, por las características composicionales del plasma, este puede regular un sistema hemostático desbalanceado. El PFC no solo se acompaña de factores de la coagulación, también asocia factores de la anticoagulación como la ATIII y moléculas reguladoras de la formación del trombo como el ADAMTS I3. Inclusive algunos estudios retrospectivo que han descrito el uso de plasma en pacientes sépticos adultos, pediátricos y han mostrados asociaciones positivas en cuanto a desenlaces (91, 92).

Plasmaféresis

En los últimos 3 años, dos estudios prospectivos describieron el uso de la plasmaféresis para pacientes con sepsis que asociaron CID. Weng J, et al, por otro lado, realizó un estudio en el cual asignó, aleatoriamente, 112 pacientes en tres grupos distintos para recibir tratamiento convencional, tratamiento con dosis bajas de heparina y tratamiento con plasmaféresis con PFC. El argumento fisiológico basados en que aquellos pacientes con CID y sepsis

presentaban más activación fibrinolítica y que la plasmaféresis, además de remover citoquinas inflamatorias, microtrombos y otros productos de injuria endotelial, también restituía con el uso de PFC la pérdida y el consumo de sustrato hemostático y anticoagulante. Interesantemente este grupo de pacientes tratados con plasmaféresis tuvo mejoría en mortalidad, patrones de laboratorio y el perfil en la TEG. Llamativamente, los pacientes que no recibieron plasmaféresis tenían perfiles más hipocoagulantes (93).

El otro estudio fue llevado a cabo por Stahl et al, se trató de un estudio prospectivo, observacional en donde se valoró el comportamiento bioquímico de 31 pacientes con choque séptico que recibieron plasmaféresis, en estos pacientes se evidenció una mejoría en marcadores como la ATIII y ADAMTS 13. Estos estudios, además de sumar una opción terapéutica para el manejo de CID asociado con sepsis, también apoyan el uso de PFC en estos pacientes (94).

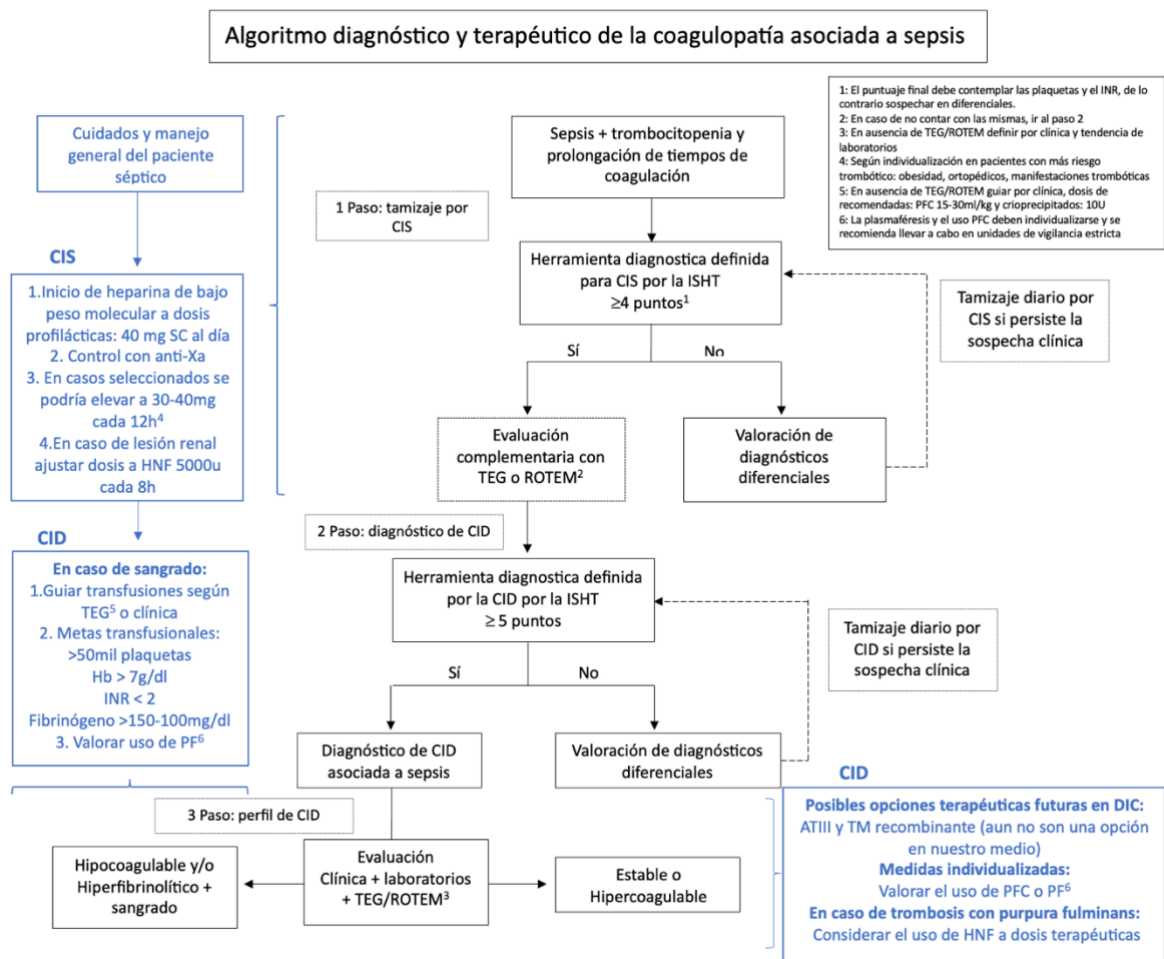
Tratamiento antifibrinolítico

Las guías de manejo de CID no recomiendan su uso, debido al riesgo de fenómenos trombóticos de rebote, excepto en pacientes cuya base tengan una condición que los predispongan a estados hiperfibrinolíticos y asocien sangrado (90). Esta recomendación estaría en concordancia con los estudios descritos para el manejo de CID en trauma (CRASH-2) y en pacientes obstétricos y patologías con predisposición fibrinolítica, en donde se ha favorecido el uso de ácido tranexámico (92).

Interesantemente un estudio prospectivo de 80 pacientes evaluó el uso de antifibrinolíticos (ácido tranexámico), dosis bajas de HNF y PFC en población pediátrica con choque séptico y CID no manifiesta (diagnosticada por la escala de la ISHT-CID). El grupo de pacientes que utilizó dicha combinación de medicamentos tuvo mejoría en la sobrevida y menor progresión a CID manifiesta (95). Estos estudios tanto de la utilidad de PFC como fibrinolíticos requiere de mayor comprobación prospectiva. Sin embargo, son hallazgos interesantes a tomar en cuenta en la individualización de pacientes.

Propuesta de algoritmo terapéutico y diagnóstico en el manejo de CIS y CID

Continuando con la premisa establecida en cuanto al desarrollo de un algoritmo en el abordaje de CIS y CID asociado con sepsis aplicable a la realidad nacional y que permita ser ajustado a diversos escenarios (emergencias, hospitalizaciones y UCI), se proponen las siguientes medidas terapéuticas:



A partir del algoritmo propuesto para el diagnóstico de las coagulopatías asociadas con sepsis, se adjuntan en azul las opciones terapéuticas según el estadio de la enfermedad y el perfil de la misma.

Ante todo, los hallazgos coagulopáticos clínicos son fenómenos secundarios a la sepsis por lo que es primordial asegurar las medidas dirigidas al control de la misma: adecuada reanimación, uso temprano y adecuado de la cobertura antibiótica, control de foco y los cuidados generales en pacientes agudamente enfermos.

La comprobación de la presencia de CIS sugiere que el paciente presenta un estadio temprano de CID no manifiesta. Actualmente aún faltan más estudios que permitan la incorporación de más medidas terapéuticas en este punto. Si bien es cierto, otras escalas diagnósticas tempranas como JAAM-CID en la cual se ha utilizado ATIII y TM han tenido efectos beneficiosos en las poblaciones de intervención, esta opción no es una realidad en nuestro país (88, 89).

Ahora bien, distintos ensayos observacionales han evaluado el uso de heparinas con efectos beneficiosos cuando se comparan contra el tratamiento usual sin las mismas. La ISHT y otros autores han sugerido su uso en CIS (51, 66, 92). A pesar de que no fue recomendado en la guía japonesa de manejo de sepsis, esta guía utilizó estudios comparativos contra otros anticoagulantes que no están disponibles en el mercado nacional. La misma guía si aprueban su uso como profilaxis para tromboembolismo, al igual que las guías de la campaña de supervivencia de sepsis (87). Por esta razón se decide proponer las heparinas como estrategia de intervención. En el ámbito clínico nacional es común el uso de HNF para prevención de eventos tromboembólicos, este paso permite corroborar que el paciente tenga indicada la heparina. Además, en lineamiento con la recomendación de la ISHT y dado que las HBPM han demostrado mayor efectividad que la HNF se prioriza el uso de la HBPM (92).

La excepción sería en pacientes con lesión renal en los que el aclaramiento puede alterar la cinética del fármaco. Así mismo, se valoraría, según los factores de riesgo, el aumento de la dosis de la HBPM a dosis intermedias (cada 12 horas), especialmente en poblaciones obesas, ortopédicas o en quienes la individualización del caso evidencie la presencia de muchos

factores pro trombóticos. En este punto es útil el uso de pruebas viscoelásticas para definir si el perfil de la CIS es hipo o hipercoagulable y asistir así en la selección de la dosis y el fármaco a utilizar (66). Se sugiere también la medición de anti Xa en caso de tener disponibilidad del mismo para corroborar una adecuada anticoagulación profiláctica. En el caso de usar HNF se recomienda valorar ajustarla cada 8 horas por su vida media.

Una vez documentada la presencia de CID asociada con sepsis, se recomienda definir con base en las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución, la tendencia de laboratorios (fibrinógeno, dímero D, tiempos de coagulación) y las pruebas viscoelásticas del perfil coagulopático de la CID. Aunque usualmente y de forma inicial, lo esperable es un perfil hipercoagulable, la evolución de la enfermedad conduce a manifestaciones hipocoagulables. Nuevamente, la discrepancia mundial limita las opciones terapéuticas comparadas con otros frentes. Sin embargo, dentro de la revisión fue llamativo el papel del PFC y la plasmaféresis (PF) como medidas de rescate en paciente con CID. Estas son opciones disponibles a nivel nacional. Según la evolución del paciente y la individualización del caso se podría plantear el uso de PFC como solución de reanimación en pacientes con CID estable, así como el uso de la PF para cualquiera de los 3 perfiles. También, se recomienda, en caso de proceder con el uso de estas opciones, realizarlo en unidades de monitoreo y vigilancia estricta. Así mismo se podría plantear el uso de anticoagulación terapéutica con heparinas en caso de trombosis severas (90).

En caso de perfiles hipocoagulables y que presenten sangrado o alto riesgo de sangrado por una posible intervención lo recomendable es la restitución de factores hemostáticos. Por lo tanto, se adjuntan las dosis de PFC (15-30 ml/kg) y crioprecipitados (10U), así como las metas transfusionales que están en concordancia con lo propuesto por las guías de manejo de sepsis japonesa y las guías de manejo de CID. Dado la escasa información respecto al uso de anti fibrinolíticos (únicamente 1 estudio) en sepsis, no se recomendó el uso de la misma (87, 90). Por último, se sugiere un uso cuidadoso de los hemoderivados y dirigir la reanimación con pruebas viscoelásticas de ser posible.

Conclusión

A partir de la revisión fisiológica y la fisiopatológica de los procesos de coagulación, inflamación y sepsis, se desarrolló un algoritmo diagnóstico y terapéutico para el manejo de los pacientes que presentan coagulopatía asociada con sepsis.

La documentación de trombocitopenia y prolongación de tiempos de coagulación en pacientes con sepsis debe alertar sobre la posibilidad de un trastorno hemostático. Para el abordaje de dichos escenarios se puede utilizar el algoritmo propuesto. De forma inicial, con los estudios convencionales se puede usar la herramienta diagnóstica propuesta por la ISHT para el diagnóstico de CIS. En caso de documentarse el mismo se recomienda el uso de pruebas viscoelásticas para complementar la información y definir la presencia de perfiles protrombóticos o coagulopáticos. Posteriormente, como segundo paso, se debe comprobar la presencia de CID, para lo cual se propone utilizar la herramienta del ISHT para CID.

La terapéutica en caso de CIS se basará en anticoagulación profiláctica, tomando en cuenta que de forma individualizada (según los factores de riesgo y pruebas viscoelásticas) algunos pacientes podrían requerir de dosis intermedias de anticoagulación profiláctica o una aplicación más frecuente de las heparinas subcutáneas. En caso de desarrollar CID, el tercer paso diagnóstico permite guiar las estrategias según el perfil clínico de la misma. Si se documenta una tendencia protrombótica se insiste en el uso de heparinas profilácticas y según la individualización del caso y severidad del mismo se podría valorar la anticoagulación terapéutica, el uso de PFC o de plasmaféresis. Si las manifestaciones clínicas son predominantemente hemorrágicas se recomienda la reposición de elementos hemostáticos y valorar la posibilidad de plasmaféresis.

Con la incorporación de esta herramienta en la práctica clínica, se pretende complementar el abordaje de los pacientes con procesos infecciosos severos, así como estratificar el riesgo de aquellos pacientes que asocian trastornos hemostáticos e integrar posibles opciones terapéuticas individualizadas según el comportamiento clínico de cada individuo.

Referencias bibliográficas

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
2. Sinha P, Meyer NJ, Calfee CS. Biological Phenotyping in Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:457-471. doi: 10.1146/annurev-med-043021-014005. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36469902.
3. Schmoch T, Möhnle P, Weigand MA, Briegel J, Bauer M et al. The prevalence of sepsis-induced coagulopathy in patients with sepsis - a secondary analysis of two German multicenter randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2023 Jan 12;13(1):3. doi: 10.1186/s13613-022-01093-7.
4. Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality. *Crit Care Med*. 2018 May;46(5):736-742. doi: 10.1097/CCM.0000000000002997. PMID: 29373360.
5. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
6. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital México, Bases de datos estadística del I semestre 2023
7. CCSS, Gerencia médica, CENDEISS, Área de soporte técnico a los procesos de investigación e innovación tecnológica. Necesidades de médicos especialistas según perfil epidemiológico en las tres redes de servicios CCSS para el periodo 2013-2015, julio 2013, p 51.

8. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):938-49. doi: 10.1056/NEJMra0801082.
9. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Feb;21(1):1-11. doi: 10.1016/j.hoc.2006.11.004. PMID: 17258114
10. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017 Jan;149:38-44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27886531.
11. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am*. 2020 Jul;104(4):573-585. doi: 10.1016/j.mcna.2020.02.011. Epub 2020 May 12. PMID: 32505253.
12. Jacobi J. The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Feb 18;79(5):329-337. doi: 10.1093/ajhp/zxab380. PMID: 34605875; PMCID: PMC8500113.
13. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):49. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1. PMID: 30263032; PMCID: PMC6156898.
14. Nedeva C. Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis. *Biomolecules*. 2021 Jul 10;11(7):1011. doi: 10.3390/biom11071011. PMID: 34356636; PMCID: PMC8301842.
15. Costa-Pereira AP, Williams TM, Strobl B, Watling D, Briscoe J, Kerr IM. The antiviral response to gamma interferon. *J Virol*. 2002 Sep;76(18):9060-8. doi: 10.1128/jvi.76.18.9060-9068.2002. PMID: 12186889; PMCID: PMC136459.
16. Kellum JA, Formeck CL, Kernan KF, Gómez H, Carcillo JA. Subtypes and Mimics of Sepsis. *Crit Care Clin*. 2022 Apr;38(2):195-211. doi: 10.1016/j.ccc.2021.11.013. PMID: 35369943.
17. Bauer M, Wetzker R. The cellular basis of organ failure in sepsis-signaling during damage and repair processes. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020 May;115(Suppl 1):4-9. doi: 10.1007/s00063-020-00673-4. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236799; PMCID: PMC7220871.

18. Denstaedt SJ, Singer BH, Standiford TJ. Sepsis and Nosocomial Infection: Patient Characteristics, Mechanisms, and Modulation. *Front Immunol.* 2018 Oct 23;9:2446. doi: 10.3389/fimmu.2018.02446. PMID: 30459764; PMCID: PMC6232897.
19. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, Huang DT, Kellum JA, Mi Q, Opal SM, Talisa V, van der Poll T, Visweswaran S, Vodovotz Y, Weiss JC, Yealy DM, Yende S, Angus DC. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA.* 2019 May 28;321(20):2003-2017. doi: 10.1001/jama.2019.5791. PMID: 31104070; PMCID: PMC6537818.
20. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, Rautanen A, Gordon AC, Garrard C, Hill AV, Hinds CJ, Knight JC. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016 Apr;4(4):259-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26917434; PMCID: PMC4820667.
21. Carcillo JA, Halstead ES, Hall MW, Nguyen TC, Reeder R, Aneja R, Shakoory B, Simon D; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network Investigators. Three Hypothetical Inflammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 Jun;18(6):513-523. doi: 10.1097/PCC.0000000000001122. PMID: 28410274; PMCID: PMC5457354.
22. Li H, Markal A, Balch JA, Loftus TJ, Efron PA, Ozrazgat-Baslanti T, Bihorac A. Methods for Phenotyping Adult Patients in Sepsis and Septic Shock: A Scoping Review. *Crit Care Explor.* 2022 Mar 30;4(4):e0672. doi: 10.1097/CCE.0000000000000672. PMID: 35372844; PMCID: PMC8970078.
23. Aldewereld ZT, Zhang LA, Urbano A, Parker RS, Swigon D, Banerjee I, Gómez H, Clermont G. Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 19;9:794423. doi: 10.3389/fmed.2022.794423. PMID: 35665340; PMCID: PMC9160971.

24. Kudo D, Goto T, Uchimido R, Hayakawa M, Yamakawa K, Abe T, Shiraishi A, Kushimoto S. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. *Crit Care*. 2021 Mar 19;25(1):114. doi: 10.1186/s13054-021-03541-5. PMID: 33741010; PMCID: PMC7978458.
25. Anderko RR, Gómez H, Canna SW, Shakoory B, Angus DC, Yealy DM, Huang DT, Kellum JA, Carcillo JA; ProCESS Investigators. Sepsis with liver dysfunction and coagulopathy predicts an inflammatory pattern of macrophage activation. *Intensive Care Med Exp*. 2022 Feb 21;10(1):6. doi: 10.1186/s40635-022-00433-y. PMID: 35190900; PMCID: PMC8861227.
26. Kernan KF, Ghaloul-Gonzalez L, Shakoory B, Kellum JA, Angus DC, Carcillo JA. Adults with septic shock and extreme hyperferritinemia exhibit pathogenic immune variation. *Genes Immun*. 2019 Jul;20(6):520-526. doi: 10.1038/s41435-018-0030-3. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29977033; PMCID: PMC6320733.
27. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. 2018 Jan;34(1):43-61. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.005. PMID: 29149941.
28. Jacobi J. The pathophysiology of sepsis - 2021 update: Part 2, organ dysfunction and assessment. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Mar 7;79(6):424-436. doi: 10.1093/ajhp/zxab393. PMID: 34651652.
29. Martín-Fernández M, Tamayo-Velasco Á, Aller R, Gonzalo-Benito H, Martínez-Paz P, Tamayo E. Endothelial Dysfunction and Neutrophil Degranulation as Central Events in Sepsis Physiopathology. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 10;22(12):6272. doi: 10.3390/ijms22126272. PMID: 34200950; PMCID: PMC8230689.
30. De Backer D, Ricottilli F, Ospina-Tascón GA. Septic shock: a microcirculation disease. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021 Apr 1;34(2):85-91. doi: 10.1097/ACO.0000000000000957. PMID: 33577205.
31. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Feb;46(1):89-95. doi: 10.1055/s-0039-1694995. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31443111.
32. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983;11:449-51.

33. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegría L, Teboul JL, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernández P, Barahona D, Granda-Luna V, Cavalcanti AB, Bakker J; The ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN); Hernández G, Ospina-Tascón G, Petri Damiani L, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegría L, Teboul JL, Cecconi M, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernández P, Barahona D, Cavalcanti AB, Bakker J, Hernández G, Alegría L, Ferri G, Rodriguez N, Holger P, Soto N, Pozo M, Bakker J, Cook D, Vincent JL, Rhodes A, Kavanagh BP, Dellinger P, Rietdijk W, Carpio D, Pavéz N, Henriquez E, Bravo S, Valenzuela ED, Vera M, Dreyse J, Oviedo V, Cid MA, Larroulet M, Petruska E, Sarabia C, Gallardo D, Sanchez JE, González H, Arancibia JM, Muñoz A, Ramirez G, Aravena F, Aquevedo A, Zambrano F, Bozinovic M, Valle F, Ramirez M, Rossel V, Muñoz P, Ceballos C, Esveile C, Carmona C, Candia E, Mendoza D, Sanchez A, Ponce D, Ponce D, Lastra J, Nahuelpán B, Fasce F, Luengo C, Medel N, Cortés C, Campassi L, Rubatto P, Horna N, Furche M, Pendino JC, Bettini L, Lovesio C, González MC, Rodriguez J, Canales H, Caminos F, Galletti C, Minoldo E, Aramburu MJ, Olmos D, Nin N, Tenzi J, Quiroga C, Lacuesta P, Gaudín A, Pais R, Silvestre A, Olivera G, Rieppi G, Berrutti D, Ochoa M, Cobos P, Vintimilla F, Ramirez V, Tobar M, García F, Picoita F, Remache N, Granda V, Paredes F, Barzallo E, Garcés P, Guerrero F, Salazar S, Torres G, Tana C, Calahorrano J, Solis F, Torres P, Herrera L, Ornes A, Pérez V, Delgado G, López A, Espinosa E, Moreira J, Salcedo B, Villacres I, Suing J, Lopez M, Gomez L, Toctaquiza G, Cadena Zapata M, Orazabal MA, Pardo Espejo R, Jimenez J, Calderón A, Paredes G, Barberán JL, Moya T, Atehortua H, Sabogal R, Ortiz G, Lara A, Sanchez F, Hernán Portilla A, Dávila H, Mora JA, Calderón LE, Alvarez I, Escobar E, Bejarano A, Bustamante LA, Aldana JL. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 19;321(7):654-664. doi: 10.1001/jama.2019.0071. PMID: 30772908; PMCID: PMC6439620.

34. Dumas G, Lavillegrand JR, Joffre J, Bigé N, de-Moura EB, Baudel JL, Chevret S, Guidet B, Maury E, Amorim F, Ait-Oufella H. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care*. 2019 Jun 10;23(1):211. doi: 10.1186/s13054-019-2496-4. PMID: 31182133; PMCID: PMC6558704.
35. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34-45. doi: 10.1038/nri3345. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23222502.
36. Unar A, Bertolino L, Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis: A Clinically Focused Overview. *Cells*. 2023 Aug 22;12(17):2120. doi: 10.3390/cells12172120. PMID: 37681852; PMCID: PMC10486945.
37. Iba T, Umemura Y, Wada H, Levy JH. Roles of Coagulation Abnormalities and Microthrombosis in Sepsis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Arch Med Res*. 2021 Nov;52(8):788-797. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.003. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34344558.
38. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, Vaiopoulos AG, Tsalas S, Konstantinidi A, Houhoula D, Iacovidou N, Piovani D, Nikolopoulos GK, Sokou R. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. *Life (Basel)*. 2023 Jan 28;13(2):350. doi: 10.3390/life13020350. PMID: 36836706; PMCID: PMC9961497.
39. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018 May;40 Suppl 1:15-20. doi: 10.1111/ijlh.12830. PMID: 29741245.
40. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care*. 2014 Mar 6;2(1):20. doi: 10.1186/2052-0492-2-20. PMID: 25520834; PMCID: PMC4267600.
41. Conway EM. Thrombin: Coagulation's master regulator of innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11):1785-1789. doi: 10.1111/jth.14586. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31429203.

42. Corrigan JJ Jr, Ray WL, May N. Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. *N Engl J Med*. 1968 Oct 17;279(16):851-6. doi: 10.1056/NEJM196810172791603. PMID: 5677719.
43. Zhao H, Kennedy JN, Wang S, Brant EB, Bernard GR, DeMerle K, Chang CH, Angus DC, Seymour CW. Revising Host Phenotypes of Sepsis Using Microbiology. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 5;8:775511. doi: 10.3389/fmed.2021.775511. PMID: 34805235; PMCID: PMC8602092.
44. Thijs LG, de Boer JP, de Groot MC, Hack CE. Coagulation disorders in septic shock. *Intensive Care Med*. 1993;19 Suppl 1:S8-15. doi: 10.1007/BF01738944. PMID: 8227738.
45. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1327-30. PMID: 11816725.
46. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):625-31. doi: 10.1097/01.ccm.0000202209.42491.38. PMID: 16521260.
47. Toh C, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med* 2016;36:505-512. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.6.505>
48. Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M, Nobori T. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2011 Jan;105(1):40-4. doi: 10.1160/TH10-05-0293. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20941463.

49. Helms J, Severac F, Merdji H, Clere-Jehl R, François B, Mercier E, Quenot JP, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). Performances of disseminated intravascular coagulation scoring systems in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2020 Jul 10;10(1):92. doi: 10.1186/s13613-020-00704-5. PMID: 32651674; PMCID: PMC7352012.
50. 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 Sep 27;7(9):e017046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046. PMID: 28963294; PMCID: PMC5623518.
51. 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 Nov;17(11):1989-1994. doi: 10.1111/jth.14578. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31410983.
52. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2023 May 23;11(1):24. doi: 10.1186/s40560-023-00672-5. PMID: 37221630; PMCID: PMC10202753.
53. Huang JJ, Zou ZY, Zhou ZP, Liu Y, Yang ZJ, Zhang JJ, Luan YY, Yao YM, Wu M. Effectiveness of early heparin therapy on outcomes in critically ill patients with sepsis-induced coagulopathy. *Front Pharmacol*. 2023 May 15;14:1173893. doi: 10.3389/fphar.2023.1173893. PMID: 37256226; PMCID: PMC10225678.
54. Peng JC, Nie F, Li YJ, Xu QY, Xing SP, Li W, Gao Y. Favorable Outcomes of Anticoagulation With Unfractionated Heparin in Sepsis-Induced Coagulopathy: A Retrospective Analysis of MIMIC-III Database. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 3;8:773339. doi: 10.3389/fmed.2021.773339. PMID: 35047524; PMCID: PMC8761617.

55. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, Pettilä V, Wittebole X, Meziani F, Mercier E, Lobo SM, Barie PS, Crowther M, Esmon CT, Fareed J, Gando S, Gorelick KJ, Levi M, Mira JP, Opal SM, Parrillo J, Russell JA, Saito H, Tsuruta K, Sakai T, Fineberg D; SCARLET Trial Group. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):1993-2002. doi: 10.1001/jama.2019.5358. PMID: 31104069; PMCID: PMC6547077.
56. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, Gando S, Anan H, Sato K, Ueki Y, Levy JH, Thachil J. 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 Jul;35(7):643-649. doi: 10.1177/0885066618773679. Epub 2018 May 2. PMID: 29720054.
57. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2023 May 23;11(1):24. doi: 10.1186/s40560-023-00672-5. PMID: 37221630; PMCID: PMC10202753.
58. Iba T, Levi M, Thachil J, Helms J, Scarlatescu E, Levy JH. Communication from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis. *J Thromb Haemost*. 2023 Jan;21(1):145-153. doi: 10.1016/j.jtha.2022.10.022. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36695377.
59. Wada T, Yamakawa K, Kabata D, Abe T, Fujishima S, Kushimoto S, Mayumi T, Ogura H, Saitoh D, Shiraishi A, Otomo Y, Gando S; JAAM FORECAST Group. Sepsis-related coagulopathy treatment based on the disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria: a post-hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *J Intensive Care*. 2023 Mar 5;11(1):8. doi: 10.1186/s40560-023-00656-5. PMID: 36872342; PMCID: PMC9985865.
60. 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 Aug;17(8):1265-1268. doi: 10.1111/jth.14482. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31099127.
61. Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med.* 2003 Dec;24(4):607-22. doi: 10.1016/s0272-5231(03)00100-x. PMID: 14710693.
62. Scarlatescu E, Juffermans NP, Thachil J. The current status of viscoelastic testing in septic coagulopathy. *Thromb Res.* 2019 Nov;183:146-152. doi: 10.1016/j.thromres.2019.09.029. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31678709.
63. Luo C, Hu H, Gong J, Zhou Y, Chen Z, Cai S. The Value of Thromboelastography in the Diagnosis of Sepsis-Induced Coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec;26:1076029620951847. doi: 10.1177/1076029620951847. PMID: 32870718; PMCID: PMC7469719.
64. Kim SM, Kim SI, Yu G, Kim JS, Hong SI, Chae B, Shin YS, Kim YJ, Jang S, Kim WY. Role of thromboelastography in the evaluation of septic shock patients with normal prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *Sci Rep.* 2021 Jun 4;11(1):11833. doi: 10.1038/s41598-021-91221-3. PMID: 34088928; PMCID: PMC8178375..
65. Ninan K F, Iyadurai R, Varghese JK, Geevar T, Nair SC, Yadav B, Carey RAB, Sadiq J M, Koshy M, Ralph R, Peter JV. Thromboelastograph:A prognostic marker in sepsis with organ dysfunction without overt bleeding. *J Crit Care.* 2021 Oct;65:177-183. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.06.005. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34171693.
66. Czempik PF, Wiórek A. Management Strategies in Septic Coagulopathy: A Review of the Current Literature. *Healthcare (Basel).* 2023 Jan 12;11(2):227. doi: 10.3390/healthcare11020227. PMID: 36673595; PMCID: PMC9858837.
67. Catenacci V, Sheikh F, Patel K, Fox-Robichaud AE. The prognostic utility of protein C as a biomarker for adult sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2022 Jan 14;26(1):21. doi: 10.1186/s13054-022-03889-2. PMID: 35031071; PMCID: PMC8760778.
68. Guitton C, Gérard N, Sébille V, Bretonnière C, Zambon O, Villers D, Charreau B. Early rise in circulating endothelial protein C receptor correlates with poor outcome

- in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011 Jun;37(6):950-6. doi: 10.1007/s00134-011-2171-y. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21394629; PMCID: PMC3529933.
69. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y. 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 Jan 13;18(1):R13. doi: 10.1186/cc13190. PMID: 24410881; PMCID: PMC4056264.
70. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care.* 2016 Sep 14;20:287. doi: 10.1186/s13054-016-1468-1. PMID: 27629997; PMCID: PMC5024432.
71. Li Y, Li H, Wang Y, Guo J, Zhang D. Potential Biomarkers for Early Diagnosis, Evaluation, and Prognosis of Sepsis-Induced Coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023 Jan-Dec;29:10760296231195089. doi: 10.1177/10760296231195089. PMID: 37605466; PMCID: PMC10467369.
72. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol.* 2017 Apr;177(1):27-38. doi: 10.1111/bjh.14482. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27982413.
73. Spring J, Munshi L. Hematology Emergencies in Critically Ill Adults: Benign Hematology. *Chest.* 2022 May;161(5):1285-1296. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.650. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35007552.
74. Iba T, Levy JH, Wada H, Thachil J, Warkentin TE, Levi M; Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019 Feb;17(2):415-419. doi: 10.1111/jth.14354. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30618150.
75. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia: Directrices para el diagnóstico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika en la Región de las

- Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e82. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.82>
76. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res*. 2023 Jan 15;324:199018. doi: 10.1016/j.virusres.2022.199018. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36493993; PMCID: PMC10194131.
 77. Laterre PF, Levy MM, Wittebole X, Dugernier T, Francois B, Opal SM. Should we continue to test soluble thrombomodulin, or other systemic anticoagulants, as a life-saving therapy for sepsis-induced coagulopathy? *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Oct;38(5):419-421. doi: 10.1016/j.accpm.2019.09.003. PMID: 31585759.
 78. Ushio N, Wada T, Ono Y, Yamakawa K. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: an international estrangement of disease concept. *Acute Med Surg*. 2023 May 4;10(1):e00843. doi: 10.1002/ams2.843. PMID: 37153869; PMCID: PMC10157372.
 79. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Péntzes I, Kübler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Oct 17;286(15):1869-78. doi: 10.1001/jama.286.15.1869. Erratum in: *JAMA* 2002 Jan 9;287(2):192. PMID: 11597289.
 80. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; 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 Mar 8;344(10):699-709. doi: 10.1056/NEJM200103083441001. PMID: 11236773.
 81. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C,

- Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
82. Vincent JL, van der Poll T, Marshall JC. The End of "One Size Fits All" Sepsis Therapies: Toward an Individualized Approach. *Biomedicines.* 2022 Sep 12;10(9):2260. doi: 10.3390/biomedicines10092260. PMID: 36140361; PMCID: PMC9496597.
83. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, Sundin DP, Levi M. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004 Nov;2(11):1924-33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00955.x. PMID: 15550023.
84. Wiedermann CJ. Anticoagulant therapy for septic coagulopathy and disseminated intravascular coagulation: where do KyberSept and SCARLET leave us? *Acute Med Surg.* 2020 Jan 16;7(1):e477. doi: 10.1002/ams2.477. PMID: 31988789; PMCID: PMC6971424.
85. Liu XL, Wang XZ, Liu XX, Hao D, Jaladat Y, Lu F, Sun T, Lv CJ. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med.* 2014 Mar;7(3):604-608. doi: 10.3892/etm.2013.1466. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24520253; PMCID: PMC3919907.
86. Umemura Y, Nishida T, Yamakawa K, Ogura H, Oda J, Fujimi S. Anticoagulant therapies against sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Acute Med Surg.* 2023 Sep 4;10(1):e884. doi: 10.1002/ams2.884. PMID: 37670904; PMCID: PMC10475981.
87. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, Kakihana Y, Kawasaki T, Kushimoto S, Kuroda Y, Kotani J, Shime N, Taniguchi T, Tsuruta R, Doi K, Doi M,

Nakada TA, Nakane M, Fujishima S, Hosokawa N, Masuda Y, Matsushima A, Matsuda N, Yamakawa K, Hara Y, Sakuraya M, Ohshimo S, Aoki Y, Inada M, Umemura Y, Kawai Y, Kondo Y, Saito H, Taito S, Takeda C, Terayama T, Tohira H, Hashimoto H, Hayashida K, Hifumi T, Hirose T, Fukuda T, Fujii T, Miura S, Yasuda H, Abe T, Andoh K, Iida Y, Ishihara T, Ide K, Ito K, Ito Y, Inata Y, Utsunomiya A, Unoki T, Endo K, Ouchi A, Ozaki M, Ono S, Katsura M, Kawaguchi A, Kawamura Y, Kudo D, Kubo K, Kurahashi K, Sakuramoto H, Shimoyama A, Suzuki T, Sekine S, Sekino M, Takahashi N, Takahashi S, Takahashi H, Tagami T, Tajima G, Tatsumi H, Tani M, Tsuchiya A, Tsutsumi Y, Naito T, Nagae M, Nagasawa I, Nakamura K, Nishimura T, Nunomiya S, Norisue Y, Hashimoto S, Hasegawa D, Hatakeyama J, Hara N, Higashibeppu N, Furushima N, Furusono H, Matsuishi Y, Matsuyama T, Minematsu Y, Miyashita R, Miyatake Y, Moriyasu M, Yamada T, Yamada H, Yamamoto R, Yoshida T, Yoshida Y, Yoshimura J, Yotsumoto R, Yonekura H, Wada T, Watanabe E, Aoki M, Asai H, Abe T, Igarashi Y, Iguchi N, Ishikawa M, Ishimaru G, Isokawa S, Itakura R, Imahase H, Imura H, Irinoda T, Uehara K, Ushio N, Umegaki T, Egawa Y, Enomoto Y, Ota K, Ohchi Y, Ohno T, Ohbe H, Oka K, Okada N, Okada Y, Okano H, Okamoto J, Okuda H, Ogura T, Onodera Y, Oyama Y, Kainuma M, Kako E, Kashiura M, Kato H, Kanaya A, Kaneko T, Kanehata K, Kano KI, Kawano H, Kikutani K, Kikuchi H, Kido T, Kimura S, Koami H, Kobashi D, Saiki I, Sakai M, Sakamoto A, Sato T, Shiga Y, Shimoto M, Shimoyama S, Shoko T, Sugawara Y, Sugita A, Suzuki S, Suzuki Y, Suhara T, Sonota K, Takauji S, Takashima K, Takahashi S, Takahashi Y, Takeshita J, Tanaka Y, Tampo A, Tsunoyama T, Tetsuhara K, Tokunaga K, Tomioka Y, Tomita K, Tominaga N, Toyosaki M, Toyoda Y, Naito H, Nagata I, Nagato T, Nakamura Y, Nakamori Y, Nahara I, Naraba H, Narita C, Nishioka N, Nishimura T, Nishiyama K, Nomura T, Haga T, Hagiwara Y, Hashimoto K, Hatachi T, Hamasaki T, Hayashi T, Hayashi M, Hayamizu A, Haraguchi G, Hirano Y, Fujii R, Fujita M, Fujimura N, Funakoshi H, Horiguchi M, Maki J, Masunaga N, Matsumura Y, Mayumi T, Minami K, Miyazaki Y, Miyamoto K, Murata T, Yanai M, Yano T, Yamada K, Yamada N, Yamamoto T, Yoshihiro S, Tanaka H, Nishida O. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*.

- 2021 Aug 25;9(1):53. doi: 10.1186/s40560-021-00555-7. PMID: 34433491; PMCID: PMC8384927.
88. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, Kushimoto S, Tanjoh K, Mayumi T, Ikeda T, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, Ogura H, Koseki K, Sakamoto Y, Takayama Y, Shirai K, Takasu O, Inoue Y, Mashiko K, Tsubota T, Endo S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group for the JAAM DIC Antithrombin Trial (JAAMDICAT). A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*. 2013 Dec 16;17(6):R297. doi: 10.1186/cc13163. PMID: 24342495; PMCID: PMC4057033.
89. Hagiwara A, Tanaka N, Uemura T, Matsuda W, Kimura A. Can recombinant human thrombomodulin increase survival among patients with severe septic-induced disseminated intravascular coagulation: a single-centre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016 Dec 30;6(12):e012850. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012850. PMID: 28039291; PMCID: PMC5223629.
90. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(1):24-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19222477.
91. van den Brink DP, Kleinveld DJB, Sloos PH, Thomas KA, Stensballe J, Johansson PI, Pati S, Sperry J, Spinella PC, Juffermans NP. Plasma as a resuscitation fluid for volume-depleted shock: Potential benefits and risks. *Transfusion*. 2021 Jul;61 Suppl 1(Suppl 1):S301-S312. doi: 10.1111/trf.16462. Epub 2021 May 31. PMID: 34057210; PMCID: PMC8361764.
92. Helms J, Iba T, Connors JM, Gando S, Levi M, Meziari F, Levy JH. How to manage coagulopathies in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2023 Mar;49(3):273-290. doi: 10.1007/s00134-023-06980-6. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36808215.
93. Weng J, Chen M, Fang D, Liu D, Guo R, Yang S. Therapeutic Plasma Exchange Protects Patients with Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation by Improving Endothelial Function. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-

Dec;27:10760296211053313. doi: 10.1177/10760296211053313. PMID: 34775801; PMCID: PMC8597066.

94. Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, Hoepfer MM, Budde U, Bode C, David S. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. *Crit Care*. 2020 Mar 2;24(1):71. doi: 10.1186/s13054-020-2799-5. PMID: 32122366; PMCID: PMC7053051.
95. El-Nawawy AA, Elshinawy MI, Khater DM, Moustafa AA, Hassanein NM, Wali YA, Nazir HF. Outcome of Early Hemostatic Intervention in Children With Sepsis and Nonover Disseminated Intravascular Coagulation Admitted to PICU: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Mar 1;22(3):e168-e177. doi: 10.1097/PCC.0000000000002578. PMID: 33044411.