

Eficacia clínica de la trombomodulina recombinante humana en pacientes con coagulación intravascular diseminada, revisión sistemática

Md. Angie del Rocío Castro Vera.
Posgradista R3 Pediatría. Universidad Católica De Santiago de Guayaquil.

Md. Paola Andrea Campoverde Boza
Posgradista R3 Pediatría. Universidad Católica De Santiago de Guayaquil.

Md. Johanna Daniela Moya Proaño
Posgradista R3 Pediatría. Universidad Católica De Santiago de Guayaquil.

Resumen

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso sistémico que puede presentarse como complicación de ciertas patologías tanto infecciosas como no infecciosas. Se la considera un verdadero desafío, ya que no existe un tratamiento internacional establecido. Motivo por el cual, el objetivo de este estudio es determinar la eficacia clínica de la trombomodulina recombinante humana como tratamiento en esta patología. Se recopilaron artículos de las diferentes bases de datos, los cuales se sometieron a criterios de elegibilidad para su posterior análisis, pudiéndose determinar así que la trombomodulina recombinante humana es eficaz a nivel clínico, y además presenta un efecto positivo en la disminución del riesgo de mortalidad.

Palabras clave: Coagulación intravascular diseminada; trombomodulina recombinante humana; tratamiento.

Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a systemic process that can occur as a complication of certain infectious and non-infectious pathologies. It is considered a real challenge, as there is no established international treatment. Therefore, the objective of this study is to determine the clinical efficacy of recombinant human thrombomodulin as a treatment for this pathology. Articles were collected from various databases and subjected to eligibility criteria for subsequent analysis. It was thus possible to determine that recombinant human thrombomodulin is clinically effective and also has a positive effect on reducing the risk of mortality.

Key words: Disseminated intravascular coagulation; recombinant human thrombomodulin; treatment.

Introducción

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso sistémico que puede presentarse como complicación de ciertas patologías como infecciones (Adelborg et al., 2021), sepsis (Iba & Levy, 2020; Kotake et al., 2021), enfermedades hematológicas malignas, tumores sólidos (Kawano et al., 2020), entre otros.

La CID no es una entidad aislada, sino una manifestación secundaria de múltiples enfermedades críticas. Se describe como una respuesta inflamatoria sistémica que desencadena una cascada de activación plaquetaria y liberación de citocinas que altera el equilibrio hemostático (Iba & Levy, 2020), con disfunción endotelial como punto central en la fisiopatología de la CID asociada a sepsis (Kotake et al., 2021).

La CID representa una etapa avanzada del daño endotelial sistémico, lo que justifica la necesidad de un abordaje terapéutico dirigido tanto a la infección como a la corrección del trastorno de coagulación. Se caracteriza por la activación de las vías de coagulación (Kawano et al., 2020; Papageorgiou et al., 2018; VanVooren et al., 2018), lo que lleva a una obstrucción a nivel de la microvascularización ocasionada por un exceso de trombina, junto con la disminución de mecanismos anticoagulantes naturales como la proteína C y la antitrombina, conduce a un estado protrombótico sistémico que desencadena un fallo orgánico (Asai et al., 2020; Hisamune et al., 2023; Wada et al., 2022). Esto reafirma el carácter multifactorial de la CID y su relevancia no solo en pacientes críticos infecciosos, sino también en escenarios oncológicos. Es por esto que, la CID sigue teniendo altos índices de mortalidad (Kobayashi et al., 2024; Popescu et al., 2022; Rajagopal et al., 2017; Wada et al., 2023). Evidenciándose así que, a pesar de los avances en el manejo intensivo, la mortalidad sigue siendo significativa, especialmente cuando el diagnóstico se retrasa o la causa subyacente no se controla.

La variabilidad en los resultados terapéuticos entre diferentes poblaciones refleja la ausencia de un consenso internacional sobre el tratamiento más eficaz. Diversas terapias con anticoagulantes se han estudiado como tratamiento en la CID (Kobayashi et al., 2022; Wada et al., 2022), de los cuales se ha propuesto el uso de la trombomodulina recombinante soluble humana (rTM). Los estudios más recientes han mostrado resultados alentadores con la rTM, que actúa modulando la generación de trombina y potenciando la activación de la proteína C, lo cual contribuye a restaurar el equilibrio hemostático. Además de presentar un efecto antiinflamatorio indirecto, que podría ofrecer ventajas frente a otras terapias anticoagulantes tradicionales.

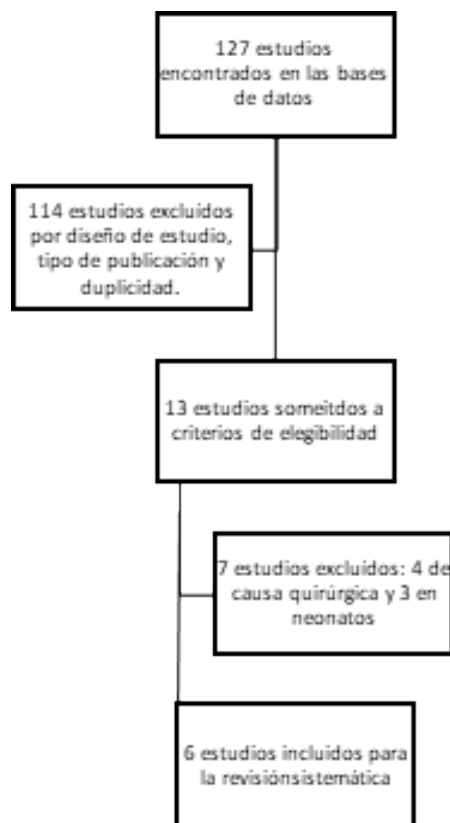
Sin embargo, no existe un tratamiento establecido para la CID (Iba et al., 2019; Nishita et al., 2022), esto debido a múltiples causas subyacentes y la ausencia de criterios uniformes de diagnóstico y respuesta terapéutica, dificultando así la adopción de una guía universal. Por lo que el objetivo de este estudio es determinar a través de una revisión sistemática la eficacia clínica de la trombomodulina recombinante humana como tratamiento en esta patología.

Métodos

Los criterios de inclusión fueron estudios sobre tratamiento de la CID con trombomodulina recombinante humana. Se incluyeron estudios de tipo retrospectivos, para así evaluar de mejor forma la eficacia clínica. Además de, estudios de tipo observacionales uni y multicéntricos, desde el 2020 publicados en revistas científicas que constan en las bases de datos Pubmed, Cochrane Library, Springer, UptoDate y Web of Science. Se buscó estudios en inglés y español, sin embargo, solo se encontraron artículos en inglés. Para la búsqueda se usaron términos como: "trombomodulina", "coagulación intravascular diseminada", y sus homónimos en inglés.

Los criterios de exclusión fueron estudios que incluyen causas quirúrgicas y pacientes

neonatos, ya que esos casos requieren un estudio individualizado de las estrategias de terapia con rTM. Además, se excluyeron artículos duplicados, revisiones bibliográficas, reportes de casos y todo aquello que no se ajuste al tema.



Se encontraron 127 estudios, de los cuales 114 fueron excluidos por diseño de estudio, tipo de publicación y duplicidad. De estos, 13 estudios fueron sometidos a criterios de elegibilidad, excluyendo luego 7 estudios, 4 de causa quirúrgica y 3 en pacientes neonatos. Finalmente, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis, se incluyeron un total de 6 estudios para el desarrollo de esta investigación.

Es importante mencionar que, aunque el estudio no pretendió excluir pacientes pediátricos mayores a 1 mes, únicamente estudios en población adulta cumplieron los criterios de elegibilidad.

Figura 1. Diagrama de flujo de estudios preferidos para la revisión sistemática

Resultados

A pesar de que nuestra búsqueda no se enfocó en un solo país o región, todos los estudios reportados que cumplieron los criterios de elegibilidad se llevaron a cabo en Japón. Así pues, tenemos 6 estudios. Uno de los estudios, realizado por Kobayashi y colaboradores (2024), incluyó 411 personas con edades comprendidas entre 17 a 102 años, con diagnóstico de sepsis y CID.

Dividieron a los pacientes por grupos por aparato o sistema infectado, determinando que aquellos pacientes con infección de las vías biliares y aquellos con infección sistémica relacionada a catéter presentaron una mayor tasa de supervivencia (p 0.002 y p 0.021, respectivamente) con el tratamiento de rTM.

A diferencia de los que presentaban infecciones del tracto respiratorio, en los que se evidenció aumento de la supervivencia (p 0.027) siendo tratados con reemplazo de antitrombina.

Análogamente, Nishita y colaboradores (2022), desarrollaron un estudio que constó de 123 pacientes adultos con y sin fallo renal y con diagnóstico de CID por sepsis. Se establecieron 2 grupos, uno con o sin insuficiencia renal severa que recibió trombomodulina a dosis de 0.06 mg/kg y otro grupo con insuficiencia renal severa que recibió dosis de 0.02 mg/kg. Finalmente se determinó que la dosis reducida de trombomodulina en pacientes con fallo renal fue un factor influyente y de mal pronóstico para la resolución de la CID y la mortalidad a los 30 días.

Asimismo, Kobayashi y colaboradores en el 2020, realizaron otro estudio con 146 pacientes, entre 20 y 102 años de edad, con diagnóstico de CID por sepsis. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, aquellos con infección del tracto biliar y aquellos con

infección respiratoria. Ambos grupos fueron tratados con reemplazo de anitrombina o con rTM, según el criterio de su médico tratante. Concluyeron que no se evidenciaron diferencias significativas en la mejoría clínica de la CID en estos pacientes. Sin embargo, sí se observó mejor tasa de supervivencia a los 30 días en el grupo de infección de tracto biliar que recibió tratamiento con rTM (p 0.002).

De igual forma, Asai y colaboradores (2020), realizaron un estudio con 227 pacientes de edad adulta con diagnóstico de CID por diversas causas. Obteniendo una tasa de mortalidad a los 28 días después del tratamiento con rTM del 45,4 %. Por lo que describieron que los factores que influyen en este valor fueron: el sexo masculino (p = 0,029), el tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (p = 0,061) y el tiempo de protrombina-índice internacional normalizado (TP-INR) (p < 0,001). Concluyendo que el tratamiento con trombomodulina en CID fue menos eficaz en pacientes varones con PT-INR ≥ 1,67 y edad ≥ 75 años.

De manera similar, Akatsuka y colaboradores (2020), realizaron otro estudio sobre la eficacia de la trombomodulina recombinante humana en CID inducida por sepsis en pacientes con daño renal agudo. De un total de 97 pacientes, todos adultos, solo 52 recibieron trombomodulina, en los cuales se reportaron niveles más bajos de creatinina sérica y menor mortalidad a los 28 días.

Por último, Kotake y colaboradores (2021) realizaron un estudio acerca de los factores determinantes en la eficacia de la trombomodulina recombinante humana. Este estudio tuvo una cohorte final de 67 pacientes, en edades comprendidas entre 64 a 85 años, los cuales tuvieron diagnóstico de CID relacionada a sepsis y recibieron rTM. Sin embargo, solo 24 de los 67 pacientes presentaron resolución de la CID.

Estudio	Tipo de estudio	Edades	Resultados
Kobayashi et al., 2024	Unicéntrico, retrospectivo y de cohorte no aleatorizado	17-102 años	Tasa de supervivencia. P acientes con infección del tracto biliar (P = 0,002) y bacteriemia relacionada a catéter (P = 0,021)
Nishita et al., 2022	Unicéntrico, retrospectivo y observacional	67-83 años	Dosis reducida de trombomodulina recombinante humana se determinó como factor de mal pronóstico.
Kobayashi et al., 2022	Unicéntrico, retrospectivo y de cohorte	20-102 años	Tasa de supervivencia. P acientes con infección de tracto biliar (p 0.002)
Kotake et al., 2021	Unicéntrico, retrospectivo y observacional	64-85 años	Resolución de CID en 24 de 67 pacientes.
Asai et al., 2020	Unicéntrico, retrospectivo y de casos y controles	68-87 años	Tasa de mortalidad a los 28 días después del tratamiento con rTM del 45,4 %
Akatsuka et al., 2020	Unicéntrico, retrospectivo y observacional	51-74 años	La dependencia de terapia de reemplazo renal al alta fue significativamente menor en el grupo rTM (p = 0,043). Los niveles séricos de creatinina al alta hospitalaria (p= 0,002), y la tasa de mortalidad a los 28 días (p = 0,033) fueron significativamente menores en el grupo rTM que en el grupo sin rTM.

Tabla 1. Comparación de estudios

Discusión

La coagulación intravascular diseminada es un síndrome desencadenado por la producción excesiva de trombina en la vasculatura sanguínea y la conversión proteolítica generalizada de fibrinógeno (Popescu et al., 2022). Se presenta como una respuesta inflamatoria sistémica aguda que lleva a la disfunción endotelial (Iba et al., 2019), por obstrucción trombótica de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, causando así disfunción orgánica (Levi & Scully, 2018).

La CID se puede desarrollar a partir de diversos trastornos subyacentes como sepsis, cáncer, traumatismo, embarazo complicado con eclampsia u otras complicaciones (Wang et al., 2024). Por lo que el manejo terapéutico se centra fundamentalmente en tratar la causa subyacente y eliminar el mecanismo desencadenante (Papageorgiou, et al., 2018). Sin embargo, no existe un tratamiento específico para esta patología, en consecuencia, en ciertos países como Japón, se ha estudiado ampliamente el tratamiento de la CID con trombomodulina (Hayakawa, 2018).

Lo cual se evidenció en esta investigación, siendo así que los datos se obtuvieron de estudios realizados en Japón; donde casi

todos los artículos incluidos en esta revisión demostraron el impacto positivo de la trombomodulina recombinante humana (rTM) en el tratamiento de la CID tanto clínicamente como en la disminución de la mortalidad a 28 y 30 días. Apenas un artículo evidencia que a pesar de ser beneficioso, de una totalidad de 67 pacientes que recibieron rTM, solo el 35% presentó resolución de la CID.

Los primeros ensayos clínicos realizados en Japón aportaron evidencia sólida sobre su efectividad. (Saito et al. (2007) demostraron en un ensayo aleatorizado que la administración de trombomodulina recombinante humana se asoció con una mayor tasa de resolución de CID y una menor incidencia de eventos hemorrágicos graves en comparación con heparina, destacando su eficacia y seguridad. Posteriormente, diversos metaanálisis confirmaron estos hallazgos al observar una mejoría significativa en los puntajes de CID y en los marcadores hemostáticos, aunque sin un impacto concluyente sobre la mortalidad global.

No obstante, los resultados favorables de los estudios japoneses no se replicaron en investigaciones internacionales a gran escala. El ensayo SCARLET (Vincent et al., 2019), que incluyó pacientes con coagulopatía asociada a sepsis, no mostró una reducción significativa en la mortalidad a 28 días con rhTM frente a placebo (26,8 % vs. 29,4 %; $p=0,32$). Estas discrepancias podrían atribuirse a diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, el momento de inicio del tratamiento y los desenlaces analizados. Mientras que los estudios japoneses se centraron en la resolución de la CID como desenlace primario, SCARLET utilizó la mortalidad global, un resultado multifactorial influenciado por la gravedad del cuadro séptico y otras variables clínicas.

A partir de los análisis comparativos, se sugiere que el beneficio de la rhTM podría ser más evidente en subgrupos específicos, como pacientes con CID establecida o de origen no séptico, y cuando la terapia se administra en etapas tempranas de la coagu-

lopatía (Ito et al., 2019). Además, la evidencia acumulada respalda un perfil de seguridad favorable, sin incremento significativo del riesgo de sangrado grave en comparación con heparina (Yamakawa et al., 2011).

Sin embargo, los metaanálisis más recientes siguen señalando la falta de evidencia robusta sobre la reducción de la mortalidad, lo que limita su recomendación como tratamiento estándar (Kato et al., 2023).

En conjunto, la trombomodulina recombinante humana se perfila como una alternativa terapéutica prometedora para mejorar la coagulación y favorecer la resolución de la CID, con un perfil de seguridad adecuado. No obstante, su efecto sobre la supervivencia continúa siendo incierto.

Conclusión

La coagulación intravascular diseminada representa un verdadero desafío para los médicos ya que no existe un tratamiento internacional estandarizado. Dentro del manejo se incluyen anticoagulantes de los cuales se ha propuesto la trombomodulina recombinante humana. Por lo que, existen varios estudios que han analizado su impacto en la CID por diversas causas, algunos de los cuales se analizaron obteniendo como resultado, en esta investigación que, la trombomodulina es eficaz a nivel clínico, y además presenta un efecto positivo en la disminución del riesgo de mortalidad, sin embargo, se deben realizar más estudios sobre todo en la población pediátrica. Es recomendable promover estudios multicéntricos controlados que evalúen la seguridad, dosis óptima y efectividad de la trombomodulina en pacientes pediátricos y a su vez en diferentes etiologías de CID. En la práctica clínica, su empleo debe considerarse dentro de un enfoque integral que incluya el control de la causa subyacente, monitorización hemostática estrecha y apoyo multidisciplinario. La consolidación de evidencia sólida permitirá establecer guías internacionales que optimicen su uso y mejoren los desenlaces en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Adelborg, K., Larsen, J. B., & Hvas, A. (2021). Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British Journal of Haematology*, 192(5), 803–818. <https://doi.org/10.1111/bjh.17172>
2. Asai, Y., Yamamoto, T., Kito, D., Ichikawa, K., & Abe, Y. (2020). Factors influencing the effectiveness of recombinant human soluble thrombomodulin on disseminated intravascular coagulation: a retrospective study. <https://doi.org/10.1186/s40780-020-00183-7>
3. Hayakawa, M. (2018). Management of disseminated intravascular coagulation: Current insights on antithrombin and thrombomodulin treatments. In *Open Access Emergency Medicine* (Vol. 10, pp. 25–29). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S135909>
4. Hisamune, R., Mochizuki, K., & Yamakawa, K. (2023). Real-world evidence on disseminated intravascular coagulation from Japan. <https://doi.org/10.1002/ams2.836>
5. Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology*, 132(5), 1238–1245. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003122>
6. Iba, T., Levy, J. H., Warkentin, T. E., Thachil, J., van der Poll, T., & Levi, M. (2019). Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(11), 1989–1994. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
7. Ito, T., Thachil, J., Asakura, H., Levy, J. H., & Iba, T. (2019). Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions - A multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. In *Critical Care* (Vol. 23, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2552-0>
8. Kato, H., Hagihara, M., Asai, N., Umemura, T., Hirai, J., Mori, N., Yamagishi, Y., Iwamoto, T., & Mikamo, H. (2023). Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation - A meta-analysis. *Thrombosis Research*, 226, 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.05.009>
9. Kawano, N., Wada, H., Uchiyama, T., Kawasugi, K., Madoiwa, S., Takezako, N., Suzuki, K., Seki, Y., Ikezoe, T., Hattori, T., & Okamoto, K. (2020). Analysis of the association between resolution of disseminated intravascular coagulation (DIC) and treatment outcomes in post-marketing surveillance of thrombomodulin alpha for DIC with infectious disease and with hematological malignancy by organ failure. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-0216-6>
10. Kobayashi, M., Ehama, Y., & Hirayama, S. (2022). The Necessity of Individualized Treatment for Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation by Infected Organ. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S359216>
11. Kobayashi, M., Sakurai, K., & Ehama, Y. (2024). Prognostic Impact of Therapeutic Agents for Septic-Associated Disseminated Intravascular Coagulation According to Different Sources of Infection. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S484602>
12. Kotake, K., Hongo, T., Tahira, A., Niimi, N., Haisa, I., & Kawakami, Y. (2021). Factors Determining the Efficacy of Recombinant Human Thrombomodulin in the Treatment of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Biol. Pharm. Bull.*, 44(5), 605–610.
13. Levi, M., & Scully, M. (2018). How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*, 131(8), 845–854. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-845>

[g/10.1182/blood-2017-10-804096](https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096)

14. Nishita, Y., Taga, M., Sakurai, M., Inuma, Y., & Masauji, T. (2022). Prognostic factors in patients with septic disseminated intravascular coagulation treated with thrombomodulin: the effect of reduced thrombomodulin dose; a single-center, retrospective, observational study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 8, 32. <https://doi.org/10.1186/s40780-022-00264-9>

15. Papageorgiou, C., Jourdi, G., Adjambri, E., Walborn, A., Patel, P., Fareed, J., Elalamy, I., Hoppensteadt, D., & Gerotziafas, G. T. (2018). Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(9 suppl), 8S-28S. <https://doi.org/10.1177/1076029618806424>

16. Popescu, N. I., Lupu, C., & Lupu, F. (2022). Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*, 139(13), 1973–1986. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007208>

17. Rajagopal, R., Thachil, J., & Monagle, P. (2017). Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood*, 102(2), 187–193. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311053>

18. Saito, H., Maruyama, I., Shimazaki, S., Yamamoto, Y., Aikawa, N., Ohno, R., Hirayama, A., Matsuda, T., Asakura, H., Nakashima, M., & Aoki, N. (2007). Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(1), 31–41. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02267.x>

19. VanVooren, D. M., Bradshaw, W. T., & Blake, S. M. (2018). Disseminated Intravascular Coagulation in the Neonate. *Neonatal Network*, 37(4), 205–211. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.37.4.205>

20. Vincent, J.-L., Francois, B., Zabolotskikh, I., Daga, M. K., Lascarrou, J.-B., Kirov, M. Y., Pettilä, V., Wittebole, X., Meziani, F., Mercier, E., Lobo, S. M., Barie, P. S., Crowther, M., Esmon, C. T., Fareed, J., Gando, S., Gorelick, K. J., Levi, M., Mira, J.-P., ... Group, for the S. T. (2019). Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(20), 1993–2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5358>

21. Wada, T., Yamakawa, K., Kabata, D., Abe, T., Fujishima, S., Kushimoto, S., Mayumi, T., Ogura, H., Saitoh, D., Shiraiishi, A., Otomo, Y., & Gando, S. (2023). Sepsis-related coagulopathy treatment based on the disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria: a post-hoc analysis of a prospective multicenter observational study on behalf of the JAAM FORECAST Group. *Journal of Intensive Care*, 11(8). <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00656-5>

22. Wada, T., Yamakawa, K., Kabata, D., Abe, T., Ogura, H., Shiraiishi, A., Saitoh, D., Kushimoto, S., Fujishima, S., Mayumi, T., Hifumi, T., Shiino, Y., Nakada, T. aki, Tarui, T., Otomo, Y., Okamoto, K., Umemura, Y., Kotani, J., Sakamoto, Y., ... Gando, S. (2022). Age-related differences in the survival benefit of the administration of antithrombin, recombinant human thrombomodulin, or their combination in sepsis. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13346-3>

23. Wang, C., Zhao, X., Wang, K., Liang, H., Chen, S., Liu, Y., Yao, H., & Jiang, J. (2024). Prospective Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 19, 11957–11971. <https://doi.org/10.2147/IJN.S467158>



24. Yamakawa, K., Fujimi, S., Mohri, T., Matsuda, H., Nakamori, Y., Hirose, T., Tasaki, O., Ogura, H., Kuwagata, Y., Hamasaki, T., & Shimazu, T. (2011). Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: A historical control study. *Critical Care*, 15(3). <https://doi.org/10.1186/cc10228>