

Sculpture garden along the river - Coagulopathy

Moderadoras: Tina Tomić Mahečić, Konstantina Triantafyllopoulou

Viernes, 1 de mayo de 2026

1. COAGULOPATHY MANAGEMENT STANDARDIZED: SOLUCIONES CREATIVAS SIN POCT

Tina Tomić Mahečić

El mercado de las tecnologías de pruebas de coagulación *point-of-care* ha crecido de forma significativa durante los últimos años. Sin embargo, en la actualidad estas herramientas continúan infrutilizadas, incluso en países donde el *Patient Blood Management* (PBM) está ampliamente implantado, como Alemania¹.

En general, las pruebas de laboratorio constituyen herramientas diagnósticas de gran utilidad y participan aproximadamente en el 70 % de las decisiones médicas, a pesar de representar únicamente alrededor del 2 % del gasto sanitario². No obstante, más del 90 % de las determinaciones preoperatorias del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se solicitan de forma innecesaria³.

En general, las pruebas de coagulación convencionales no se asocian de forma consistente con un mayor riesgo hemorrágico en cirugías menores ni en cirugías mayores programadas.

TP y TTPa pueden ser normales en presencia de déficits leves de factoras. Las pruebas de laboratorio estándar infraestiman el factor XIII y el FvW. Además, artefactos durante la venopuntura pueden alterar los tiempos de coagulación.

Una excepción es el TP, que puede relacionarse con el riesgo de sangrado en pacientes con enfermedad hepática avanzada sometidos a cirugía abdominal.

Pruebas de coagulación estándares

- TP y TTPa acortados no tienen relevancia clínica
- TP y TTPa prolongados suelen relacionarse con deficiencias congénitas o adquiridas
- El tiempo hasta obtener el resultado es demasiado largo

TP

- El efecto de algunos factores de coagulación muy relevantes como FXIII o von Willebrand (FvW) no quedan contemplados
- Determinación *in vitro* y poco significativa de lo que sucede *in vivo*

TTPa

- Puede prolongarse por múltiples causas sin relevancia clínica
- Puede ser normal en pacientes con trastornos hemorrágicos leves (von Willebrand)
- Puede prolongarse debido a artefactos por venopunción

¿PODEMOS PREDECIR QUÉ PACIENTES VAN A SANGRAR?

En el contexto de la cirugía electiva, una anamnesis hemorrágica estructurada aporta mayor valor clínico que el cribado analítico rutinario.

Existen herramientas específicas para la evaluación del riesgo hemorrágico, como el ISTH-BAT (*International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool*), un cuestionario validado de historia hemorrágica diseñado para identificar pacientes con trastornos hemorrágicos hereditarios⁴. El ISTH-BAT presenta las siguientes características:

- Presenta un elevado valor predictivo negativo (> 98 %), de modo que un resultado negativo prácticamente descarta un trastorno hemorrágico clínicamente relevante.
- No permite predecir por sí mismo el riesgo de sangrado perioperatorio; por ello, ante un resultado positivo deben realizarse estudios complementarios.
- Permite discriminar de forma eficaz los trastornos hereditarios de la función plaquetaria y resulta útil para identificar pacientes que requieren evaluación analítica específica, una vez descartada preliminarmente la enfermedad de von Willebrand⁵.

Dado que el ISTH-BAT no permite detectar trastornos adquiridos de la coagulación, como ocurre en los pacientes traumáticos, en estos casos es necesario utilizar signos clínicos y herramientas específicas para predecir el riesgo de transfusión masiva.

En el abordaje de estos pacientes es fundamental considerar que la hemostasia varía entre tejidos y órganos (*vascular bed-specific hemostasis*), debido a la diferente expresión local de factores procoagulantes y anticoagulantes.

TEJIDO CEREBRAL	PULMÓN, PÁNCREAS O SISTEMA UROGENITAL
<ul style="list-style-type: none"> • Puede inducir estados protrombóticos mediante liberación de fosfolípidos procoagulantes, microvesículas y FvW. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden liberar grandes cantidades de activador tisular del plasminógeno (tPA), y favorecer la hiperfibrinólisis y el sangrado.

En relación con el manejo terapéutico de la coagulopatía y del sangrado perioperatorio o traumático en ausencia de pruebas *point-of-care*, las medidas dirigidas a restablecer la homeostasis deben considerarse y aplicarse en el siguiente orden^{6,7}:

1. Condiciones básicas: Temperatura, pH, Calcio, revisión de historial clínico verificando si el paciente recibe anticoagulantes o antiagregantes.

2. Control de la hiperfibrinólisis

- El ácido tranexámico puede administrarse sin incrementar significativamente el riesgo trombotico en pacientes quirúrgicos con diversas patologías⁸, siempre que no existan factores específicos de riesgo, como cirrosis hepática o antecedentes de trombosis.

3. Favorecer la formación del coágulo

- Administración de concentrado de fibrinógeno, (30-50 mg/kg) ya que el fibrinógeno disminuye de forma más precoz que otros factores de coagulación y las plaquetas⁹ y porque, a diferencia de otros factores, es un sustrato.
- Administración de plaquetas, teniendo en cuenta que el concentrado de plaquetas es el producto sanguíneo más comúnmente asociado a reacciones¹⁰. El objetivo es un recuento de más de 50.000 plaquetas y >100.000 en caso de trauma craneoencefálico o si coexista algún déficit de función plaquetaria.

4. Incrementar la producción de trombina

- Administración de concentrado de complejo de protrombina (20-40 UI/kg).

5. Administración de FXIII y FVII

- Como intervención final sobre la cascada de la coagulación, puede considerarse la administración de factor XIII y factor VII.

En resumen, en los pacientes con coagulopatía inducida por trauma es imprescindible conseguir un control lo más precoz posible de la hemorragia mediante estrategias coordinadas a nivel prehospitalario, hospitalario y transfusional. Asimismo, resulta fundamental corregir precozmente el denominado "diamante letal" del trauma, constituido por acidosis, hipotermia, coagulopatía e hipocalcemia¹¹.

"EL TIEMPO ES EL ENEMIGO DEL PACIENTE QUE SANGRA"

Sculpture garden along the river - Coagulopathy

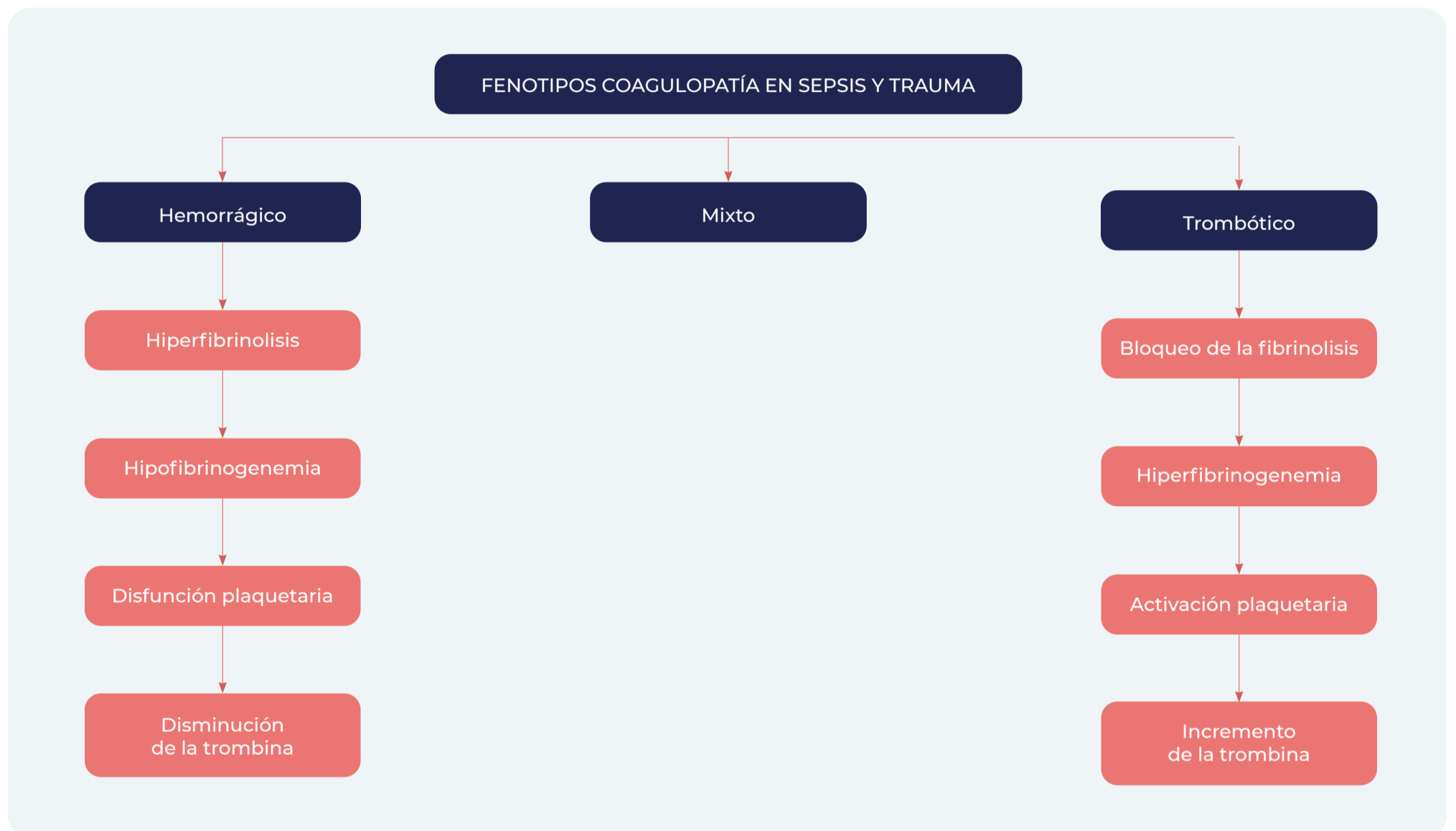
Moderadoras: Tina Tomić Mahečić, Konstantina Triantafyllou

Viernes, 1 de mayo de 2026

2. COAGULOPATHY MANAGEMENT INDIVIDUALISED (ROTEM/TEG/CLotPRO)

Dietmar Fries

La coagulopatía asociada al trauma y a la sepsis no constituye un fenómeno uniforme, sino que presenta diferentes fenotipos que requieren estrategias terapéuticas específicas. Esta variabilidad existe tanto entre distintos individuos como en un mismo paciente a lo largo de la evolución clínica^{12,13}.



En este contexto, resulta crucial considerar el descenso precoz del fibrinógeno durante la hemorragia traumática y la consecuente necesidad de evaluar y corregir de forma temprana la hipofibrinogenemia¹⁴. Entre las diferentes opciones disponibles para su tratamiento, el concentrado de fibrinógeno constituye la estrategia más eficaz:

- La reposición mediante crioprecipitado consigue una corrección más rápida que el plasma fresco congelado¹⁵.
- El estudio FEISTY demostró que la reposición de fibrinógeno se alcanza aproximadamente 30 minutos antes con concentrado de fibrinógeno que con crioprecipitado¹⁶.
- En el estudio RETIC, una estrategia basada en concentrados de factores guiados por ROTEM (fibrinógeno, concentrado de complejo protrombínico y FXIII) se asoció con una reducción del 50 % en la necesidad de transfusión masiva en comparación con el tratamiento basado en plasma fresco congelado¹⁷.
- El uso de concentrados de factores de coagulación podría explicar las menores tasas de mortalidad observadas en estudios austríacos^{17,18} comparado con los estudios norteamericanos^{19,20}.

El tratamiento basado en componentes permite un abordaje más preciso e individualizado que la transfusión de sangre total, la cual presenta diversos riesgos potenciales e inconvenientes:



La sangre total no es la solución ideal, ya que no todas las situaciones de hemorragia requieren reponer todos los componentes sanguíneos.

En este contexto, las pruebas *point-of-care* constituyen herramientas fundamentales para individualizar el tratamiento hemostático. A diferencia de otras pruebas diagnósticas, se ha demostrado que reducen significativamente la mortalidad en pacientes traumáticos y en cirugía cardíaca^{23,24}. Asimismo, diferentes estudios han mostrado que el uso empírico de factores de coagulación sin monitorización funcional no mejora los resultados clínicos e incluso puede incrementar las complicaciones tromboembólicas^{25,26}:

Estudio CRYOSTAT-2
con crioprecipitado²⁷

Estudio PROCOAG
con complejo protrombínico de 4 factores (4F-PCC)²⁸

En relación con el ácido tranexámico, este no debería administrarse de forma indiscriminada a todos los pacientes traumáticos, sino de manera selectiva según el perfil fibrinolítico. En situaciones como el traumatismo craneoencefálico o el fallo multiorgánico es más frecuente encontrar estados de hipofibrinólisis que de hiperfibrinólisis. Probablemente por no seleccionar específicamente a pacientes hiperfibrinolíticos, el estudio PATCH-Trauma no logró demostrar la eficacia del ácido tranexámico administrado en el entorno prehospitalario²⁹. Además de una correcta indicación, el momento de administración del ácido tranexámico es un factor crítico, ya que el retraso en su administración se asocia con una menor supervivencia³⁰.

Las guías europeas y alemanas recientes recomiendan explícitamente incorporar la monitorización viscoelástica en los algoritmos transfusionales³¹⁻³³. Asimismo, la normativa alemana DIVI considera estos sistemas parte del equipamiento estructural recomendable en las unidades de cuidados intensivos avanzadas³³.

En resumen, es necesario evitar protocolos rígidos de transfusión masiva y adoptar estrategias individualizadas guiadas por monitorización funcional de la coagulación. Los pacientes con hemorragia deben recibir únicamente los componentes que realmente necesitan, en el momento adecuado y en la dosis adecuada, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y reducir las complicaciones asociadas al tratamiento transfusional.

Y no debemos olvidar que, una vez corregida la situación hemorrágica, debemos instaurar la profilaxis antitrombótica y monitorizarla, ya que hasta un 50% de estos pacientes presentan resistencia a dosis estándar de heparina.

3. DIC IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Julien Demisell

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) define la coagulación intravascular diseminada (CID) como un síndrome adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación con pérdida de su localización, originado por diversas condiciones graves³⁴. La CID representa la manifestación más avanzada de la coagulopatía y se asocia a fracaso multiorgánico y muerte.

La CID no constituye una entidad homogénea y, dependiendo de la condición subyacente, puede predominar un fenotipo trombótico o fibrinolítico³⁵. En el caso de la CID asociada a sepsis predomina habitualmente el fenotipo trombótico.

- La sepsis afecta a 48,9 millones de personas/año y más de 20 millones desarrollan CID³⁶.
- La CID se asocia a un mayor riesgo complicaciones y mortalidad^{37,38}.

Morbilidad

Mortalidad

Disfunción renal aguda grave

DIAGNÓSTICO DE LA CID

Existen múltiples escalas diagnósticas y biomarcadores propuestos para el diagnóstico de la CID. Actualmente, las guías recomiendan un enfoque diagnóstico en dos pasos³⁹:



Limitaciones de la evaluación de la CID:

- Existencia de múltiples factores de confusión en los pacientes críticos ingresados en UCI.
- Las alteraciones analíticas detectan principalmente cambios tardíos, pero no los eventos celulares iniciales de la coagulopatía.

Por estas razones, y dado que la CID constituye un proceso dinámico, es necesario reevaluar de forma continua al paciente séptico.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CID

La CID es el resultado de una disregulación de la inmunotrombosis.

Frente a un endotelio sano, con un glicocálix protector, antitrombótico y antiinflamatorio, en CID tenemos un endotelio protrombótico y antifibrinolítico (fibrinolysis shutdown).



La activación neutrofílica se postula actualmente como un posible biomarcador de CID y existen estudios en curso dirigidos a evaluar su utilidad diagnóstica y pronóstica.

En la sepsis se activan los neutrófilos, se produce NETosis y fluorescencia de los neutrófilos, que puede ser criterio diagnóstico de coagulopatía por sepsis.

TRATAMIENTO DE LA CID

Existen dos grandes estrategias terapéuticas:

- Reducir la activación de la coagulación mediante anticoagulantes o trombomodulina.
- Restaurar la fibrinólisis mediante plasma, intercambio plasmático o plasminógeno.

1. Anticoagulantes

Los ensayos clínicos aleatorizados realizados a lo largo de casi 20 años no han conseguido demostrar un beneficio claro de los anticoagulantes sobre la mortalidad asociada a la sepsis (OPTIMIST-TF pathway-, KyberSept -ATIII-, PROWESS-Proteína C activada-)⁴⁰⁻⁴², probablemente debido a varios factores:

- Inclusión de poblaciones heterogéneas, incluyendo pacientes sin CID o con fenotipo hemorrágico.
- Inicio demasiado tardío del tratamiento.

2. Trombomodulina recombinante (rhTM) (SCARLET TRIAL, primer ensayo clínico aleatorizado con estratificación de la coagulopatía en pacientes sépticos)

La eficacia de la trombomodulina recombinante se ha evaluado en pacientes con sepsis, disfunción cardiovascular y/o respiratoria y coagulopatía (INR > 1,4 y plaquetas 30-150 x10⁹/L). La rhTM se administró dentro de las primeras 40 horas tras la inclusión en el estudio⁴³.

Aunque no se observó una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días en comparación con placebo, sí se evidenció una separación de las curvas de supervivencia compatible con un posible beneficio clínico en el subgrupo de pacientes que mantenían la coagulopatía en el momento de la administración. Aproximadamente el 20 % de los pacientes ya no presentaban coagulopatía en ese momento. Estos hallazgos sugieren que tanto la adecuada estratificación de pacientes como el momento de la intervención podrían ser determinantes para la eficacia terapéutica.

Asimismo, un análisis *post hoc* de la cohorte francesa incluida en dicho ensayo sugirió que los pacientes con coagulopatía persistente asociada a sepsis que no recibían heparina concomitante podrían beneficiarse del tratamiento con rhTM⁴⁴.

3. Intercambio plasmático terapéutico

El intercambio plasmático ha demostrado mejorar diversos parámetros fisiopatológicos y clínicos:

- Restablecimiento del equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes⁴⁴
- Mejora de la coagulación y de la protección endotelial⁴⁵
- Incremento de la supervivencia, tanto en adultos como en población pediátrica^{45,46}

4. Suplementación con plasminógeno

La suplementación con plasminógeno permite restaurar la capacidad fibrinolítica, lo que respalda su potencial utilidad terapéutica en la CID inducida por sepsis. En un estudio reciente se observó una reducción no significativa de la mortalidad en el grupo tratado con plasminógeno (42 %) en comparación con el grupo control (60 %)⁴⁷.

En resumen, la CID asociada a sepsis constituye una entidad compleja y heterogénea que requiere un abordaje dinámico e individualizado. La identificación precoz del fenotipo predominante y la selección adecuada del momento terapéutico podrían ser factores clave para mejorar los resultados clínicos.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico precoz de la CID es un desafío
- Es fundamental identificar al paciente adecuado para administrar el tratamiento correcto y para ello es preciso definir scores adecuados o emplear biomarcadores, como la fluorescencia de los neutrófilos en fase de NETosis
- El timing del tratamiento es fundamental para una respuesta óptima
- Es necesario desarrollar nuevos objetivos terapéuticos:
 - ¿Anticoagulantes?
 - ¿Restauración del plasminógeno?

BIBLIOGRAFÍA

1. Frietsch T, Wittenberg G, Horn A, Steinbicker AU. Implementation of a “Patient Blood Management” program in medium sized hospitals: Results of a survey among German hemotherapists. *Health Sci Rep*. 2022 Nov 1;5(6). doi:10.1002/HSR2.924 PubMed PMID: 36415561.
2. Rohr UP, Binder C, Dieterle T, Giusti F, Messina CGM, Toerien E, et al. The Value of In Vitro Diagnostic Testing in Medical Practice: A Status Report. *PLoS One*. 2016 Mar 1;11(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0149856 PubMed PMID: 26942417.
3. Capoor MN, Stonemetz JL, Baird JC, Ahmed FS, Awan A, Birkenmaier C, et al. Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time Testing: A Comparative Effectiveness Study in a Million-Patient Sample. *PLoS One*. 2015 Aug 11;10(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0133317 PubMed PMID: 26261992.
4. Fasulo MR, Biguzzi E, Abbattista M, Stufano F, Pagliari MT, Mancini I, et al. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Jan 1;16(1):125–30. doi:10.1111/jth.13883 PubMed PMID: 29064634.
5. Gresele P, Orsini S, Noris P, Falcinelli E, Alessi MC, Bury L, et al. Validation of the ISTH/SSC bleeding assessment tool for inherited platelet disorders: A communication from the Platelet Physiology SSC. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Mar 1;18(3):732–9. doi:10.1111/jth.14683 PubMed PMID: 31750621.
6. Hofer S, Schlimp CJ, Casu S, Grouzi E. Management of Coagulopathy in Bleeding Patients. *J Clin Med*. 2021 Jan 1;11(1). doi:10.3390/JCM11010001 PubMed PMID: 35011742.
7. Grottke O, Spahn DR, Rossaint R. Rational and Timely Use of Coagulation Factor Concentrates in Massive Bleeding Without Point-of-Care Coagulation Monitoring [Internet]. 2015;471–9. doi:10.1007/978-3-319-13761-2_34
8. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Jul 1;5(5). doi:10.1002/rth2.12546
9. Hiiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81(2):360–5. doi:10.1097/00000539-199508000-00026 PubMed PMID: 7542432.
10. Stanworth SJ, Shah A. How I use platelet transfusions. *Blood*. 2022 Nov 3;140(18):1925–36. doi:10.1182/BLOOD.2022016558 PubMed PMID: 35926105.
11. Kwon J, Kang BH. Hemostatic resuscitation in patients with trauma-induced coagulopathy: a narrative review. *Acute and Critical Care*. 2026 Feb 1;41(1):47–57. doi:10.4266/ACC.003525
12. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 1;7(1). doi:10.1038/S41572-021-00264-3 PubMed PMID: 33927200.
13. Iba T, Maier CL, Scarlatescu E, Levy JH. Introducing the New Definition and Diagnostic Criteria of Disseminated Intravascular Coagulation Released by the International Society on Thrombosis and Haemostasis in 2025. *Semin Thromb Hemost*. 2026 Feb 1;52(1):10–7. doi:10.1055/A-2675-6068 PubMed PMID: 40829630.
14. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012 Jul;10(7):1342–51. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x PubMed PMID: 22519961.
15. Meizoso JP, Moore EE, Pieracci FM, Saberi RA, Ghasabyan A, Chandler J, et al. Role of Fibrinogen in Trauma-Induced Coagulopathy. *J Am Coll Surg*. 2022 Apr 1;234(4):465–73. doi:10.1097/XCS.000000000000078 PubMed PMID: 35290265.
16. Winearls J, Wullschlegler M, Wake E, McQuilten Z, Reade M, Hurn C, et al. Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): results from an Australian multicentre randomised controlled pilot trial. *Crit Care Resusc*. 2023 Mar 1;23(1):32–46. doi:10.51893/2021.1.OA3 PubMed PMID: 38046391.
17. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): A single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017 Jun 1;4(6):e258–71. doi:10.1016/S2352-3026(17)30077-7 PubMed PMID: 28457980.
18. de Lucena LS, Rodrigues RDR, Carmona MJC, Noronha FJD, Oliveira H de P, Lima NM, et al. Early administration of fibrinogen concentrate in patients with polytrauma with thromboelastometry suggestive of hypofibrinogenemia: A randomized feasibility trial. *Clinics*. 2021 Jan 1;76. doi:10.6061/CLINICS/2021/E3168 PubMed PMID: 34755760.
19. Holcomb JB, Del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013 Feb;148(2):127–36. doi:10.1001/2013.JAMASURG.387 PubMed PMID: 23560283.
20. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Feb 3;313(5):471–82. doi:10.1001/JAMA.2015.12 PubMed PMID: 25647203.
21. Moreno AR, Fisher AD, Long BJ, Douin DJ, Wright FL, Rizzo JA, et al. An Analysis of the Association of Whole Blood Transfusion With the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2025 Jan 1;53(1):e109–16. doi:10.1097/CCM.0000000000006477 PubMed PMID: 39774204.
22. Maginot ER, Barmettler NK, Moore EE, Moore HB, Gawargi FI, White CM, et al. Whole blood becomes increasingly susceptible to tPA-mediated fibrinolysis with storage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2026 Apr 17;100(4). doi:10.1097/TA.0000000000004870 PubMed PMID: 41405435.
23. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):531–47. doi:10.1097/ALN.0B013E318264C644 PubMed PMID: 22914710.
24. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg*. 2016;263(6):1051–9. doi:10.1097/SLA.0000000000001608 PubMed PMID: 26720428.
25. Bouzat P, Charbit J, Abback PS, Huet-Garrigue D, Delhay N, Leone M, et al. Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients with Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Apr 25;329(16):1367–75. doi:10.1001/jama.2023.4080 PubMed PMID: 36942533.
26. Davenport R, Curry N, Fox EE, Thomas H, Lucas J, Evans A, et al. Early and Empirical High-Dose Cryoprecipitate for Hemorrhage After Traumatic Injury: The CRYOSTAT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Nov 21;330(19):1882–91. doi:10.1001/JAMA.2023.21019 PubMed PMID: 37824155.
27. Davenport R, Curry N, Fox EE, Thomas H, Lucas J, Evans A, et al. Early and Empirical High-Dose Cryoprecipitate for Hemorrhage After Traumatic Injury: The CRYOSTAT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Nov 21;330(19):1882–91. doi:10.1001/JAMA.2023.21019 PubMed PMID: 37824155.
28. Bouzat P, Charbit J, Abback PS, Huet-Garrigue D, Delhay N, Leone M, et al. Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients with Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Apr 25;329(16):1367–75. doi:10.1001/JAMA.2023.4080, PubMed PMID: 36942533.
29. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jul 13;389(2):127–36. doi:10.1056/NEJMOA2215457, PubMed PMID: 37314244.
30. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *The Lancet*. 2018 Jan 13;391(10116):125–32. doi:10.1016/S0140-6736(17)32455-8 PubMed PMID: 29126600.
31. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1;40(4):226–304. doi:10.1097/EJA.0000000000001803, PubMed PMID: 36855941.
32. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care* 2023 27:1. 2023 Mar 1;27(1):1–45. doi:10.1186/S13054-023-04327-7 PubMed PMID: 36859355.
33. Waydhas C, Riessen R, Markewitz A, Hoffmann F, Frey L, Böttiger BW, et al. Recommendations on the structure, personal, and organization of intensive care units. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. doi:10.3389/FMED.2023.1196060 PubMed PMID: 37425314.
34. Taylor Jr FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327–30.
35. Helms J, Iba T, Connors JM, Gando S, Levi M, Meziani F, et al. How to manage coagulopathies in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2023 Mar 1;49(3):273–90. doi:10.1007/S00134-023-06980-6 PubMed PMID: 36808215.
36. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7 PubMed PMID: 31954465.
37. Helms J, Merdji H, Loewert S, Severac F, Monnier A, Kaurin J, et al. Disseminated intravascular coagulation is strongly associated with severe acute kidney injury in patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2023 Dec 1;13(1). doi:10.1186/S13613-023-01216-8 PubMed PMID: 38038826.
38. Hjørleifsson E, Sigurdsson MI, Gudmundsdóttir BR, Sigurdsson GH, Onundarson PT. Prediction of survival in patients suspected of disseminated intravascular coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Aug 1;59(7):870–80. doi:10.1111/AAS.12537 PubMed PMID: 25912049.
39. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019 Nov 1;17(11):1989–94. doi:10.1111/jth.14578 PubMed PMID: 31410983.
40. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. 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 PubMed PMID: 11597289.
41. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 31;366(22):2055–64. doi:10.1056/NEJMOA1202290;WGROU:STRING:MMS PubMed PMID: 22616830.
42. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, López Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):238–47. doi:10.1001/JAMA.290.2.238 PubMed PMID: 12851279.
43. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):1993–2002. doi:10.1001/JAMA.2019.5358 PubMed PMID: 31104069.
44. François B, Fiancette M, Helms J, Mercier E, Lascarrou JB, Kayanoki T, et al. Efficacy and safety of human soluble thrombomodulin (ART-123) for treatment of patients in France with sepsis-associated coagulopathy: post hoc analysis of SCARLET. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 1;11(1). doi:10.1186/S13613-021-00842-4 PubMed PMID: 33788052.
45. 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;27. doi:10.1177/10760296211053313 PubMed PMID: 34775801.
46. El-Nawawy AA, Elshinawy MI, Khater DM, Moustafa AA, Hassanein NM, Wali YA, et al. Outcome of Early Hemostatic Intervention in Children With Sepsis and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation Admitted to PICU: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Mar 1;22(3):E168–77. doi:10.1097/PCC.0000000000002578 PubMed PMID: 33044411.
47. Tschirhart M, Curtiaud A, Abou Rjeily R, Merdji H, Demiselle J, Severac F, et al. Plasminogen supplementation reverses fibrinolytic insufficiency in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2026 Mar 1;52(3). doi:10.1007/S00134-026-08338-0 PubMed PMID: 41739188.