

DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e1038>

Avanzando en el entendimiento de la coagulopatía durante el choque hemorrágico: de la tríada a la pentada mortal

Advancing in the understanding of coagulopathy during hemorrhagic shock: From the triad to the deadly pentad

Manuel Quintana-Díaz^a , Manuel Garay-Fernández^{b,c} , Fredy Ariza^d 

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

^b Medicina Interna, Neumología y Cuidado Intensivo, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

^c Medicina Interna, Neumología y Cuidado Intensivo, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

^d Anestesia y Medicina Perioperatoria. División de Trauma y Cirugía Mayor. Fundación Valle del Lili. Universidad ICESI, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Medicina Interna, Neumología y Cuidado Intensivo, Universidad El Bosque. Av. cra. 9 No. 131A-02. Bogotá, Colombia.

Email: mandres80@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Quintana-Díaz M, Garay-Fernández M, Ariza F. Advancing in the understanding of coagulopathy during hemorrhagic shock: From the triad to the deadly pentad. Colombian Journal of Anesthesiology. 2022;50:e1038.

Resumen

El concepto de la tríada mortal significó un dogma en la definición de malos desenlaces y muerte asociados al sangrado mayor en trauma. Este modelo de afectación terminal fue luego rápidamente trasladado a otros escenarios de sangrado mayor. Sin embargo y a pesar de significar un escenario de gravedad, la tríada original falla en adjudicar una secuencialidad, lo cual sería importante a la hora de definir los objetivos durante el tratamiento inicial de la hemorragia grave. De igual forma, solo admite un único escenario en donde deben coexistir todas las condiciones, cuando se sabe que cada una atribuye una carga diferencial de riesgo. A partir de una revisión estructurada proponemos un modelo de pentada que incluye un patrón natural de eventos que se implantan sobre la hipoxemia como principal detonante para el desarrollo de hipocalcemia, hiperglucemia, acidosis e hipotermia como representantes del deterioro en múltiples sistemas. Este modelo de gravedad del sangrado mayor culmina con la coagulopatía como resultante de la falla en la resolución de los demás componentes previos.

Palabras clave: Trastornos de la coagulación; Hemorragia; Acidosis; Hipotermia; Calcio; Hiperglucemia; Anestesiología.

Abstract

The deadly triad concept represented a dogma in the definition of poor outcomes and death associated with major bleeding in trauma. This model of end-stage disease was then rapidly transferred to other major bleeding scenarios. However, and notwithstanding the fact that it represented a severe scenario, the original triad fails to establish a sequence, which would be relevant when defining the objectives during the initial treatment of severe bleeding. Likewise, this model admits only one scenario where all the conditions shall co-exist, knowing that each one of them contributes with a different risk burden. Based on a structured review, we propose a pentad model that includes a natural pattern of events occurring with hypoxemia as the main trigger for the development of hypocalcemia, hyperglycemia, acidosis and hypothermia, as surrogates of multi-organ impairment. This severity model of major bleeding considers coagulopathy as a result of the failure to restore the initial components of damage.

Key words: Coagulation disorders; Hemorrhage; Acidosis; Hypothermia; Calcium; Hyperglycemia; Anesthesiology.

HEMOSTASIA BÁSICA ENFOCADA EN EL MODELO CELULAR

La respuesta prohemostática precisa de fenómenos fisicoquímicos, biológicos y mecanoeléctricos en respuesta a diferentes estímulos relacionados con la lesión vascular. Su principal objetivo es la producción eficiente de coágulos ricos en fibrina a partir de concentraciones óptimas de fibrinógeno (1). La teoría celular de la coagulación ha incluido la participación del endotelio, las plaquetas y la generación de trombina como elementos esenciales (2,3). Esta interacción no se establece como una secuencia (4), sino mediante fases básicamente superpuestas que incluyen una “iniciación”, caracterizada por la exposición del factor tisular (FT) subendotelial y la generación del primer pulso de trombina (factor IIa [FIIa]) que estimulará las primeras plaquetas; una “amplificación” (masiva) de plaquetas y factores de la coagulación que crea el escenario propicio para la generación a gran escala de FIIa y una “propagación” de grandes cantidades de FIIa sobre la superficie plaquetaria responsable de clivar el fibrinógeno a fibrina con su subsecuente polimerización.

El concepto de la tríada mortal surgió como una descripción de eventos terminales asociados con alto riesgo de muerte en el contexto del sangrado traumático, que posteriormente se expandió a escenarios de sangrado no traumático (ginecológico, digestivo, perioperatorio, neurológico). La tríada original describía que coagulopatía, hipotermia y acidosis metabólica eran condiciones que permitían determinar la probabilidad de muerte (5,6).

Esta propuesta de concepto revisa los componentes del modelo fisiopatológico actual de choque hemorrágico grave, sus causas y elementos por intervenir, para finalizar en un patrón causal que incluye los determinantes de mortalidad durante el sangrado mayor, entendiendo que este fenómeno no es exclusivo del trauma y que solo cuando sea imprescindible se abordará este escenario en particular.

MÉTODOS

Para la elaboración de este modelo explicativo se revisaron ensayos controlados, revisiones sistemáticas y estudios observacionales que estuvieran reportados en MEDLINE, Embase y Cochrane, mediante de una búsqueda estructurada que incluyó los siguientes términos: (((“Hemorrhage”[Mesh]) AND “Shock, Hemorrhagic”[Mesh]) AND “Shock, Hemorrhagic/mortality”[Mesh]) AND (“Shock, Hemorrhagic/diagnosis”[Mesh] OR). (((“Calcium/analysis”[Mesh]) AND “Acidosis/analysis”[Mesh]) AND “Hypothermia”[Mesh]) AND (“Hyperglycemia/analysis”[Mesh] OR “Hyperglycemia/blood”[Mesh]), hasta julio de 2021. Se consideraron estudios que incluyeran sujetos adultos con sangrado o hemorragia crítica.

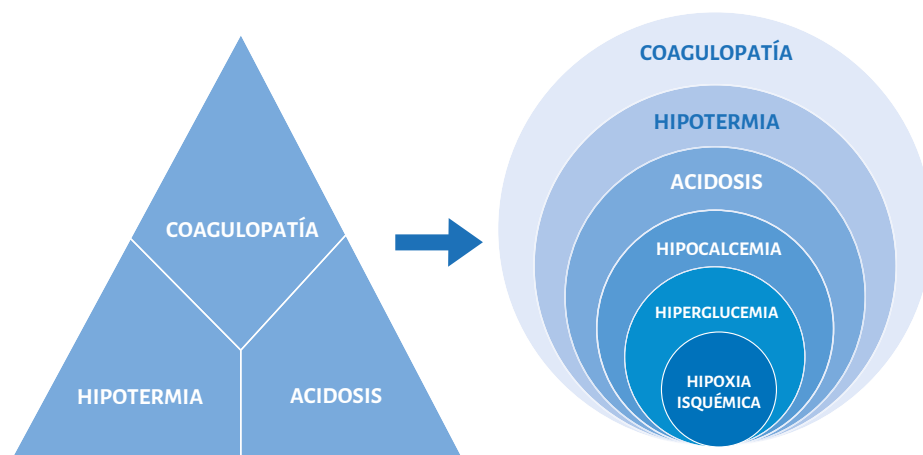
CONSTRUYENDO LA PENTADA

En 2014, Quintana et al. propusieron que la hipoxia y la hiperglucemia eran factores independientes que debían adicionarse a la tríada letal (7). Lo anterior suponía un concepto impreciso con potencial de mejorada la existencia de mecanismos subyacentes solapados, donde la coagulopatía pasa a ser un epifenómeno tras del cual se encuentran factores modificables ampliamente descritos. Algunos de estos mantie-

nen un rol poco evidente o no preponderante dentro del contexto terapéutico actual. En esta vía, se considera que la hipoxia tisular es la falla que origina disfunción metabólica (representada por la hiperglucemia y la hipocalcemia como marcadores de gravedad). La deuda tisular resulta en disfunción endotelial, acidosis metabólica e hipotermia, conduciendo a la generación de coagulopatía refractaria. Así las cosas, el concepto de gravedad deja de ser una terna de componentes “distantes”, para convertirse en un proceso concéntrico de dependencia fisiopatológica, donde la magnitud del compromiso hipóxico definirá en gran medida la gravedad de los demás fenómenos sobre los cuales se asienta la alteración hemostática terminal (Figura 1).

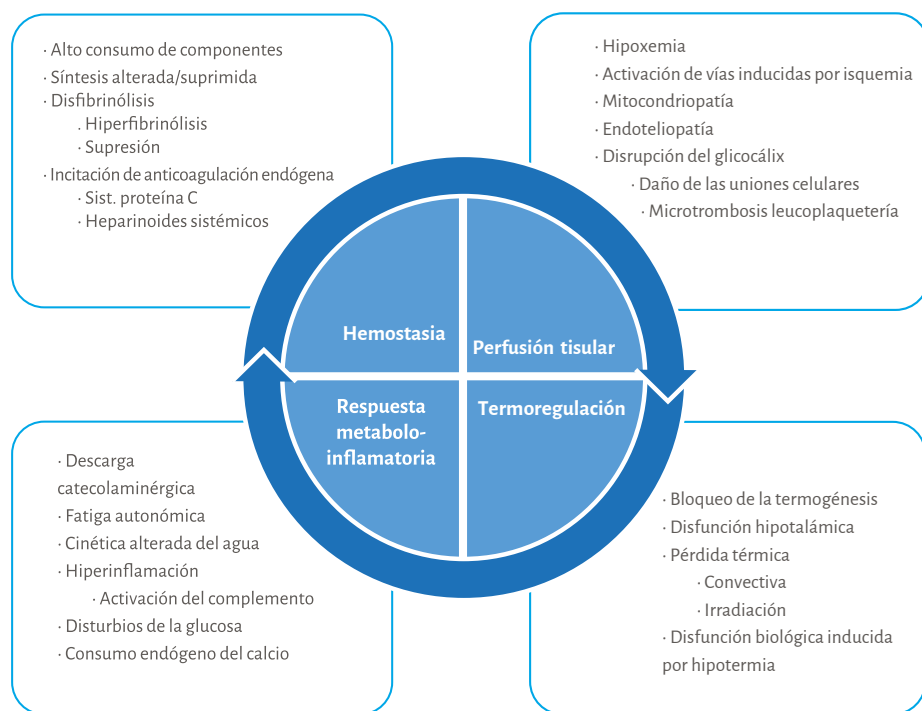
Durante la exanguinación masiva, el suministro de oxígeno a los tejidos es insuficiente para satisfacer la demanda, por lo que las células hacen una transición al metabolismo anaeróbico (caracterizado por la generación de ácido láctico, fosfatos inorgánicos y radicales de oxígeno) que culmina en lesión y/o muerte celular. La hipoxia y las alteraciones tisulares desencadenadas por la disminución del adenosín trifosfato (ATP), terminan por incitar fracaso celular con disrupción de la membrana mitocondrial y celular, apoptosis o necroptosis (8). Estos eventos derivados de la hipoxia por hipovolemia o por vasoconstricción reac-

Figura 1. Transición del concepto de tríada a pentada asociada a coagulopatía.



Fuente. Autores.

Figura 2. Componentes fisiopatológicos de la coagulopatía e interacción entre hemostasia, perfusión tisular, respuesta metabólica/inflamatoria y termorregulación.



Fuente. Autores.

tiva llevan a falla multiorgánica progresiva, donde casos letales de hipoperfusión cerebral y de miocardio causarían anoxia cerebral y arritmias fatales en cuestión de minutos (8). Paralelamente a la falla orgánica múltiple durante el choque hemorrágico se añade la activación y el daño sistémico endotelial, bajo la expresión de choque distributivo (8). La liberación masiva de catecolaminas cataliza la lesión celular endotelial y la destrucción del glicocáliz (8). (Figura 2).

DÉFICIT MICROCIRCULATORIO, ACIDOSIS Y COAGULOPATÍA

Los factores de coagulación son proenzimas de origen endotelial y hepático que se convierten en su forma activada gracias a su afinidad específica por otras proteasas. Esta afinidad resulta en fenómenos de clivaje y formación de complejos (conjunciones) bienzimáticos, capaces de clivar de manera aún más eficiente otros cimógenos. Las proteínas implicadas y las reacciones aso-

ciadas a su activación son afectadas por el pH. La desviación de los rangos de pH sanguíneos usuales puede incitar cambios conformacionales y estequiométricos de estos complejos protéicos, pudiendo incitar un efecto negativo sobre la hemostasia (9). Valores de pH < 7,3 se asocian a afectación en la producción de FIIa e inhibición de la modulación de la fibrinólisis. Un valor de 7,1 se asoció con un aumento en la tasa de degradación del fibrinógeno hasta 1,8 veces en comparación con los controles (10). Esta disregulación entre el consumo y en la producción del fibrinógeno durante el sangrado mayor apoyan la suplementación de fibrinógeno como eje de la reanimación hemostática.

En un estudio publicado por Endo et al. (6), se evaluaron de manera retrospectiva los predictores de mortalidad en pacientes con trauma. Los mejores predictores de mortalidad fueron los productos de degradación del fibrinógeno ($\geq 90 \mu\text{g/mL}$), el déficit de base ($\leq -3 \text{ mmol/L}$) y la temperatura ($\leq 36^\circ\text{C}$). Sin embargo, la influencia

de estas tres variables en el desenlace primario no fue de la misma magnitud. El poder predictivo de la hiperfibrinólisis y de la acidosis como marcadores independientes para mortalidad fue aproximadamente tres y dos veces mayor que el de la temperatura corporal central, respectivamente.

HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia se ha definido como predictor de peor pronóstico, especialmente en pacientes con trauma craneoencefálico (11). En el estudio publicado por Kassum et al. (12), se encontró que los niveles plasmáticos de glucosa al ingreso funcionaron como predictores de mortalidad, estancia prolongada hospitalaria y en UCI en sujetos de trauma. Se determinó un valor de glucosa sérica $\geq 200 \text{ mg/dL}$ como punto de corte para malos desenlaces, con base en datos *in vitro* extrapolados al ámbito clínico.

La hiperglucemia durante el estrés tisular se ha atribuido al incremento de glucagón asociado a la secreción masiva de catecolaminas e inhibición de insulina (13). Los mecanismos por los cuales la hiperglucemia genera lesión tisular por toxicidad incluyen la generación de especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, alteración de las especies de nitrógeno y regulación a la baja de Bcl-2 (14), elementos relacionados con incitación apoptótica (15). La hiperglucemia en pacientes con trauma define de forma independiente un mayor riesgo de muerte. En el estudio publicado por Yendamuri et al., el aumento de la glucemia (leve > 135 mg/dL o moderado > 200 mg/dL) se asoció a mayor tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad (16,17).

El estudio retrospectivo publicado por Alexiou et al. demostró la asociación entre hiperglucemia y peor pronóstico en pacientes con trauma craneoencefálico (18). Este análisis, que incluyó sujetos atendidos durante cuatro años, concluyó que la coagulopatía (identificada en el 23 % de los sujetos) se asoció de forma significativa con valores bajos de hemoglobina, aumento del valor del índice internacional norma-

lizado (INR) y altos niveles de glucemia al ingreso. Los pacientes con lesión cerebral traumática más grave presentaron niveles séricos de glucosa significativamente más altos que los pacientes con lesiones menores. Se planteó un umbral de 151 mg/dL para discriminar los pacientes que desarrollaron coagulopatía.

La hiperglucemia se asocia con un incremento en la expresión de FT (19), que facilita la trombosis microvascular. Este patrón tardío de lesión tisular está asociado con hiperreactividad plaquetaria y leucocitaria, que resulta en la producción de macroagregados no solubles, responsables de isquemia tisular perenne y disfunción orgánica. No es infrecuente la combinación de coagulopatía e hipercoagulabilidad en un mismo sujeto con fenotipos que simulan coagulación intravascular diseminada (16). Se han descrito fenómenos de microtrombosis, lesiones isquémicas y daño neurológico focalizado en sujetos con coagulopatía asociada a hiperglucemia (20).

DISREGULACIÓN DE LA FIBRINÓLISIS

Las alteraciones de la fibrinólisis asociadas al trauma fueron descritas por primera vez por Morgagni en 1769. Estas observaciones fueron confirmadas posteriormente por John Hunter (1794), quien las asoció con eventos hemorrágicos y alteración en la coagulación en sujetos con muerte violenta. Biggs y MacFarlane describieron la liberación de adrenalina como evento asociado al incremento de la fibrinólisis.

Los fallecimientos asociados a traumatismos graves se producen en mayor proporción durante las primeras 24 horas. La hemorragia masiva no controlada y las lesiones cerebrales graves son sus causas más frecuentes (21). En estos sujetos se han podido describir varios fenotipos de lesión fibrinolítica. En un estudio observacional de 180 pacientes, Moore et al. (22) demostraron patrones dinámicos asociados a mortalidad en trauma relacionados con fibrinólisis aumentada, hallazgo confirmado

posteriormente en un estudio multicéntrico más amplio que incluyó a 2.540 pacientes. Se describieron diferentes fenotipos de fibrinólisis, siendo la más común la denominada “supresión” (shutdown) de fibrinólisis en el 46 % de los sujetos, seguido de la fibrinólisis fisiológica en el 36 % e hiperfibrinólisis en el 18 %. El fenotipo más asociado a mortalidad fue el de hiperfibrinólisis (34 %), seguido de la fibrinólisis suprimida (22 %) (23). Estos hallazgos persistieron, a pesar de ajustar el modelo por edad, puntuación de gravedad, causa de muerte y presión arterial. La causa más común de muerte fue la lesión cerebral, seguida de hemorragia y falla orgánica.

La identificación de fenotipos de dis-fibrinólisis es importante en el abordaje de pacientes traumatizados. Múltiples ensayos clínicos sugieren el beneficio del tratamiento con antifibrinolíticos. El estudio CRASH-2 (24) informó reducción en la mortalidad (14,5 % frente a 16 % en los controles) y disminución en la proporción de hemorragias mortales (4,9 % frente a 5,7 %). El beneficio asociado al uso de ácido tranexámico se observó cuando este se administró de forma precoz (primeras 3 horas del evento desencadenante), a pesar de no haberse estudiado la actividad fibrinolítica de los pacientes incluidos. En el estudio MATTERS (25), se observaron resultados similares en sujetos de trauma militar. Sin embargo, el beneficio asociado a los antifibrinolíticos parece no aplicar para todos los pacientes con trauma, lo que hace imperativo comprender el mecanismo de la respuesta fibrinolítica individual, tanto en las fases iniciales como en las posteriores, con el objetivo de implementar medidas dirigidas a optimizar eventos de alteración fibrinolítica extrema.

HIPOCALCEMIA

El choque hemorrágico por sí mismo y algunas de las intervenciones para su manejo alteran directamente la disponibilidad del calcio necesaria para la activación y optimización de procesos vitales de compensa-

ción (26). Algunos de estos incluyen (pero no están limitados a) mecanismos de reactividad plaquetaria, activación de enzimas de la coagulación, procesos de dinámica vascular y contractilidad miocárdica. Se ha sugerido que durante el shock hemorrágico, la hipocalcemia puede ser el resultado del flujo intracelular alterado secundario a los fenómenos de isquemia y reperfusión (27,28). Las grandes pérdidas sanguíneas también son una causa importante de pérdida de componentes plasmáticos, entre ellos el calcio (27), lo cual se suma al deterioro de su homeostasis y al aumento de la actividad simpática directamente responsable de su utilización y consumo masivo. La hipocalcemia es una característica común en múltiples tipos de shock y enfermedad crítica terminal.

La alteración del calcio ionizado se ha descrito de manera suficiente en pacientes críticos como un trastorno metabólico altamente frecuente (incidencia descrita entre 62-97,3 %) (29). Zhang et al. demostraron que la hipocalcemia temprana moderada a intensa era un evento especialmente relacionado con enfermedad grave y pobre supervivencia en pacientes críticos, con un poder discriminativo alto (área bajo la curva [AUC]; característica operativa del receptor [ROC] 0,78) (30), en tanto que la suplementación del calcio podría funcionar como un factor protector para mortalidad. Múltiples estudios han mostrado una asociación entre hipocalcemia, alta mortalidad y transfusión masiva, incluso luego de controlar algunos factores de confusión (31). También se ha descrito una asociación significativa entre hipocalcemia y coagulopatía (razón de probabilidad [OR] 2,9; IC 95 % [1,01-8,3]). Una revisión sistemática reciente concluyó que en pacientes de trauma, la hipocalcemia al ingreso ($iCa < 1,0$ mmol/L) se asoció de manera significativa con alta probabilidad de muerte global (26,4 % vs. 16,7 %) y temprana (32).

HIPOTERMIA

El compromiso termogénico motivado por la isquemia tisular, la inmovilidad inducida por medicamentos y las pérdidas por

irradiación durante el choque hemorrágico se encuentra asociado a mayores requerimientos de fluidos, transfusiones y peores resultados (33,34). En un estudio retrospectivo con 38.000 pacientes, Wang et al. (35) encontraron que la hipotermia se asoció de forma independiente con un aumento de la probabilidad de muerte (OR 3,03; IC 95 % [2,62 - 3,51]). La hipotermia espontánea es un indicador de agotamiento energético y homeostasis celular interrumpida que se correlaciona con lesiones graves (36,37). Una temperatura corporal <35 °C al ingreso se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad en dos estudios retrospectivos que estratificaron sus resultados según la gravedad de la lesión (5,6). Lo anterior convierte la hipotermia en un factor preponderante de carácter dual al presentarse como una consecuencia del daño celular por isquemia, y también como incitador de empeoramiento del daño sistémico generado por el choque hemorrágico.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA COAGULOPATÍA: APROXIMACIÓN BAJO EL CONCEPTO DE PENTADA

Al ser la coagulopatía el resultado de una cadena de fenómenos incitados por la isquemia tisular durante el choque hemorrágico, es necesario centrarse en la reversión de este fenómeno primario desencadenante (8). Los objetivos primordiales serán controlar la fuente de la hemorragia y restaurar tanto el volumen como la composición del contenido intravascular lo antes posible (8,38-40). La evaluación y corrección del mínimo necesario de masa eritrocitaria para garantizar el transporte de nutrientes y la extracción tisular de desechos orgánicos es fundamental durante las fases iniciales del choque hemorrágico.

La restitución con fluidos como complemento a la terapia transfusional debe cumplir unas metas que abarcan aspectos físicos (parámetros hemodinámicos, temperatura de infusión, efecto dilucional, etc.) y moleculares (restitución de la electroneu-

Tabla 1. Aproximación diagnóstica y de manejo para los elementos de la pentada y la coagulopatía.

Elemento	Alteración	Tratamiento
Oxigenación tisular	- Hipoxemia - Déficit de base elevado - Hiperlactatemia - Anemia	· Evitar la hipoxemia, con meta de saturación de oxígeno mayor a 90 %. · Control de lactato y aclaramiento en las primeras 24 horas. · Aporte de hemoglobina (transfusión de glóbulos rojos) de acuerdo con índices de perfusión tisular (SvO₂, DVaCO₂ o lactato).
Metabolismo de la glucosa	- Hiperglucemia	Mantener glucometrías entre 140-180 mg/dL
Metabolismo del calcio	- Hipocalcemia	Mantener iCa >1,15 mg/dL
Equilibrio ácido-básico	- Acidosis metabólica - Diferencia de inoes fuertes alterada - Hiponatremia - Hipercalemia - Déficit de base elevado - Hiperlactatemia	· Reanimación basada en sales balanceadas (lactato de Ringer, acetato, etc.). · Control de estado ácido-base (base exceso, lactato). · Restitución de la volemia basada en metas dinámicas. · Tratamiento temprano de los componentes que afectan el equilibrio ácido-básico.
Temperatura corporal	- Hipotermia	· Mantener el calentamiento activo durante las fases iniciales de la reanimación. · Procurar temperatura central ≥ 35,5-36,0 °C.
Hemostasia	- Disfibrinólisis - Hipofibrinogenemia - Generación de trombina alterada - Disfunción plaquetaria - Trombocitopenia	· Evaluación temprana de la hemostasia (PCC-PVE) - medición rutinaria de fibrinógeno. · Uso temprano (< 3 horas) de ácido tranexámico. · Manejo temprano con PFC si hay alteración evidente en PVE o necesidad de > 4-6 U de GRE (Relación PFC:GRE de 1:1-2). · Limitar las intervenciones repetitivas con PFC. · Utilizar concentrados de factores, crioprecipitados o plasma acelular en solvente/detergente. · Valorar y reemplazar el fibrinógeno sérico para lograr niveles >150 mg/dl. · Valoración dinámica de la coagulación mediante PCC o PVE.

DVaCO₂: diferencia venoarterial de dióxido de carbono; GRE: glóbulos rojos empacados; PCC: prueba de coagulación convencional; PFC: plasma fresco congelado; PVE: pruebas viscoelásticas; SvO₂: saturación venosa de oxígeno.

Fuente. Autores.

tralidad, aporte iónico, osmolaridad) con el propósito de alcanzar tempranamente un mínimo vital de perfusión orgánica capaz de corregir progresivamente la deuda metabólica (8,41). La administración excesiva de soluciones cristalinas ácidas empeora la acidosis causada por hipoxia, deteriorando aún más la función de múltiples sistemas incluida la hemostasis. Lo anterior hace ne-

cesario que la terapia hídrica sea basada en metas dinámicas como el índice de choque, la variabilidad de la presión de pulso (o sus derivados) y la valoración por ultrasonido para reducir la probabilidad de sobrerreanimación. En sitios donde esto no sea posible, se recomienda plantear un límite de fluidos ≤ 3 L durante las 6 primeras horas de atención (Tabla 1) (5,6,8).

La evaluación secuencial de la repercusión metabólica del choque hemorrágico a través de la monitorización de los niveles séricos de calcio ionizado y glucosa como complemento a la vigilancia de otros marcadores de deuda tisular de oxígeno (déficit de base, ácido láctico, etc.) en la práctica usual, adiciona un gran valor a la estratificación del compromiso sistémico y permite corregir estos dos factores suficientemente relacionados con mortalidad. Se recomienda intervenir niveles de calcio ionizado $\leq 1,0$ mmol/L y de glucosa ≥ 180 mg/dL como parte de la resucitación hemostática integral en estos pacientes. En ambientes donde estas valoraciones no sean posibles, es recomendable realizar la suplementación empírica de calcio (20-25 mg/kg como cloruro y 40-50 mg/kg como gluconato) por cada 4-6 unidades de cualquier hemocomponente (31).

La protección térmica permanente y la evaluación de la temperatura central durante todas las fases de atención del sangrado mayor, impone la necesidad de establecer políticas institucionales sólidas en torno a los ambientes de manejo y a los mecanismos de calentamiento activo. Idealmente las zonas de reanimación y de quirófanos deben precalentarse para lograr temperaturas ambientales entre 22-24 °C. Los sistemas para termoprotección activa (aire forzado o colchonetas de gel o agua precalentadas por consola) y sistemas para calentamiento de fluidos pueden ser necesarios para lograr temperaturas ≥ 36 °C en la mayoría de pacientes.

La proporción de plasma en relación con los demás hemocomponentes ha sido un tema de amplio debate. La mayoría de estudios coinciden en que una relación plasma:GRE:plaquetas entre 1:1-2:1 se asocia con reducción de la mortalidad a corto plazo y control temprano del sangrado (42). Sin embargo, en los últimos años, el dogma sobre el uso del plasma como estrategia central en el manejo de la coagulopatía crítica ha virado hacia otras intervenciones como la utilización temprana de antifibrinolíticos, restitución temprana del fibrinógeno, concentrados de factores (43) y plasma celular en solvente/detergente. Estas estrategias se han asociado con menores tasas de falla terapéutica, disminución de

los índices de transfusión masiva y menor proporción de terapia sustitutiva renal postoperatoria. Aunque estos resultados son prometedores, se requieren mayores estudios que den claridad acerca del uso apropiado de estas intervenciones en pacientes con sangrado agudo.

La corrección de la hemostasia durante el sangrado crítico está influenciada por el tiempo en la obtención de resultados. Las pruebas visco-elásticas (tromboelastografía: TEG®, tromboelastometría rotacional: ROTEM®) aportan información más específica y rápida que las pruebas de laboratorio convencionales, con un ahorro de tiempo de 30-60 minutos. Las pruebas visco-elásticas también pueden ser útiles en la detección de anomalías de la coagulación de manera dinámica con identificación temprana de patrones de coagulopatía relacionados con disfunción en la generación de trombina, cinética del fibrinógeno y el componente plaquetario (44). En general, las pruebas visco-elásticas proporcionan una evaluación rápida de la hemostasia para la toma de decisiones clínicas y optimización del uso de hemocomponentes durante la reanimación hemostática (45).

Como conclusión, el modelo propuesto de pentada ubica la coagulopatía en una posición de desenlace explicativo de mortalidad dentro de una secuencia de eventos que inician con la hipoxia tisular resultante de las graves alteraciones microcirculatorias durante el sangrado crítico. La hipocalcemia y la hiperglucemia se adicionan a esta secuencia de eventos por su doble papel como marcadores y promotores tempranos del deterioro sistémico.

RECONOCIMIENTOS

FA, MQD y MGF: Participaron en la planificación, elaboración de la tabla y figuras, revisión y redacción final del manuscrito.

Declaraciones

Este manuscrito se elaboró en memoria del doctor José Nel Carreño (Neurocirugía-Cuidado Crítico. Fundación Santa Fe de Bogotá),

quien contribuyó en la conceptualización de la pentada mortal.

Conflicto de intereses

En nombre de todos, los autores de correspondencia declaran que no hay conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(7):1504-14. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00298.x>
2. McMichael M. New models of hemostasis. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2012;27(2):40-5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.07.005>
3. Hoffman M, Monroe D. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis Haemostasis*. 2001;85(06):958-65. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615947>
4. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;145(3638):1310-2. doi: <https://doi.org/10.1126/science.145.3638.1310>
5. Mikhail J. The trauma triad of death: Hypothermia, acidosis, and coagulopathy. *AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute and Critical Care*. 1999;10(1):85-94. doi: <https://doi.org/10.1097/00044067-199902000-00008>
6. Endo A, Shiraishi A, Otomo Y, Kushimoto S, Saitoh D, Hayakawa M et al. Development of novel criteria of the "lethal triad" as an indicator of decision making in current trauma care. *Critical Care Med*. 2016;44(9):e797-803. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001731>
7. Egea-Guerrero JJ, Freire-Aragón MD, Serrano-Lázaro A, Quintana-Díaz M. Objetivos y nuevas estrategias de resucitación en el paciente traumatizado grave. *Medicina Intensiva*. 2014;38(8):502-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.06.003>
8. Cannon JW. Hemorrhagic shock. *New Eng J Med*. 2018;378(4):370-9. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1705649>
9. Maani C, DeSocio PA, Holcomb JB. Coagulopathy in trauma patients: what are the

- main influence factors? *Current Opin Anaesthesiol.* 2009;22(2):255-60. doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32832922be>
10. Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy. *Ann Surg.* 2007;246(5):831-5. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180c-c2e94>
 11. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2001;51(3):540-4. doi: <https://doi.org/10.1097/00005373-200109000-00021>
 12. Kassum DA, Thomas EJ, Wong CJ. Early determinants of outcome in blunt injury. *Canadian J Surg.* 1984;27(1):64-9.
 13. Weissman C. The metabolic response to stress. *Anesthesiology.* 1990;73(2):308-27. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-199008000-00020>
 14. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. *Science.* 1998;281(5381):1322-6. doi: <https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1322>
 15. Du XL, Sui GZ, Stockklauser-Färber K, Weiß J, Zink S, Schwippert B, et al. Induction of apoptosis by high proinsulin and glucose in cultured human umbilical vein endothelial cells is mediated by reactive oxygen species. *Diabetologia.* 1998;41(3):249-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050900>
 16. Sung J, Bochicchio G, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2005;59(1):80-3. doi: <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000171452.96585.84>
 17. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma.* 2003;55(1):33-8. doi: <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000074434.39928.72>
 18. Alexiou GA, Lianos G, Fotakopoulos G, Michos E, Pachatouridis D, Voulgaris S. Admission glucose and coagulopathy occurrence in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2014;28(4):438-41. doi: <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.888769>
 19. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *American J Clin Nutr.* 2004;80(1):51-7. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.1.51>
 20. Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: A literature review. Vol. 12. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 2008. p. 19-31.
 21. Bardes JM, Inaba K, Schellenberg M, Grabo D, Strumwasser A, Matsushima K, et al. The contemporary timing of trauma deaths. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(6):893-9. doi: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001882>
 22. Moore HB, Moore EE, González E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(6):811-7. doi: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000341>
 23. Moore HB, Moore EE, Liras IN, Gonzalez E, Harvin JA, Holcomb JB, et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: A multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J American College Surg.* 2016;222(4):347-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.006>
 24. Ollidashi F, Kerçi M, Zhurda T, Ruçi K, Banushi A, Traverso MS, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2011;377(9771):1096-1101.e2. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60278-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60278-X)
 25. Morrison JJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg.* 2012;147(2):113. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.287>
 26. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2450-5. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000084871.76568.E6>
 27. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1946-52. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000171840.01892.36>
 28. Barry C. Plasma calcium concentration changes in hemorrhagic shock. *Am J Physiology.* 1971;220(4):874-9. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1971.220.4.874>
 29. Young CC, Seong YH. The value of initial ionized calcium as a predictor of mortality and triage tool in adult trauma patients. *J Korean Med Sci.* 2008;23(4):700-5. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.4.700>
 30. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: An analysis of a large clinical database MIMIC II. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e95204. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095204>
 31. Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, Berry SD, Fischer PE, Zarza BL, et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: A prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2011;70(2):391-7. doi: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31820b5d98>
 32. Vasudeva M, Mathew JK, Groombridge C, Tee JW, Johnny CS, Maini A, et al. Hypocalcemia in trauma patients: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;90(2):396-402. doi: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003027>
 33. Ganter MT, Pittet J. New insights into acute coagulopathy in trauma patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24(1):15-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2009.09.010>
 34. Shafi S, Elliott AC, Gentilello L. Is hypothermia simply a marker of shock and injury severity or an independent risk factor for mortality in trauma patients? Analysis of a large national trauma registry. *J Trauma.* 2005;59(5):1081-5. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000188647.03665.fd>
 35. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AB, Tisherman SA. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Critical Care Med.* 2005;33(6):1296-301. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000165965.31895.80>
 36. Lapostolle F, Sebbah J, Couvreur J, Koch F, Savary D, Tazarourte K, et al. Risk factors for onset of hypothermia in trauma victims: The HypoTraum study. *Crit Care.* 2012;16(4):R142. doi: <https://doi.org/10.1186/cc11449>
 37. Jurkovich GJ, et al. Hypothermia in trauma victims. *J Trauma.* 1987;27(9):1019-24. doi: <https://doi.org/10.1097/00005373-198709000-00011>
 38. Brohi K, Eaglestone S. Traumatic coagulopathy and massive transfusion: improving outcomes and saving blood. *Programme Grants*

- for Applied Research. 2017;5(19):1-74. doi: <https://doi.org/10.3310/pgfar05190>
39. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesthesia*. 2016;117:iii31-43. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aew328>
 40. Elmer J, Wilcox SR, Raja AS. Massive transfusion in traumatic shock. *J Emerg Med*. 2013;44(4):829-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.025>
 41. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care*. 2015;19(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0817-9>
 42. 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;313(5):471-82. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12>
 43. Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy JH, Samama CM. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thrombosis Haemostasis*. 2018;16(1):170-4. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13893>
 44. González E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy. *Ann Surg*. 2016;263(6):1051-9. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001608>
 45. da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care*. 2014;18(5):518. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0518-9>