

Manejo de las hemorragias en el enfermo oncológico avanzado

Management of bleeding in the advanced oncologic patient

Laura Juliana Gómez Márquez^{1,*}, Laura Jimena Prada Martínez¹, Valeria Quintero Carreño², Carlos Hernán Rodríguez Martínez³

¹ Médico Residente de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad de La Sabana. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

² Especialista en Medicina Familiar. Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad Militar Nueva Granada. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

³ Coordinador Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar para este documento.

Financiación: No se utilizaron fuentes de financiación en la preparación de este documento.

Fecha de recepción: 20 de septiembre de 2021 / Fecha de aceptación: 17 de octubre de 2021

ABSTRACT

Hemorrhage in the advanced or terminal cancer patient represents a distressing and complex situation in the palliative care setting, potentially leading to death of the patient due to massive loss of circulating volume. Although it is a relatively rare event, it is an urgent and distressing clinical problem for the patient, family and health care providers(1). Its incidence in patients with advanced cancer varies from 6% to 14% in solid tumors, being higher in head and neck cancers and up to 30% in hematological neoplasms[2],[3]. Among the risk factors are those related to the tumor, treatments, systemic factors, among others, and it may present as an acute catastrophic event, severe episodic bleeding or continuous low volume exudation[4],[5]. Available recommendations for the management of terminal hemorrhage are based on: identification of high-risk patients, early establishment of general supportive measures, local and systemic measures and the use of emergency or crisis medications[6]. Treatment should be individualized, including interventions on the underlying causes and on the risk-benefit ratio of interventions for mitigation or control of bleeding, within the context of survival expectations. In the palliative patient at the end of life, decision making should be based on providing adequate symptomatic control, comfort measures and improving quality of life[3].

Key words: Hemorrhage, oncologic, palliative care, terminal, quality of life.

RESUMEN

La hemorragia en el paciente oncológico avanzado o también denominada terminal representa una situación angustiante y compleja en el ámbito de los cuidados paliativos, que potencialmente puede generar la muerte del paciente debido a la pérdida masiva de volumen circulante. Aunque es un evento relativamente raro, es un problema clínico urgente y angustiante para el paciente, su familia y proveedores de salud[1]. Su incidencia en pacientes con cáncer avanzado varía del 6% al 14%, en tumores sólidos, siendo más alta en cánceres de cabeza y cuello y hasta el 30% en neoplasias hematológicas[2],[3]. Dentro de los factores de riesgo se encuentran aquellos relacionados con el tumor, los tratamientos, factores sistémicos entre otros, y puede presentarse como un evento catastrófico agudo, hemorragias episódicas graves o exudación continua de bajo volumen[4],[5]. Las recomendaciones disponibles para el manejo de la hemorragia terminal se basan en: la identificación de pacientes con alto riesgo, la instauración temprana de medidas generales de soporte, medidas locales y sistémicas y el uso de medicamentos de emergencia o crisis[6]. El tratamiento debe ser individualizado, incluyendo las intervenciones en las causas subyacentes y en la relación riesgo-beneficio de las intervenciones para la mitigación o control de la hemorragia, dentro del contexto de las expectativas de la supervivencia. En el paciente paliativo al final de la vida la toma de decisiones debe tener como pilar: brindar un adecuado control sintomático, medidas de confort y mejorar la calidad de vida[3].

Palabras clave: Hemorragia, oncológico, cuidado paliativo, terminal, calidad de vida.

lauragoma@unisabana.edu.co

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-1988>

Introducción

La hemorragia en el paciente oncológico avanzado o también denominada terminal es un problema clínico grave, urgente y relativamente común en los cuidados paliativos, ocurre en aproximadamente el 6%-14% de los pacientes con cáncer avanzado, y hasta en el 30% de los pacientes con neoplasias hematológicas[2],[3]. Puede presentarse en muchos sitios anatómicos y variar en agudeza y severidad. Cuando es visible, puede ser particularmente angustiante para los pacientes y sus cuidadores. En algunos pacientes, puede ser la causa inmediata de muerte[3],[8]. El sangrado mayor puede ser causado directamente por el tumor, por invasión tumoral local, trastornos de los vasos sanguíneos, anomalías plaquetarias cualitativas o cuantitativas o trastornos de la coagulación[3]. Se puede exacerbar con inmunoterapias como bevacizumab, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticoagulantes que se usan habitualmente en pacientes con cáncer[2]. Dentro del abordaje de la hemorragia, además de las medidas conservadoras, en algunos casos pueden ser necesarios métodos invasivos como la endoscopia, cirugía o procedimientos de radiología intervencionista[8].

Las medidas no farmacológicas como la educación, la preparación ante la muerte y un continuo apoyo emocional a el paciente y a su familia, son esenciales en las etapas finales de la vida, cuando dejan de ser factibles las terapias específicas[2],[9]. La literatura sobre los tratamientos paliativos para la hemostasia en el contexto del cáncer avanzado es limitada, la mayor parte de esta es descriptiva y retrospectiva, por lo que, existe una dificultad inherente en la estandarización de la definición, evaluación y abordaje terapéutico de esta entidad[2],[9]].

Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed (2000-2021) utilizando diferentes combinaciones de términos MESH, incluyendo "hemorragia", "hemorragia terminal", "cuidados paliativos", "oncológico", "cáncer avanzado". Última búsqueda realizada en marzo de 2021.

Definición e incidencia

Se define como hemorragia terminal aquella "hemorragia arterial mayor que inevitablemente causará la muerte en minutos, con pérdida de más de 1,5 litros de sangre en 30 segundos" en una persona con una enfermedad terminal. Entendiendo enfermedad terminal como aquella que es avanzada, progresiva, activa, incurable, y con expectativa de vida limitada generalmente menor a seis meses (Tabla 1)[6],[10].

Manejo de las hemorragias en el enfermo oncológico avanzado

Algunos autores consideran dificultades en la definición, teniendo en cuenta que el objetivo del tratamiento es tratar la angustia del paciente y no un volumen determinado de sangrado. Harris et al. 2009, definen la hemorragia terminal como una "hemorragia mayor, de una arteria, que probablemente resulte en la muerte en un período de tiempo que puede ser tan corto como minutos, debido a la rápida pérdida interna o externa de volumen de sangre circulante"[6]. El término "sangrado centinela" se usa para referirse al sangrado prodrómico o "pequeño" que ocurre 24 a 48 h antes de la ruptura de una arteria, que se resuelve espontáneamente o con medidas de hemostasia locales[6].

Se ha evidenciado que el riesgo de sangrado en pacientes con enfermedades oncológicas terminales que se hospitalizan en unidades de cuidados paliativos es alto y que los factores más comúnmente relacionados son la presencia de sangrado reciente, profilaxis antitrombótica y terapia antiplaquetaria[11].

La incidencia de hemorragia terminal en pacientes con cáncer avanzado varía de 6% al 14% según el tipo de cáncer, siendo más alta en los cánceres de cabeza y cuello; en este grupo de pacientes se ha reportado una incidencia de ruptura de la arteria carótida de 3% a 4%[4],[10].

Alrededor del 10% de los pacientes con cáncer renal presentan hematuria en el momento del diagnóstico[8]. En los pacientes con cáncer hepatocelular se puede presentar hemorragia en el 5% a 15% de los casos[8]. La frecuencia de hemoptisis durante la trayectoria del cáncer pulmonar se estima

Tabla 1 Criterios diagnósticos hemorragia terminal

1. Diagnóstico de enfermedad terminal	a. Enfermedad activa avanzada, incurable, progresiva y con pronóstico de
2. Presencia de hemorragia	a. Sangrado de 400 ml en tres horas (hemoptisis) o b. 600 ml en 24 h (hemoptisis) o c. 500-1.000 ml de sangre en 24 h o cualquier hemoptisis o d. Pérdida hemática del 25%-30% del volumen sanguíneo circulante o e. En hemorragia intracerebral sangrado progresivo de 30 ml o más por evidencia tomográfica (últimas 24 h) o f. Disminución de la cifra de hemoglobina ≥ 2 g/dL (en las últimas 24 h) o g. Datos de inestabilidad hemodinámica por hipovolemia
3. Presencia de síntomas asociados a anemia terminal	a. Fatiga b. Disnea c. Arritmias d. Diaforesis profusa e. Piel marmórea f. Livideces cutáneas

en 20%, de estos el 3% puede experimentar hemoptisis catastrófica[5],[12].

Si bien la mayoría de los casos de hemorragias gastrointestinales superiores en pacientes con cáncer se deben a gastritis y enfermedad ulcerosa, hasta el 27% son causados por la invasión tumoral[8]. Mercadante et al. 2000, reportan una incidencia de sangrado gastrointestinal de 2,5% en un estudio de pacientes con cáncer avanzado atendido por un equipo paliativo en el hogar[13]. Stalfelt et al. 2003[14], reportan una incidencia de hemorragia del 44% en la última semana de vida en pacientes con leucemia mieloide aguda y la hemorragia cerebral se consolidó como la causa principal de muerte en el 9,4%[5],[8].

Causas y factores de riesgo

La hemorragia terminal produce una reducción rápida en el volumen sanguíneo circulante, y puede ser el resultado del daño y la invasión tumoral a nivel de los vasos locales o de procesos sistémicos como la coagulopatía intravascular diseminada (CID) o anomalías en el funcionamiento y bajo conteo de plaquetas[3],[4]. El sangrado también puede ocurrir después de una lesión local en el vaso como resultado de los tratamientos oncológicos como la cirugía y radioterapia[4].

Los factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia terminal se pueden clasificar en tres clases: (i) relacionados con el tumor; (ii) relacionados con el tratamiento; y (iii) factores sistémicos (Tabla 2)[4]. Los sangrados asociados a masas tumorales son los más frecuentes relacionados por su gran vascularización o por infiltración directa de un vaso arterial. Los factores relacionados con el tratamiento que predisponen a un mayor riesgo de sangrado incluyen procedimientos quirúrgicos (ej: disección radical del cuello) y radioterapia, que sigue siendo el factor de riesgo más comúnmente implicado para el sangrado en los tumores de cabeza y cuello, así como las alteraciones o complicaciones en la cicatrización de heridas. Los factores sistémicos asociados con un aumento del riesgo de hemorragia incluyen trombocitopenia, CID, coagulopatía, edad > 50 años, pérdida de peso corporal de 10% a 15% y comorbilidades comunes como diabetes mellitus[4].

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del sangrado en el entorno de cuidados paliativos es variable. Puede ser visible, como en la hemoptisis, hematemesis, hematoquecia, melenas, hematuria, epistaxis, sangrado vaginal o lesiones cutáneas ulceradas; o invisible, como en la hemorragia o la ruptura de una masa hepática[3],[8]. También puede presentarse como equimosis, petequias o hematomas. La hemorragia puede ocurrir como un evento catastrófico agudo, hemorragias episódicas graves o exudación continua de bajo volumen[4],[5].

Algunos pacientes se presentan con un pequeño sangrado prodrómico que ocurre varias horas o días antes de la ruptura de una arteria más grande conocido como hemorragias "centinela" o "heraldo"[4],[8].

La hemorragia catastrófica fue definida por Harris y Noble (2009), como una hemorragia importante de una arteria, que puede provocar la muerte en un período de tiempo que puede ser tan corto como minutos debido a la rápida pérdida interna o externa del volumen sanguíneo circulante[6],[8]. La hemorragia terminal catastrófica requiere una atención especial debido a su presentación clínica crítica y al contexto emocional para el paciente, su familia y/o cuidadores[6],[8].

Manejo de la hemorragia terminal

Las recomendaciones disponibles, los modelos de atención y evidencia actual para el tratamiento de la hemorragia terminal en el entorno de los cuidados paliativos es limitada, la mayor parte de la literatura disponible se basa en el consenso y la opinión de expertos, reportes de caso y estudios cualitativos retrospectivos[7],[8]. La literatura considera el abordaje de la hemorragia terminal dividiéndolo en 5 intervenciones: 1) identificación de pacientes con riesgo de hemorragia terminal; 2) medidas generales de soporte; 3) medidas locales; 4) medidas sistémicas; y 5) uso de medicamento de "emergencia" o "crisis"[6].

El tratamiento debe ser individualizado y depende de varios factores, incluidas las causas subyacentes, la probabilidad de

Tabla 2. Factores de riesgo para hemorragia terminal*

Factores relacionados con el tumor	Factores relacionados con el tratamiento	Factores sistémicos u otros
Tipo de tumor: tumores de cabeza y cuello, neoplasias hematológicas, tumores ulcerados, tumores gastrointestinales con sangrado previo, tumores pulmonares centrales	Intervenciones quirúrgicas: ej. disección radical de cuello, hematoma posoperatorio.	Complicaciones hematológicas: trombocitopenia < 20.000, insuficiencia de médula ósea, CID, coagulopatía
Tamaño tumoral	Radioterapia de altas dosis	Comorbilidades: diabetes, pérdida del 10%-15% del peso corporal total, enfermedad hepática severa
Localización del tumor: cercanos a grandes vasos	Complicaciones de la cicatrización de heridas: mala cicatrización, infecciones	Edad > 50 años
Tumores metastásicos/secundarios: ej. metastásis hepáticas	Fistulas: ej. faringocutáneas	
Tumores ulcerados con invasión arterial	Medicamentos: anticoagulantes, warfarina, heparinas de bajo peso molecular	

*adaptado de referencia[4],[8].

revertirlas o controlarlas y la relación riesgo-beneficio de las intervenciones, dentro del contexto de la enfermedad oncológica y su pronóstico, su supervivencia estimada y los objetivos de atención[3]. Así mismo diferentes expertos proponen un abordaje de tres tiempos, en los que se mencionan, preparación para el evento, manejo del evento e intervenciones posteriores al evento[1]. Si el paciente tiene un adecuado índice funcional y un buen pronóstico de la enfermedad, el tratamiento de un episodio de sangrado agudo consiste en medidas de reanimación generales, como el reemplazo de volumen y líquido, e intervenciones específicas para detener el sangrado[3]. En contraposición, si se trata de un paciente con enfermedad avanzada en etapa de fin de vida, con objetivos de atención netamente paliativos, entonces el tratamiento puede incluir medidas para detener el sangrado sin intervenciones de reanimación avanzada o invasivas[3].

Identificar pacientes de alto riesgo

Los pacientes con alto riesgo de sangrado deben identificarse con el fin de tomar medidas preventivas antes de que ocurra una crisis[3] (Tabla 2).

El sangrado episódico de bajo volumen (ej: hemoptisis, epistaxis, hematoquecia) puede predecir hemorragias catastróficas más grandes. Se debe indagar sobre el uso simultáneo de medicamentos que puedan predisponer a sangrado, por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroideos que pueden exacerbar o precipitar el sangrado a través de sus acciones en el tracto gastrointestinal y la antiagregación plaquetaria[13]. Los riesgos de la anticoagulación profiláctica pueden superar los beneficios en pacientes con enfermedad muy avanzada, incluso cuando se trata con dosis terapéuticas apropiadas de anticoagulantes[3].

Dentro de la preparación para el evento y la identificación de factores de riesgo, se debe comunicar la información al paciente, cuidadores y proveedores de salud, con el fin de formular un plan de acción que incluya un *kit* de crisis (Tabla 3) en caso de ser necesario y que contenga sedantes, analgésicos, toallas oscuras, instrumentos de succión, ropa cálida y bolsas para disponer del material de uso durante la crisis[15],[16].

Medidas generales de soporte

Hasta cierto punto la hemorragia terminal se puede anticipar principalmente en pacientes con tumores de mediastino, de cabeza y cuello, tumores pélvicos con presencia de fístula o una superficie tumoral fungosa o una enfermedad hematológica subyacente. Esta anticipación requiere de una explicación y comunicación adecuada con el paciente y sus familiares, permitiendo así establecer una adecuada relación[24]. Se sugiere por ende:

- Establecer un diálogo con el paciente y su familia del problema clínico para disminuir la ansiedad asociada con esta situación estresante ya que es importante para el definir el manejo efectivo de la hemorragia terminal ya sea en una institución de salud o en el hogar del paciente. Aceptar los límites de la situación es un objetivo clave para brindar tranquilidad y apoyo al paciente y sus familiares, en el escenario de una hemorragia catastrófica(4).
- Utilizar toallas oscuras para reducir la angustia de la visibilidad del sangrado: aunque el impacto asociado con la hemorragia terminal es multifactorial, el hecho de ver la

sangre es una causa notable de trauma para quienes presenciaron este evento, así como para el propio paciente[4]. El uso de toallas oscuras enmascara grandes volúmenes de sangre y permite disminuir la angustia tanto al paciente como a sus familiares y cuidadores[6].

- Brindar apoyo psicológico a los pacientes y sus seres queridos.
- Usar succión si es posible.
- Colocar al paciente en posición lateral.
- Administrar oxígeno, si es necesario.

Medidas locales

- **Apósitos, empaques y agentes tópicos:** para un sangrado mínimo, los apósitos compresivos generalmente son suficientes, usando gasas y vendajes[3]. A los pacientes con lesiones cutáneas sangrantes se les pueden aplicar vendajes no adherentes, y aquellos con sangrado en la piel accesible o en los sitios de la mucosa se pueden tratar con agentes tópicos, incluyendo gelatina o colágeno absorbibles[3]. El empaque con apósitos empapados en solución salina, hisopos quirúrgicos o apósitos hemostáticos especiales son útiles para el sangrado de órganos huecos accesibles como la nariz, el recto y la vagina. Se pueden agregar a los apósitos agentes hemostáticos o vasoconstrictores, como nitrato de plata, cocaína y/o epinefrina[8]. Para el sangrado vaginal se pueden utilizar paquetes empapados con formaldehído o acetona[8] (Tabla 4).

- **Radioterapia:** Se ha demostrado que la radioterapia disminuye la hemoptisis causada por el cáncer de pulmón hasta en el 80% de los pacientes, también se ha demostrado su efectividad en el control del sangrado gastrointestinal, vaginal y hematuria[2],[3]. La dosis óptima y el fraccionamiento siguen siendo controvertidos, el hipofraccionamiento parece ser tan efectivo como las fracciones múltiples, sin embargo, un ensayo controlado aleatorizado sugiere que los efectos secundarios son menos probables con cursos de tratamiento más cortos[17]. Dentro de los esquemas de tratamiento se encuentran tratamientos únicos de 8-10 Grey (Gy), cursos intermedios de 4-8 Gy administrados en 3-5 fracciones, o cursos más largos de 30-45 Gy en fraccionamiento de 10-15[2]. La efectividad del tratamiento se puede evidenciar dentro de las 24-48 h posteriores a la administración de la primera dosis[2].

Tabla 3. Kit de crisis*

Contenido
Sedantes
- Midazolam ampollas
- Alternativas: diazepam, dexmedetomidina
Analgésicos
- Morfina ampollas
- Alternativas: hidromorfona, oxicodona
Toallas oscuras (incluyendo toalla facial), recipientes oscuros y guantes
Equipo de succión
Sábanas cálidas
Bolsas rojas

*adaptado de referencia[15],[16].

Tabla 4. Manejo de la hemorragia terminal en pacientes con cáncer avanzado*

Medidas locales	Medidas sistémicas
Apósitos compresivos Agentes hemostáticos tópicos: - Agentes absorbibles: esponja de gelatina, celulosa oxidada y celulosa regenerada, colágeno microfibrilar - Selladores de fibrina - Alginatos - Agentes astringentes, esclerosantes y vasoconstrictores: nitrato de plata, soluciones de alumbre, sucralfato, formalina, acetona, epinefrina, cocaína, cloruro de zinc, oximetazolina - Otros: ácido tranexámico, esteroides	Agentes antifibrinolíticos Productos de sangre/plasma <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas • Plasma fresco congelado • Crioprecipitado
Radioterapia Cirugía: ligadura de vasos, resección Endoscopia: ligadura, agente esclerosante, cauterización, taponamiento con balón, aplicación de trombina / fibrinógeno Radiología intervencionista: embolización y taponamiento con balón	Análogos de somatostatina (octreotide) Análogos de vasopresina (desmopresina) Vitamina K Factores de coagulación recombinantes (VIIa, VIII, IX) Oxigenoterapia hiperbárica Otras modalidades: pentosanpolisulfato, melatonina, talidomida

* Adaptado de referencias[3],[8].

El sangrado tumoral gástrico agudo generalmente representa una etapa tardía de la enfermedad cuando la neoplasia supera su suministro de sangre y causa ulceración de la mucosa, por lo cual el enfoque del tratamiento con radioterapia depende de varios factores como el tratamiento previo presentado por el paciente, su estabilidad hemodinámica y su funcionalidad entre otros. Las dosis paliativas que van desde 8 Gy por fracción individual hasta 40 Gy en 16 fracciones, pueden controlar el sangrado en aproximadamente el 80% de todos los pacientes[18].

A nivel del esófago, la minoría de las neoplasias son de la porción cervical, por lo cual la mayoría están localmente avanzados al momento del diagnóstico y son de alto riesgo de hemorragia. El tratamiento de elección en estos tumores es la radioterapia combinada con quimioterapia concurrente en lugar de cirugía. También es importante tener en cuenta que el sangrado puede ocurrir como secuelas del tratamiento de radioterapia debido a la ulceración inducida por la radiación o las telangiectasias secundarias. La trombocitopenia es común en pacientes que reciben quimioterapia junto con radioterapia, lo que también favorece el sangrado[18].

- **Endoscopia:** Los procedimientos endoscópicos, como la broncoscopia, la esofagogastroduodenoscopia, la cistoscopia y la colonoscopia, se pueden usar para identificar y tratar tumores sangrantes en los órganos visualizados. Las opciones de tratamiento se han descrito mediante cauterización, coagulación con plasma de argón, despliegue de clips, inyecciones de epinefrina u otros agentes esclerosantes, o terapia con láser[2],[5]. Las tasas de éxito y sangrado varían, pero los tratamientos endoscópicos tienen más probabilidades de tener éxito en el contexto de tumores menos avanzados y aquellos sin sangrado difuso[5]. Los tratamientos basados en endoscopia se han utilizado durante mucho tiempo para controlar el sangrado de las várices gastrointestinales superiores, implica la inyección de agentes esclerosantes en las várices o la ligadura de los vasos, este tratamiento se usa principalmente después de que las

terapias sistémicas como la vasopresina o los análogos de somatostatina han fallado[3],[13]. El etanol, la epinefrina, las soluciones de gelatina y el tetradecil sulfato de sodio se pueden inyectar en el sitio del sangrado. Alternativamente, los vasos pueden ser cauterizados por calor, por coagulación polar o láser[3].

- **Radiología intervencionista:** La embolización arterial transcutánea (EAT) puede ser útil en pacientes bien seleccionados[3]. Se puede usar con una variedad de dispositivos mecánicos o agentes esclerosantes. Los dispositivos mecánicos (bobinas, partículas de plástico, espuma de gel) son agentes de coagulación que permiten bloquear el flujo sanguíneo en el área donde se localiza y de este modo cerrar el vaso dañado[2],[12]. Los agentes esclerosantes pueden ser biodegradables o permanentes según la indicación; los agentes permanentes como el alcohol polivinílico o las microesferas se usan generalmente para el sangrado maligno[2],[8]. El vaso sanguíneo que irriga el sitio afectado se identifica primero por arteriografía[3]. El procedimiento se puede realizar a través de un abordaje femoral o axilar bajo anestesia local, generalmente es bien tolerado[3],[8]. La embolización está restringida a áreas donde los vasos sanguíneos son accesibles por el catéter y donde la embolización no produce isquemia de órganos clave[2],[3].
- **Cirugía:** Está indicada en un pequeño grupo de pacientes bien seleccionados, en quienes han fallado las medidas conservadoras, teniendo en cuenta la cantidad de sangrado y el pronóstico del paciente[3],[8]. Generalmente, consiste en la ligadura de vasos más grandes, la extracción de un tumor u órgano sangrante. Es importante tener en cuenta el riesgo de la anestesia. Los procedimientos laparoscópicos pueden causar una morbilidad menos aguda que los procedimientos abiertos, pero pueden tener un costo más alto[2],[8].

Medidas sistémicas

En pacientes con sangrado activo e inestabilidad hemodinámica

Tabla 5. Medicamentos de uso común en el tratamiento e hemorragias masivas

Medicamento	Indicación	Vía de administración	Especificaciones
Nitrato de plata 75% y 25%	Lesión de nasofaringe	Tópica	Aplicar con hisopos
Ac tranexámico	Lesión de nasofaringe	Tópica	500 mg/5 ml: en gasa gasa y aplicar durante 10 min
	Lesión en orofaringe	Tópica (enjuagues)	500 mg/5 ml: 10ml realizar enjuague 4 veces al día. Puede pasar el contenido
	Lesiones inaccesibles	Oral	1-1,5 g cada 8 h
		Intravenosa	10-15 mg/kg cada 8 h
	Lesiones pulmonares	Nebulizada	500 mg/5 ml 2 o 3 veces al día
		Oral	1-1,5 g 2 o 3 veces al día
	Lesiones de vías digestivas altas	Intravenosa	10-15 mg/kg cada 8 h
		Oral	1-1,5 g cada 8 h
	Lesiones rectales	Enema	500 mg en 10 ml de agua
		Oral	1 g cada 8 h
	Lesiones prostáticas	Oral	1-1,5 g cada 8 h
	Lesiones vaginales	Tópico	Mechas con 500 mg/5 ml por 10 min
		Oral	1-1,5g cada 8 h
Úlceras malignas	Tópica	500 mg/5 ml en gasa	
	Oral	1 g/12 h durante una semana después que se controló el sangrado	
Adrenalina	Lesiones de orofaringe	Nebulización	2,5 a 5ml al 1% en 5 ml de SSN 0,9% cuatro veces al día
Octreótide	Úlceras 1:1.000	Tópica	En una gasa durante 5 a 10 min
	Vías digestivas altas	Subcutánea	100 -200 mcg cada 8 h
Sucralfate	Lesiones de orofaringe	Intravenosa	10 mcg/bolo y continuar en inf a 10 mcg/h
		Enjuague	Suspensión de 2 g en 10 ml 2 veces al día
	Úlceras	Tópico	1 g en 5 ml de agua aplicar con gasa
Vasopresina	Rectal	Tópico	Varias tabletas de 1 g con gel rectal y aplicar 2 veces al día
	Lesiones pulmonares	Nebulizado	5 UI en 2 ml de SSN 0,9%
Sales de aluminio	Vías digestivas altas	Intravenosa	0,04 UI/min
	Lesiones en vejiga	Intravesical	Irrigación vesical al 1% (50 g de alumbre en 5 lit de agua estéril) a 250 cc/h
Vitamina K	Alteraciones de la coagulación	Intravenosa	12-20 mg cada tercer día de forma lenta al menos en 30 sg
		Intramuscular	10 mg si no hay mejoría repetir dosis hasta de 20 mg a las 8 a 12 h posterior a la primera dosis
		Oral	2,5 a 10 mg cada 24 h
Medicamentos usados en crisis por hemorragia terminal			
Medicamento	Indicación	Vía de administración	Especificaciones
Opioides	Uso en crisis para hemorragias de cualquier origen	Intravenosa	Según el opioide de elección, titular las dosis en caso de presencia de dolor o disnea
Midazolam	Uso en crisis para hemorragias de cualquier origen	Intravenosa o subcutánea	2,5 a 10 mg si es necesario repetir cada 10 a 15 minutos

* Adaptada de referencia[12].

mica puede tener indicación de transfusión de hemoderivados (glóbulos rojos, plaquetas y plasma) (Tabla 5)[2].

La vitamina K puede usarse para corregir alteraciones de la coagulación en pacientes usuarios de warfarina o aquellos con deficiencias de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX, X)[2],[8]. La vitamina K puede administrarse por vía oral, subcutánea intramuscular e intravenosa[2],[3]. Para uso endovenoso se recomienda una dosis de 10-20mg cada tercer día, con una administración lenta, al menos durante 30 segundos. Para uso intramuscular la dosis recomendada es de 10 mg, si no se observa un efecto suficiente se puede administrar una segunda dosis de hasta 20 mg de 8 a 12 h después. Por vía oral se recomienda una dosis de 2,5-10 mg/24h[10].

El ácido tranexámico (AT) es un agente antifibrinolítico sintético que bloquea los sitios de unión del plasminógeno, inhibiendo la conversión del plasminógeno en plasmina por el activador del plasminógeno tisular, lo cual produce una disminución de la lisis de los coágulos de fibrina[3]. El AT no se ha estudiado ampliamente en el cáncer avanzado, pero se ha encontrado una reducción de la mortalidad por hemorragia en aproximadamente un tercio de los pacientes[2],[19]. También se ha observado una reducción de aproximadamente un tercio en la pérdida sanguínea y en los requisitos de transfusión en los estudios clínicos que evalúan su uso en cirugía electiva[19]. Se han reportado efectos secundarios mínimos asociados con su administración, y ningún estudio ha demostrado un riesgo trombótico aumentado. Hay un mayor riesgo de complicaciones neurológicas con dosis crecientes de ácido tranexámico. La dosis recomendada es de 10 mg/kg/dosis administrada por vía intravenosa cada 6 a 8 h, sin beneficio para dosis superiores a 1 g [2],[20].

La administración oral de AT para hemorragia vesical debe considerarse como último recurso dado que aumenta el riesgo de retención de coágulos debido a la inhibición de fibrinólisis de los depósitos de fibrina previamente formados y la eliminación del coágulo requeriría anestesia general[11],[12],[21]. En epistaxis anterior se ha evidenciado que el uso de gasa tópica en la fosa nasal empapada con AT durante aproximadamente 10 minutos; así mismo las lesiones hemorrágicas accesibles por orofaringe son susceptibles de manejo con enjuagues bucales de AT[12]. El uso de AT inhalado para sangrado pulmonar parece ser una medida prometedoras y efectiva a dosis de 500 a 1.000 mg inhalado cada 8 h[5],[22],[23].

La vasopresina es una hormona producida en el hipotálamo que se almacena y libera a través de la neurohipófisis, causa constricción arteriolar esplácnica y reducción de la presión portal cuando se inyecta por vía intravenosa o intraarterial. Se ha utilizado ampliamente en el tratamiento del sangrado varicoso relacionado con la gastropatía portal y sangrado gastrointestinal activo relacionado con neoplasia maligna superior[3]. Las dosis varían de 0,1-0,4 mg por infusión continua. Los efectos vasoconstrictores en la circulación miocárdica, mesentérica y cerebral son los efectos secundarios potenciales más notables[3].

El octreotide, un análogo de la somatostatina, reduce el flujo esplácnico y la presión a través de la dilatación venosa, lo que reduce la presión portal y el flujo venoso portal, la evidencia principal de beneficio es cuando el sangrado se debe a úlceras acidopépticas[18], se ha utilizado para controlar las

hemorragias gastrointestinales superiores[3], sin embargo, hay bibliografía que recomienda que este tipo de medicamentos se reserven para ocasiones en las que terapias convencionales han demostrado ser ineficientes dado su alto costo y baja disponibilidad[18].

Se sugiere una dosis inicial de 50-100 µg dos veces al día, puede ajustarse a necesidad, hasta 600 µg por día. A dosis bajas, se informan muy pocos efectos secundarios, pero a dosis superiores a 100 µg/h, pueden producirse náuseas, molestias abdominales y diarrea[3].

Medicamentos de crisis en hemorragia terminal

En la práctica clínica actual se recomienda el uso de sedantes o medicamentos ansiolíticos como el pilar principal del tratamiento paliativo de la hemorragia terminal[6],[7]. El objetivo de la sedación es aliviar la angustia y proporcionar comodidad al paciente y a su familia y/o cuidadores[6].

- **Sedantes:** El midazolam es el fármaco recomendado con mayor frecuencia, con el objetivo inducir una sedación rápida y disminuir la angustia del paciente[2],[6]. Sus ventajas en relación a otras benzodiazepinas son su inicio rápido, seguridad, vida media corta y proporciona amnesia retrógrada[6]. Las dosis del midazolam varían mucho según los autores, se recomiendan dosis de 2,5 mg a 10 mg por vía intravenosa o subcutánea, si es necesario, se puede repetir cada 10 a 15 minutos[3],[8].
- **Opioides:** El uso de opioides solo se recomienda cuando el paciente presenta dolor o disnea asociadas[4]. El uso de opioides en grandes dosis en pacientes sin dolor o disnea plantea dilemas éticos, dado que no agrega beneficios y si efectos secundarios potencialmente perjudiciales para el paciente, como acelerar un desenlace fatal[4].

Conclusiones

En los pacientes con enfermedad oncológica avanzada, en cuidados paliativos, las intervenciones terapéuticas y los objetivos de cuidado van cambiando gradualmente a medida que progresa la enfermedad y el paciente se acerca al final de la vida. El cuidado se centra en el manejo sintomático y en brindar calidad de vida, teniendo en consideración las expectativas y deseos del paciente. Ante la presencia de una enfermedad en situación de terminalidad la extensión de la intervención va a estar relacionada con la preferencia individual y en la anticipación y comunicación de crisis previsible, siendo un importante ejemplo el manejo de las hemorragias en el paciente con enfermedad oncológica avanzada.

La hemorragia terminal en el entorno de cuidados paliativos puede tener una variedad de causas y presentaciones clínicas. Se presenta en paciente con cáncer avanzado y se manifiesta clínicamente desde hemorragias crónicas de bajo volumen hasta episodios agudos de hemorragias graves o catastróficas. El sangrado terminal causa grave impacto emocional al paciente y a sus familiares y/o cuidadores. Entre los tratamientos disponibles se encuentran las medidas generales de soporte, medidas locales y sistémicas, y el uso de medicamento de crisis. Dentro de las medidas locales se incluyen agentes hemostáticos tópicos y apósitos, radioterapia, procedimientos endoscópicos, radiología intervencionista y cirugía. Dentro de los tratamientos sistémicos

micos se incluyen la vitamina K, AT, vasopresina y octreotide. La mayoría de estos tratamientos están respaldados solo por informes y series en el contexto del cáncer avanzado, faltan ensayos comparativos y controlados en esta población de pacientes. Se debe identificar a los pacientes en riesgo de sufrir grandes hemorragias y se debe preparar a sus familiares y cuidadores. La toma de decisiones al final de la vida debe basarse en brindar control sintomático, medidas de confort y mejorar la calidad de vida.

Referencias

- Akinola O, Baru J, Marks S. Terminal Hemorrhage Preparation and Management #297 [Internet]. *J Palliat Med*. 2015 Dec;18(12):1074–5. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2015.0244> <https://doi.org/10.1089/jpm.2015.0244> PMID:26649778
- Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med*. 2018 Apr;7(2):265–73. <https://doi.org/10.21037/apm.2017.11.01> PMID:29307210
- Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist*. 2004;9(5):561–70. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-5-561> PMID:15477642
- Ubogagu E, Harris DG. Guideline for the management of terminal haemorrhage in palliative care patients with advanced cancer discharged home for end-of-life care. *BMJ Support & Palliat Care*. 2012 Dec;2(4):294 LP – 300. <https://doi.org/10.1136/bmj-spcare-2012-000253>.
- Prommer E. Management of bleeding in the terminally ill patient. *Hematology*. 2005 Jun;10(3):167–75. <https://doi.org/10.1080/10245330500093237> PMID:16019465
- Harris DG, Noble SI. Management of terminal hemorrhage in patients with advanced cancer: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Dec;38(6):913–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.04.027> PMID:19833478
- Harris DG, Finlay IG, Flowers S, Noble SI. The use of crisis medication in the management of terminal haemorrhage due to incurable cancer: a qualitative study. *Palliat Med*. 2011 Oct;25(7):691–700. <https://doi.org/10.1177/0269216311401464> PMID:21490117
- Kaasa S, Currow D. Oxford Textbook of Palliative Medicine. In: Cherny Nathan, Fallon Marie, Kaasa Stein, Portenoy Russel, Portenoy CD, editor. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Fifth Edit. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 1697.
- Declan W, Augusto C, Robin F, Kathleen F, Paul G, Cynthia G, et al. Nunez Olarte Juan RL. *Palliative Medicine*. In: Murphy Kim, Carrol Katherine, Hethetington Pamela BJ, editor. *Palliative Medicine*. 1st ed. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2010. p. 470–4.
- Covarrubias-Gómez A, Otero-Lamas M, Templos-Esteban LA, et al. Guía Latinoamericana de Práctica Clínica para el abordaje de la hemorragia masiva en el enfermo paliativo en situación de terminalidad. *Rev Mex Anest*. 2018;41(4):301–11.
- Hulme B, Wilcox S. Guidelines on the management of bleeding for palliative care patients with cancer. Leeds; 2013.
- Sood R, Mancinetti M, Betticher D, Cantin B, Ebnetter A. Management of bleeding in palliative care patients in the general internal medicine ward: a systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019 Dec;50:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.12.002> PMID:31908774
- Mercadante S, Barresi L, Casuccio A, Fulfaro F. Gastrointestinal bleeding in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Mar;19(3):160–2. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(99\)00160-8](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(99)00160-8) PMID:10858086
- Stalfelt AM, Brodin H, Pettersson S, Eklöf A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk Res*. 2003 Jun;27(6):481–8. [https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(02\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(02)00262-X) PMID:12648506
- Wrede-Seaman LD. Management of emergent conditions in palliative care. *Prim Care Clin Off Pract [Internet]*. 2001 Jun;28(2):317–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095454305700245> [https://doi.org/10.1016/S0095-4543\(05\)70024-5](https://doi.org/10.1016/S0095-4543(05)70024-5).
- Yennurajalingam S. BEHIBE, Higginson I von GC (eds): *Textbook of Palliative Medicine*. In CRC Press, Boca Raton, FL; 2009. p. 808–815.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jun;97(11):798–804. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji139> PMID:15928300
- L A. Upper Gastrointestinal Bleeding in Oncological Patients. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2016;4(6).
- Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg*. 2013 Sep;100(10):1271–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.9193> PMID:23839785
- Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov;(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006640.pub3>.
- Groninger H, Phillips JM. Gross Hematuria: Assessment and Management at the End of Life. *J Hosp Palliat Nurs*. 2012 May;14(3):184–8. <https://doi.org/10.1097/NJH.0b013e31824fc169> PMID:24826082
- Komura S, Rodriguez RM, Peabody CR. Hemoptysis? Try Inhaled Tranexamic Acid. *J Emerg Med*. 2018 May;54(5):e97–9. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.01.029> PMID:29502864
- Tardy B, Picard S, Guirimand F, Chapelle C, Danel Delerue M, Celarier T, et al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *J Thromb Haemost*. 2017 Mar;15(3):420–8. <https://doi.org/10.1111/jth.13606> PMID:28035750
- Nauck F, Alt-Epping B. Crises in palliative care—a comprehensive approach. *Lancet Oncol*. 2008 Nov;9(11):1086–91. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70278-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70278-X) PMID:19012857