

**ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ANEMIA
PREOPERATORIA EN LA MORBIMORTILIDAD DE
LOS PACIENTES OPERADOS DE CÁNCER DE COLON**



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

UVa

Autora: María Fernández García

Tutora: Beatriz de Andrés Asenjo

Cotutor: Juan Beltrán de Heredia

CURSO 2020-2021

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	3
3. Objetivos	9
4. Materiales y métodos	9
5. Resultados	10
5.1. Análisis descriptivo	10
5.2. Comparación del estado anémico con las complicaciones postoperatorias	12
5.3. Comparación del estado anémico con la necesidad de reingreso o reintervención	13
5.4. Comparación del estado anémico con el número de éxitos	14
5.5. Comparación del estado anémico con la estancia hospitalaria	14
5.6. Comparación del estado anémico con el estadio tumoral	14
6. Discusión	15
7. Conclusión	18
8. Bibliografía	19
9. Anexos	22

1. RESUMEN

La anemia es un síndrome de alta prevalencia en los pacientes con cáncer de colon, pudiendo ser la primera manifestación de la enfermedad y aumentar la morbimortalidad postoperatoria. Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo para analizar los parámetros analíticos de la anemia con las complicaciones postoperatorias, encontrándose relación entre una mayor incidencia de infección de la herida quirúrgica en aquellos pacientes con valores más bajos de hemoglobina. Y también se ha hallado que los pacientes con un nivel más bajo de hierro en el preoperatorio tienen ingresos hospitalarios más prolongados tras ser sometidos a cirugía.

Palabras clave: anemia preoperatoria, cáncer de colon, morbilidad.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon es uno de los tumores más prevalentes en el mundo, ocupando el segundo lugar en mujeres y el tercero en varones (1). Es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, tras el cáncer de pulmón; pero existen grandes diferencias entre la raza caucásica, que tiene mayor acceso al sistema sanitario, y la raza negra (2). Su incidencia en España en el año 2019 fue de 81 por cada 100.000 habitantes, con una tasa de mortalidad anual de 61 y 101 por cada 100.000 habitantes, en mujeres y varones respectivamente, según datos de la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer). Su incidencia está en aumento porque en la patogenia de esta patología influye mucho el estilo de vida y la alimentación. El incremento de la prevalencia de la diabetes y de la obesidad, también puede ser la explicación de que la incidencia del cáncer de colon esté aumentando especialmente en menores de 50 años, ya que estas enfermedades son unas alteraciones metabólicas que generan un estado proinflamatorio y alteran el microbiota normal, promoviendo la presencia de una microbiota intestinal desfavorecedora (3). Aun así, la edad media en la que se diagnostica el cáncer de colon es de 70 años (4).

Los factores genéticos son otro factor de riesgo de esta enfermedad. El 2-6% de cánceres de colon se relacionan con genes de alta penetrancia. El Síndrome de Lynch (mutación germinal en uno de los genes reparadores del ADN: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) es el más prevalente, suponiendo el 2-4% de los cánceres colorrectales, por encima de la Poliposis Adenomatosa Familiar (mutaciones germinales en los genes APC o MUTYH) (5). Cuando se identifican pacientes con riesgo de portar estas mutaciones

se debe realizar un seguimiento muy estrecho, pues el riesgo de desarrollar un cáncer a lo largo de su vida es mucho mayor que en la población general. En el Síndrome de Lynch, se emplean los criterios de Amsterdam (Tabla 1) para identificar a los pacientes con posibles mutaciones y hacer el test genético. Su seguimiento se basa en la realización de colonoscopias anuales o bianuales empezando a la edad de 20 años. En la Poliposis Adenomatosa Familiar, el riesgo de desarrollar el cáncer es aún mayor, del 21-95% antes de los 50 años, por lo que las colonoscopias anuales o bianuales se realizan a partir de los 10 años. Si en estas colonoscopias se detectan más de 20 pólipos, pólipos de >1 cm o pólipos con histología alterada, debe considerarse la colectomía total, y si hay pólipos en el recto, la proctocolectomía con anastomosis ileoanal (6). Además, en estos síndromes familiares, se realizará un screening de neoplasias sincrónicas pues la mutación de estos genes también aumenta el riesgo de aparición de otros tumores como el de endometrio, el intestinal o el gástrico.

Pero existen otros genes de baja e intermedia penetrancia (se conocen hasta 21 locis) que no se estudian en la práctica clínica, pero que aumentan el porcentaje de cánceres familiares (7). En estos casos la edad media de aparición del cáncer es menor, por ello debemos de sospecharlo especialmente en pacientes jóvenes diagnosticados de cáncer.

La enfermedad inflamatoria intestinal también es otro factor de riesgo, en especial la colitis ulcerosa; que puede deberse a la implicación de células de la inmunidad, destacando la reducción de las células T reguladoras en esta enfermedad (8).

Con los avances en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y teniendo en cuenta los factores de riesgo, se han desarrollado sistemas de diagnóstico precoz adaptados al riesgo de padecer la enfermedad en cada persona. Las guías clínicas de la Asociación Americana contra el Cáncer establecen que se debe empezar su screening a los 45 años en la población general con la detección de sangre oculta en heces o colonoscopia. Las personas con antecedentes familiares de primer grado con cáncer de colon, deben comenzar a realizarse la colonoscopia cuando tengan 10 años menos de los que tenía su familiar cuando desarrolló el cáncer (9). En España, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), recoge que en la población general, el diagnóstico precoz se debe realizar con un estudio de sangre oculta en heces bianual a partir de los 50 años de edad.

Los síntomas clínicos por los que acuden los pacientes al médico son alteración del tránsito intestinal, abdominalgia, síndrome constitucional o rectorragia. También puede manifestarse como una complicación en forma de peritonitis por perforación o como una

hemorragia. En otras ocasiones es un hallazgo casual en una analítica, al detectar una anemia normocítica o microcítica de causa desconocida. De hecho, Mastalier et al. realizaron un estudio con pacientes que operaron de cáncer de colon, y de ellos 97 acudieron al médico por anemia de origen desconocido (10).

El diagnóstico de la enfermedad comienza con la sospecha clínica. En la consulta, se realiza una exploración física para identificar signos de la enfermedad. Las masas o megalias abdominales suelen aparecer cuando el tumor ya está en fase avanzada. Realizar un tacto rectal es fundamental para un diagnóstico precoz del cáncer colorrectal, ya que, si se observa sangre o se palpa una masa, es indicación de colonoscopia. Se solicitará también una analítica con hemograma, coagulación y marcadores tumorales, en concreto, los más específicos para el cáncer de colon son el Ca 19.9 y el CEA (Antígeno Carcinoembrionario), estos marcadores no son diagnósticos, pero son muy útiles en el seguimiento postoperatorio de los pacientes. Actualmente, la técnica gold estándar para el diagnóstico del cáncer de colon es la colonoscopia completa con biopsias múltiples del colon (11). Esta técnica también permite el diagnóstico y tratamiento de pólipos, extirpándolos en el mismo acto. Para mejorar la sensibilidad de esta técnica y poder caracterizar mejor el tipo de pólipo, se han desarrollado cromoendoscopias que permiten teñir los tejidos, se elige el cromóforo en función del tejido que se desee marcar y así se realiza una biopsia dirigida (12).

El diagnóstico del cáncer es anatomopatológico, y en el caso del cáncer de colon, hasta el 95% de los tumores van a ser adenocarcinomas.

Además de diagnosticar la enfermedad, debemos realizar un estudio de extensión. Para ello se usan técnicas de imagen, destacando la TAC (Tomografía Axial Computarizada) y la RNM pélvica, en el cáncer de recto. El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer colorrectal es el sistema **TNM** del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* que se basa en tres aspectos: La T se usa para caracterizar el tumor, y viene determinado por la invasión de las distintas capas de la pared intestinal (mucosa, submucosa, muscular y serosa). La N designa la invasión de los ganglios linfáticos y, finalmente, la M se refiere a las metástasis en órganos a distancia (Tabla 2).

En cuanto al tratamiento, la cirugía es el pilar fundamental ya que es el único tratamiento curativo, cuyo objetivo es reseca todo el tejido tumoral con borde libres para evitar la recidiva tumoral (13). Se reseca la tumoración y se anastomosan los extremos sanos del colon; si no es posible realizar una anastomosis colónica, se opta por derivar el extremo proximal del colon a la pared abdominal realizando una colostomía. Hoy día,

se prefiere usar la vía laparoscópica por presentar más ventajas que la cirugía abierta: menor dolor postoperatorio, menor traumatismo quirúrgico, que a su vez, reduce la respuesta inflamatoria sistémica y la alteración del sistema inmunológico, menos adherencias abdominales, menor riesgo de eventraciones postquirúrgicas, una recuperación más rápida con una menor estancia hospitalaria y menor gasto económico debido al menor tiempo de ingreso y a una reincorporación laboral más rápida. En tumores avanzados como son los T4, el empleo de la laparoscopia es controvertido por el riesgo de dejar bordes afectos. Yakahiro et al. concluyen que en los tumores T4 sin afectación ganglionar ni otros factores de mal pronóstico, la laparoscopia es segura y, por tanto, con una adecuada evaluación de los pacientes, se podría incluir también a estos tumores T4 en los protocolos de la laparoscopia (14).

Las complicaciones abdominales inmediatas más frecuentes de la cirugía del colon son la fuga anastomótica, la infección de la herida quirúrgica y la obstrucción intestinal. Estas situaciones y la propia cirugía inducen en el paciente un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica que a largo plazo, aumenta el riesgo de metástasis y la recidiva tumoral por alteración del sistema inmunitario (15). Para diagnosticar estas complicaciones, hay que sospecharlo si observamos que clínicamente el paciente se deteriora apareciendo fiebre, hipotensión, taquicardia u otros signos de sepsis. La duración de la cirugía y la técnica quirúrgica influyen en estas complicaciones y por tanto, en cirugías prolongadas y dificultosas deberemos controlar más a estos pacientes. Para confirmar el diagnóstico de estas complicaciones, la técnica más sensible es la TAC (16).

Pero existen tumores irresecables que no tienen indicación quirúrgica, lo que ensombrece el pronóstico. El estadio tumoral (Tabla 3) va a determinar el tratamiento y consecuentemente también va a determinar el pronóstico. A partir del estadio III, suele añadirse adyuvancia con quimioterapia: el régimen FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorín y oxaliplatino) o el régimen CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino). Amri et al. demostraron que si se demoraba la cirugía para hacer un buen estadiaje prequirúrgico, podía aumentar la supervivencia de los pacientes diagnosticados recientemente de cáncer de colon (17).

La respuesta al tratamiento también depende de otros factores, entre los que destacan la situación clínica del paciente, siendo la malnutrición y la anemia factores independientes en el pronóstico del cáncer de colon. Para evaluarlos, se realiza una analítica, donde se miden los niveles de albúmina, hemoglobina (Hb), metabolismo del hierro, etc. También es determinante el número de plaquetas, ya que la trombocitosis

está relacionada con un aumento de la inflamación y con la producción tanto de interleucinas como de factores de crecimiento, todo ello, factores que se relacionan con la progresión tumoral (18).

La OMS define la anemia como "valor de hemoglobina menor de 13 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres" y es considerado un indicador de salud y nutrición. Su prevalencia es del 24,8 % en la población general, aumentando al 30-90% en pacientes oncológicos dependiendo del tipo y estadio tumoral. Las neoplasias hematológicas son las que más tasa de anemia presentan, y entre los tumores sólidos, los tumores gastrointestinales son los que más frecuentemente se acompañan de anemia. (Datos de la GLOBOCAN database: Global Cancer Observatory).

El tipo de anemia más frecuente en la población general es la anemia ferropénica, que suele ser hipocrómica y microcítica; le sigue la anemia de los trastornos crónicos, que es generalmente normocítica y normocrómica, pero puede también presentarse de forma transitoria como microcítica.

Alrededor del 40% de los pacientes oncológicos son diagnosticados de anemia, subiendo ese porcentaje hasta el 90% en aquellos que están en tratamiento con quimioterapia. La etiología de la anemia en los pacientes con cáncer de colon es multifactorial, influyendo la pérdida de apetito, el sangrado gastrointestinal crónico, los factores químicos liberados por el tumor (IL-6 y TNF), la infiltración de la médula ósea o el tratamiento quimioterápico que disminuye la producción de células sanguíneas funcionantes y algunos, como el Cisplatino presentan nefrotoxicidad que reduce la producción de eritropoyetina (EPO)(19). Dunne et al. observaron que el hematocrito era menor en los pacientes con cáncer de colon derecho que los de colon izquierdo con valores de 33 +/- 8.5 vs 36 +/- 7.4 y una $p < 0.01$ (20).

La anemia preoperatoria es un factor de mal pronóstico independiente en el cáncer; así como la transfusión sanguínea, ya que en ambos casos se genera una inmunosupresión, perdiendo el sistema inmune la capacidad de frenar la proliferación celular anómala que se da en las neoplasias (21). Las transfusiones, además, también tienen otros efectos adversos, no sólo en los pacientes con cáncer, como las trombosis arteriales y venosas, cuyo riesgo ya está aumentado de por sí en los pacientes oncológicos. Por ello, se intenta usar otros tratamientos para elevar los niveles de la hemoglobina en aquellos pacientes que lo requieran (22), como hierro intravenoso u oral, ácido fólico, vitamina B12 o EPO.

Fisiopatológicamente, la anemia se relaciona con una mayor hipoxia tumoral, lo que es perjudicial porque promueve la angiogénesis, la expresión de más mutaciones en las células tumorales y la resistencia a la apoptosis, determinando una mayor resistencia a la quimioterapia (23).

Asimismo, la anemia se ha relacionado con un aumento de las complicaciones postoperatorias, un menor control local de la enfermedad, más recidiva tumoral y mayor mortalidad. Esto fue demostrado por Alexiusdottir et al. que observaron que la presencia de anemia y dolor abdominal aumentaba el riesgo de tener bordes afectados en la cirugía e infiltración linfática al diagnóstico, con un OR=1,95 y 2,18 respectivamente y una $p < 0.05$ (24).

Con el fin de mejorar los resultados de la cirugía en el cáncer colorrectal, se ha desarrollado un programa de rehabilitación multimodal o "fast track" (25). Se trata de un protocolo que incluye una serie de medidas pre, intra y postoperatorias y que han demostrado disminuir la mortalidad y el tiempo de estancia hospitalaria tras la cirugía. Uno de sus ítems incluye el nivel de hemoglobina de los pacientes que debe intentar optimizarse en el período preoperatorio (Tabla 4). La extracción de sangre intraoperatoria con autotransfusión durante la cirugía también permite una recuperación más rápida de los niveles postoperatorios de la hemoglobina (26).

La OMS ha desarrollado varios programas para el manejo de la anemia con el fin de evitar la transfusión y cada hospital tiene unos protocolos establecidos para tratar la anemia en los pacientes oncológicos. Calleja et al. realizaron un estudio observacional multicéntrico para evaluar la eficacia del tratamiento con Carboximaltosa férrica intravenosa, concluyendo que los pacientes que recibieron este tratamiento tenían una menor estancia hospitalaria postquirúrgica (8.4 ± 6.8 vs. 10.9 ± 12.4 días; $p < 0.001$) y la hemoglobina se normalizaba antes (40.0 vs. 26.7 % a los 30 días, $p < 0.05$), que en los pacientes que no recibían dicha medicación (27). Otro posible tratamiento de la anemia han sido los agentes estimulantes de la eritropoyesis (Darbepoyetina o rHuEPO), especialmente en aquellos pacientes en tratamiento con quimioterapia mielosupresora; pero la FDA (Food and Drug Administration) incluye en su ficha técnica el riesgo de inducir un crecimiento más rápido del tumor y producir alteraciones cardíacas graves.

En conclusión, se puede observar en los datos epidemiológicos que el cáncer de colon genera un gran impacto a nivel socio-sanitario y económico por su frecuencia y gravedad. Por ello, parece necesario investigar si realmente la anemia es determinante en los resultados de supervivencia y comorbilidad tras la cirugía del cáncer de colon y si es así, establecer protocolos eficaces para disminuir la anemia perioperatoria. En caso

contrario, también es importante demostrarlo para evitar tratamientos que no sean efectivos y disminuir los efectos adversos de los mismos.

3. OBJETIVOS

El **objetivo principal** del estudio es establecer la relación de la anemia preoperatoria con la morbilidad postoperatoria, para determinar si aumenta la incidencia de complicaciones frente a aquellos pacientes que en el preoperatorio presentan niveles normales de hemoglobina:

- Incidencia de complicaciones: infección de herida quirúrgica, absceso intraabdominal, íleo paralítico.
- Incidencia de dehiscencia anastomótica.

Como **objetivos secundarios** se describe la correlación de la anemia con distintos parámetros:

- Reintervenciones.
- Estancia hospitalaria.
- Reingresos.
- Estadio tumoral.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en el servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HCUV. La muestra está formada por 48 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de colon desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Para su realización se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid-Este.

El método para la obtención de datos ha sido la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Para la recogida de los datos se confeccionó una base de datos con el programa Excel 2018. En esta base de datos, los pacientes fueron adecuadamente anonimizados.

Las variables analizadas fueron:

1. Demográficas: edad, sexo e IMC.
2. Analíticas: serie roja (Hb y VCM) y metabolismo del hierro (ferritina).
3. Quirúrgicas: localización tumoral, estancia hospitalaria, morbilidad (infección de herida quirúrgica, absceso intraabdominal, íleo paralítico y dehiscencia anastomótica), reingreso, reintervención y mortalidad.

Se determinaron las variables analíticas, mediante la extracción de una muestra de sangre, en el período preoperatorio.

Análisis estadístico:

Las variables de distribución normal han sido descritas como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se han realizado con las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para muestras independientes según si el número de grupos a comparar era dos o mayor.

Se ha calculado el coeficiente de correlación de Spearman para analizar la relación entre la estancia hospitalaria y los diferentes parámetros analíticos.

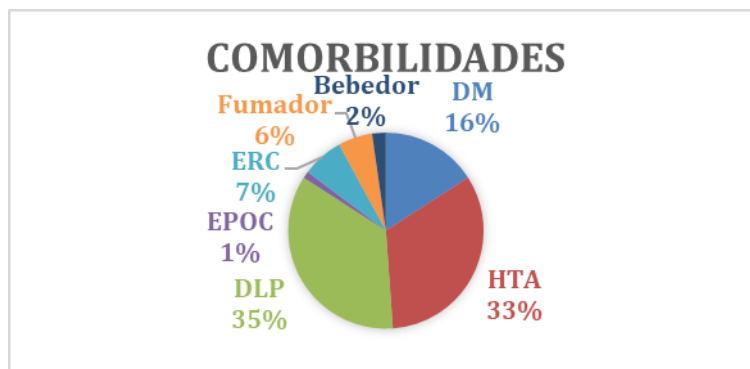
Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

5. RESULTADOS

5.1 Analítica descriptiva

De la muestra de 48 pacientes incluidos en el estudio, el 55,1% eran varones y el 44,9% mujeres. La edad media fue $75,64 \pm 8,81$ años y el IMC $26,71 \pm 3,55$ kg/m². En cuanto a la estancia hospitalaria, la media fue de $11,58 \pm 8,43$ días. De todos estos pacientes, el 18,85% precisaron reintervención, y tan solo el 4,2% requirieron reingreso en los seis meses posteriores a la intervención quirúrgica.

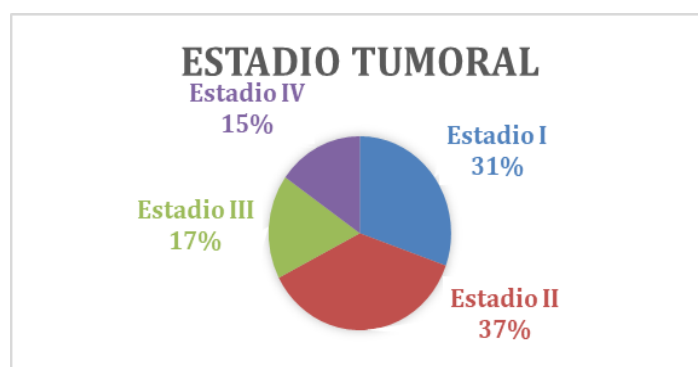
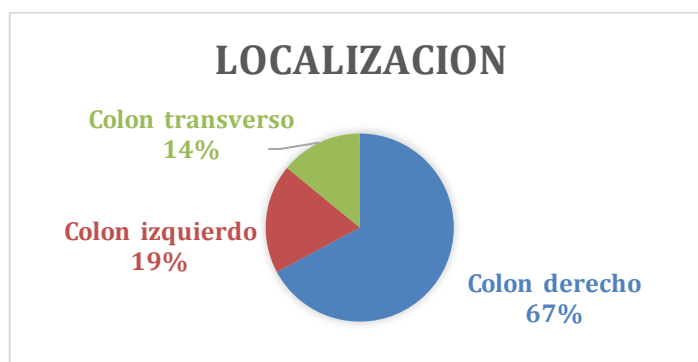
En cuanto a las comorbilidades, la hipertensión arterial (33%) y la dislipemia (35%) fueron las más prevalentes:



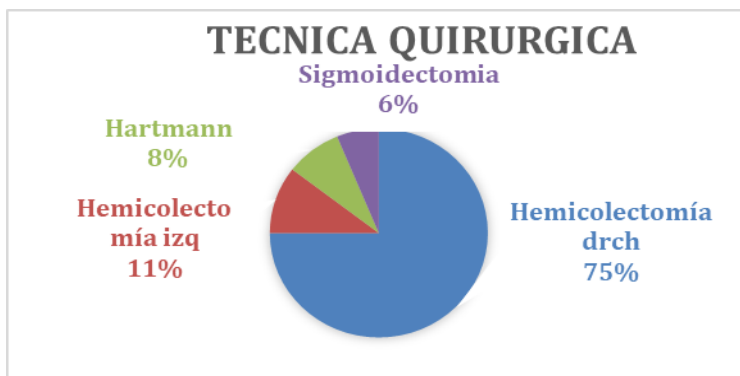
La anemia es otro de los factores preoperatorios que se analizaron. Para ello se recogieron los siguientes parámetros: hemoglobina, VCM, ferritina y hierro sérico (Tabla 5). De la muestra estudiada, **27 pacientes tuvieron anemia (56.25%)**. De ellos, **el 52% presentaban anemia leve, el 44% moderada y tan solo el 4% grave.**

Además, se considera anemia microcítica si el VCM es menor de 80 fl, normocítica entre 80 y 100 fl y macrocítica si es mayor de 100 fl. En el caso de los pacientes estudiados y que presentaban anemia, **el 45% tuvieron anemia microcítica, el 44% normocítica y el 11% macrocítica.**

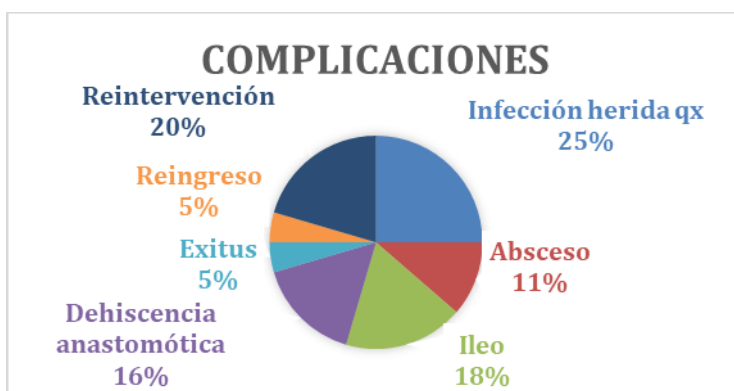
En relación con la **topografía del cáncer de colon**, la localización en el colon derecho fue la más frecuente (67%), así como el estadio tumoral II (37%).



Respecto a la técnica quirúrgica, la hemicolectomía derecha fue la técnica más realizada (75%), en concordancia con la localización más prevalente de la neoplasia en colon derecho:



En el postoperatorio, el 55,1% de los pacientes no presentaron ninguna complicación. En el resto de los pacientes que sí desarrollaron complicaciones (44,9%), la más frecuente fue la infección de la herida quirúrgica (25%):



5.2 Comparación entre el estado anémico y las complicaciones postoperatorias

Respecto a los valores de hierro sérico, no se observaron relaciones estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaban infección de la herida quirúrgica, aunque estos poseían niveles inferiores de hierro (45 [28-61] vs 33 [15-115], $p= 0,626$); a diferencia de la ferritina, que se hallaba más elevada en los pacientes con infección de la herida quirúrgica, aunque sin ser estadísticamente significativo (33,9 [22.7-137] vs 68,9 [35-72.6], $p = 0,269$).

Sin embargo, se observó una **mayor incidencia de infección de la herida quirúrgica en aquellos pacientes que tenían valores inferiores de hemoglobina con una relación estadísticamente significativa** (11,7 [11-14,1] vs 10,35 [9.50-11.2], $p = 0.034$) (Tabla 6).

Tampoco se hallaron relaciones estadísticamente significativas entre los niveles de hierro sérico (44 [29-64] vs 23 [14-82], $p = 0,448$), ferritina (48,0 [24.2-130] vs 29,2 [27.4-40], $p = 0,886$) ni hemoglobina (11,60 [10.5-13.9] vs 11,00 [9.8-14.1], $p = 0,796$) con la incidencia de absceso intraabdominal. Aunque los niveles de hierro, ferritina y hemoglobina eran mayores en los pacientes que no presentaron esta complicación.

En cuanto a la incidencia de íleo paralítico, los pacientes que lo presentaron tenían valores inferiores de hierro, ferritina y hemoglobina, al igual que en el absceso intraabdominal, pero no se demostró una relación estadísticamente significativa con la sideremia [44 (26-61) vs 39 (23-82), $p = 0,742$], con la ferritina sérica [68,4 (24-137) vs 37,9 (28-61), $p = 0,929$] ni con la hemoglobina [11,60 (10.5-14.1) vs 11,10 (10.35-13.1), $p = 0,734$].

Respecto a la dehiscencia anastomótica tampoco existe una relación estadísticamente significativa con ninguno de los tres parámetros estudiados; de hecho, se observó que los pacientes con dehiscencia anastomótica tenían valores más elevados de hierro (42 [26-65] vs 47 [14-57], $p = 0,649$), de ferritina (43,0 [24.2-133.5] vs 56,0 [28.6-104.5], $p = 0,964$) y de hemoglobina (11,50 [10.5-13.1] vs 13,85 [9.8-15], $p = 0,323$).

5.3 Comparación entre el estado anémico y la necesidad de reingreso o reintervención

Se compararon el hierro sérico, ferritina y hemoglobina con el reingreso de los pacientes. La sideremia fue mayor en los pacientes que precisaron reingreso, pero sin ser estadísticamente significativo (42 [26-64] vs 50 [23-76], $p = 0,977$). La ferritina sérica también fue mayor en pacientes que requirieron reingreso, pero tampoco se halló una relación estadísticamente significativa (45,5 [24.2-130] vs 138,2 [10-266.3], $p = 0,852$). En cambio, los niveles de hemoglobina fueron menores en los pacientes que reingresaron, aunque tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa (11,60 [10.5-14.1] vs 11,35 [11,2-11.5], $p = 0,792$).

En cuanto a la relación con la reintervención, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas con los niveles de hierro sérico, que fueron incluso

mayores en los pacientes que fueron reintervenidos, (42 [28-58] vs 57 [20-82], $p = 0,818$), con la ferritina que fue marcadamente más elevada en los pacientes que no requirieron reintervención (61,0 [24.2-130] vs 37,9 [28-140], $p = 0,901$), ni con la hemoglobina que fue ligeramente mayor en los pacientes no reintervenidos (11,60 [10.2-13.2] vs 11,50 [11.2-15], $p = 0,273$).

5.4 Comparación entre el estado anémico y el número de éxitus

Al comparar los valores analíticos relativos a la anemia con las defunciones, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas, aunque el hierro sérico fue mayor en los pacientes que sobrevivieron (45 [26-65] vs 30 [23-37], $p = 0,313$), la ferritina estaba más elevada en los pacientes que fallecieron (40,4 [24.2-130] vs 163,7 [61-266.3], $p = 0,321$) y la hemoglobina fue casi un punto menor en los pacientes que fallecieron (11,60 [10.15-14.1] vs 10,85 [10.2-11.5], $p = 0,429$).

5.5 Comparación entre el estado anémico y la estancia hospitalaria

Se compararon los valores analíticos prequirúrgicos de la anemia con la estancia hospitalaria, observándose una **correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de hierro sérico y los días de estancia hospitalaria ($\rho = -0,291$, $p = 0,05$) (Tabla 7)**. Es decir, que los pacientes que se intervinieron quirúrgicamente y presentaban niveles bajos de hierro sérico en el preoperatorio, estaban más días ingresados tras ser sometidos a cirugía.

Sin embargo, no se demostró una correlación estadísticamente significativa entre la estancia hospitalaria y el nivel de hemoglobina ($\rho = -0,234$, $p = 0,114$) ni con la ferritina sérica ($\rho = -0,182$, $p = 0,262$).

5.6 Comparación entre el estado anémico y el estadio tumoral

Se compararon los valores analíticos de la anemia con la clasificación TNM, sin obtener resultados estadísticamente significativos que relacionasen un estadio tumoral más avanzado de la enfermedad con unos niveles analíticos más patológicos. Sin embargo, se observa que los pacientes con una T mayor tienen niveles más bajos de hemoglobina y hierro. En concreto, los pacientes T4N0M0 son los que presentan más anemia y más ferropenia (Hb de 8,85 [8.1-9.6] $p=0,088$ y hierro de 23 [13-33] $p=0,260$), mientras que

los pacientes con T1 tiene valores de hemoglobina y hierro dentro de la normalidad (T1N0M0 Hb de 14,10 [12.58-15] p=0,088 y hierro de 113 [51-149] p=0,260).

Las metástasis a distancia no se asocian con niveles más bajos de hemoglobina ni de hierro (T2N1M1 hemoglobina de 15 [15-15] p=0,088 y hierro de 57 [57-57]).

6. DISCUSIÓN

El estudio se ha realizado en pacientes que residen en España, un país desarrollado con un marcado envejecimiento de la población lo que concuerda con lo hallado en nuestro estudio. Esto hace que la incidencia de cáncer de colon sea elevada, ya que la edad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del cáncer (2).

Otros factores que incrementan la incidencia de este tumor son las enfermedades metabólicas como la diabetes y la dislipemia (3), que son dos de las comorbilidades más prevalentes (16% y 35% respectivamente) entre los pacientes que forman parte de nuestro estudio, así como en la población general.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, Mastalier investigó los síntomas más frecuentes por los que los pacientes que posteriormente fueron diagnosticados de cáncer de colon habían acudido al médico, y la anemia de origen desconocido fue la causa más frecuente (10). Por ello, detectar la presencia de anemia en la analítica de pacientes de edad elevada debe ser considerado un signo de alarma de patología orgánica (18). En el cáncer, la etiología de la anemia es multifactorial (19), predominando la anemia de trastorno inflamatorio crónico, por la respuesta inflamatoria sistémica que desencadena el tumor, y la anemia ferropénica por el sangrado digestivo crónico. Así ha ocurrido en los pacientes de nuestra muestra, en los que 27 presentaban anemia en el momento del diagnóstico y de ellos, la mayoría (90%) tenían anemia normo o microcítica, características de la ferropenia y de la inflamación.

La quimioterapia también es causa de anemia y, aunque en nuestro caso no se hizo seguimiento de los pacientes que fueron sometidos a adyuvancia por Oncología, esta influencia también ha sido investigada en numerosos estudios (19).

Pero la anemia no solo sirve como diagnóstico, sino también como índice pronóstico en el cáncer (18), relacionándose con un mayor estadio tumoral al diagnóstico (OR=0,38-0,83, p-valor=0,05) como fue observado por Alexiusdottir (24). En nuestro estudio, no se ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre el TNM y los niveles de hemoglobina ni otros datos analíticos del estudio de la anemia, pero sí que se han

obtenido niveles menores de hemoglobina y de hierro en los pacientes con tumores T4. Esto puede ser porque los tumores más grandes y avanzados localmente, tienen más necrosis y sangran más. Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes con metástasis a distancia, y por tanto con mayor estadio tumoral, no reflejan tener más anemia ni ferropenia. Esto puede ser por limitaciones del estudio, al tener un pequeño tamaño muestral con escasos pacientes con metástasis a distancia.

El estudio de Dunnie et al también demostró esta asociación con el TNM, yendo más allá al relacionar la anemia con la localización del tumor, donde comprobó que en los pacientes con anemia, el cáncer se localizaba más frecuentemente en el colon derecho, y que estos pacientes presentaban un estadio más avanzado al diagnóstico (colon derecho estadio II-III vs colon izquierdo estadio I-II) (20). En nuestro trabajo, también fue el colon derecho la localización tumoral más frecuente (67%). La clínica de los tumores de colon derecho es menos evidente y tarda más en aparecer; por este motivo, se puede tardar más en diagnosticar y, por tanto, se diagnostican en estadios más avanzados, cuando el tumor es de mayor tamaño y ha podido sangrar más, relacionándose también de esta forma con una incidencia mayor de anemia (10).

También se ha podido observar una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias en los pacientes con anemia prequirúrgica. En concreto, Xia et al. han demostrado la existencia de una relación estadísticamente significativa entre la anemia y el aumento de la incidencia de infección de herida quirúrgica y la dehiscencia anastomótica en los pacientes intervenidos de cáncer de colon (15). Para la curación de las heridas y la regeneración del tejido anastomosado, es determinante la perfusión de sangre rica en oxígeno y nutrientes, y por ello, en la anemia, en la diabetes u otras enfermedades metabólicas y en la malnutrición, las heridas tardan más en curarse (20). En nuestro estudio, debido al bajo tamaño muestral, solo se ha demostrado relación estadísticamente significativa entre los niveles bajos de hemoglobina y la infección de herida quirúrgica. Sin embargo, los pacientes con dehiscencia anastomótica presentaban la hemoglobina, hierro y ferritina más elevados, al contrario de lo que hemos encontrado en la bibliografía, pero sin ser estadísticamente significativo. En el caso del absceso abdominal y del íleo paralítico, nuestro estudio concuerda con lo revisado en la bibliografía, con niveles menores de hemoglobina, hierro y ferritina en el grupo de pacientes que han padecido estas complicaciones postquirúrgicas.

Hemos observado que los pacientes que precisaban reingreso y los éxitos tenían unos niveles más elevados de ferritina, mientras que la hemoglobina se hallaba más baja. Esto puede atribuirse al papel de la ferritina como reactante de fase aguda, ya que

numerosos estudios han identificado la inflamación como un factor determinante en el desarrollo y progresión del tumor (23).

Para mejorar el pronóstico y los resultados de la cirugía de los pacientes con cáncer de colon, se han estudiado medidas perioperatorias como las transfusiones preoperatorias, tratamiento con EPO o con hierro intravenoso (22). El protocolo más desarrollado por su evidencia científica es el "Fast Track" o "rehabilitación multimodal" (25), que es el protocolo que también se aplica en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y que se aplicó a los pacientes de nuestro estudio. En este protocolo se enumeran una serie de parámetros que hay que evaluar y una serie de medidas que hay que tomar antes, durante y después de la cirugía. La anemia es uno de los ítems que se debe evaluar y tratar.

En nuestro estudio se ha demostrado que los pacientes que presentaban niveles de hierro sérico más bajos en el preoperatorio, la estancia hospitalaria postquirúrgica era más prolongada ($p = -0,291$, $p\text{-valor} = 0,05$). Calleja et al (27) demostraron que la transfusión de hierro intravenoso preoperatorio disminuye la estancia hospitalaria postquirúrgica en aquellos pacientes que lo necesitaban. También se ha encontrado una correlación negativa entre la estancia hospitalaria y el resto de los parámetros (hemoglobina y ferritina), lo que hace pensar que la anemia enlentece la recuperación de los pacientes tras la cirugía, pero se necesitan más estudios con mayor tamaño muestral para poder obtener resultados estadísticamente significativos.

Por tanto, entre las recomendaciones de prevención primaria del cáncer serían:

- a) Estilo de vida saludable manteniendo niveles de colesterol, glucosa e IMC adecuados.
- b) Evitar el consumo de tóxicos y el estrés.

Como medidas de prevención secundaria:

- a) Someterse a controles analíticos rutinarios prestando atención al nivel de hierro y hemoglobina.
- b) Someterse a los cribados establecidos según factores de riesgo y antecedentes familiares (colonoscopia y/o sangre oculta en heces).

Finalmente, como prevención terciaria para mejorar el pronóstico:

- a) Hacer un estadiaje prequirúrgico exhaustivo.

- b) Optimizar el estado del paciente antes de someterle a la cirugía elevando el nivel de hierro y hemoglobina.

Todas estas medidas de prevención forman parte del programa “fast track”. Por tanto, este nuevo protocolo de actuación en la cirugía de cáncer colorrectal potencia la recuperación y previene complicaciones.

7. CONCLUSIÓN

La anemia preoperatoria influye en los resultados de la cirugía del cáncer de colon, pues se ha observado un incremento de la incidencia de la herida quirúrgica en pacientes con valores inferiores de hemoglobina y una correlación negativa entre la sideremia y los días de estancia hospitalaria.

La anemia es un síndrome muy frecuente en los pacientes que presentan cáncer de colon, por lo que es necesario continuar realizando estudios para comprobar en qué aspectos influye la anemia en el cáncer, y poder desarrollar protocolos eficaces en el tratamiento y/o prevención de la anemia en estos pacientes oncológicos, para conseguir una recuperación postoperatoria más rápida y mejorar su pronóstico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ulivi P, Scarpi E, Passardi A. Special Issue on Basic and Translational Research in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Jun 25;20(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628008/>
2. Tammana VS, Laiyemo AO. Colorectal cancer disparities: Issues, controversies and solutions. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Jan 28;20(4):869–76.
3. Datta S, Chowdhury S, Roy HK. Metabolism, microbiome and colorectal cancer. *Aging*. 2017 Apr 28;9(4):1086–7.
4. Egenvall M, Schubert Samuelsson K, Klarin I, Lökk J, Sjövall A, Martling A, et al. Management of colon cancer in the elderly: a population-based study. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2014 Jun;16(6):433–41.
5. Balaguer F. Genética del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct 1;36:73–9.
6. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2044.
7. Valle L. Genetic predisposition to colorectal cancer: Where we stand and future perspectives. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Aug 7;20(29):9828–49.
8. Olguín JE, Medina-Andrade I, Molina E, Vázquez A, Pacheco-Fernández T, Saavedra R, et al. Early and Partial Reduction in CD4+Foxp3+ Regulatory T Cells during Colitis-Associated Colon Cancer Induces CD4+ and CD8+ T Cell Activation Inhibiting Tumorigenesis. *J Cancer*. 2018 Jan 1;9(2):239–49.
9. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? *Eur J Intern Med*. 2015 Dec 1;26(10):752–6.
10. Mastalier B, Tihon C, Ghita B, Botezatu C, Deaconescu V, Mandisodza P, et al. Surgical treatment of colon cancer. *J Med Life*. 2012 Sep 15;5(3):348–53.
11. Sánchez-Montes C, García-Rodríguez A, Córdova H, Pellisé M, Fernández-Esparrach G. Advanced endoscopy technologies to improve the detection and characterisation of colorectal polyps. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;43(1):46–56.

12. Murakami T, Sakamoto N, Nagahara A. Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 7;24(29):3250–9.
13. Rodriguez Bigas MA, Grothey A, et al. Overview of the management of primary colon cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Nov 21].
14. Yamanashi T, Nakamura T, Sato T, Naito M, Miura H, Tsutsui A, et al. Laparoscopic surgery for locally advanced T4 colon cancer: the long-term outcomes and prognostic factors. *Surg Today*. 2018;48(5):534–44.
15. Xia X, Wu W, Zhang K, Cen G, Jiang T, Cao J, et al. Prognostic Significance of Complications after Laparoscopic Colectomy for Colon Cancer. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Oct 9;9(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191992/>
16. Rivera Domínguez A, de Araujo Martins-Romeo D, Ruiz García T, García de la Oliva A, Cueto Álvarez L. Tomografía computarizada multidetector urgente de la cirugía del cáncer colorrectal: Cambios posquirúrgicos y complicaciones tempranas. *Radiología*. 2019 Jul 1;61(4):286–96.
17. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Treatment delay in surgically-treated colon cancer: does it affect outcomes? *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov;21(12):3909–16.
18. Väyrynen JP, Väyrynen SA, Sirniö P, Minkkinen I, Klintrup K, Karhu T, et al. Platelet count, aspirin use, and characteristics of host inflammatory responses in colorectal cancer. *J Transl Med* [Internet]. 2019 Jun 13;17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567577/>
19. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol*. 2010 Oct 1;21:vii167-vii172.
20. Dunne JR, Gannon CJ, Osborn TM, Taylor MD, Malone DL, Napolitano LM. Preoperative anemia in colon cancer: assessment of risk factors. *Am Surg*. 2002 Jun;68(6):582–7.
21. Glaspy J. Update on safety of ESAs in cancer-induced anemia. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2012 May;10(5):659–66.

22. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014 Feb;89(2):203–12.
23. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematol Amst Neth*. 2015 Jan;20(1):18–25.
24. Alexiusdottir KK, Snaebjornsson P, Tryggvadottir L, Jonasson L, Olafsdottir EJ, Björnsson ES, et al. Colon cancer: association of histopathological parameters and patients' survival with clinical presentation. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2013 Oct;121(10):901–7.
25. Donohoe CL, Nguyen M, Cook J, Murray SG, Chen N, Zaki F, et al. Fast-track protocols in colorectal surgery. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2011 Apr;9(2):95–103.
26. Chen Y, Wang J, Ye Q, Wang Z, Weng W, Zhu J. Fast-track care with intraoperative blood salvage in laparoscopic splenectomy. *Sci Rep [Internet]*. 2019 Jul 9;9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617455/>
27. Calleja JL, Delgado S, del Val A, Hervás A, Larraona JL, Terán Á, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:543–51.

9. ANEXOS

Tabla 1: Criterios diagnósticos del Síndrome de Lynch.

CRITERIOS DE AMSTERDAM II
Al menos tres familiares afectados de cáncer colorrectal o neoplasias asociadas (endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal) y que al menos uno de ellos sea familiar de primer grado de los otros dos.
Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
Al menos uno de los casos diagnosticados antes de los 50 años.
Haber excluido el diagnóstico de Poliposis Adenomatosa Familiar (menos de 10 pólipos en colonoscopia).

Tabla 2: **TNM** del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

T	<p>TX: no es posible evaluar el tumor primario.</p> <p>T0: no hay evidencia de cáncer de colon.</p> <p>Tis: carcinoma in situ. El tumor se localiza en el epitelio o la lámina propia.</p> <p>T1: el tumor ha crecido en la submucosa.</p> <p>T2: el tumor ha crecido en la lámina muscular propia.</p> <p>T3: el tumor ha crecido a través de la lámina muscular propia y llega hasta la subserosa.</p> <p>T4a: el tumor ha crecido en la superficie del peritoneo visceral.</p> <p>T4b: el tumor ha crecido en otros órganos o estructuras extracólicas.</p>
N	<p>NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N0: no existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N1a: células tumorales en 1 ganglio linfático regional.</p> <p>N1b: células tumorales en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N1c: células tumorales en las estructuras cercanas al colon que no parecen ser ganglios linfáticos.</p> <p>N2a: células tumorales en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N2b: células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales</p>
M	<p>M0: la enfermedad no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.</p> <p>M1a: el cáncer se diseminó a 1 parte del cuerpo más allá del colon</p> <p>M1b: el cáncer se diseminó a más de 1 parte del cuerpo más allá del colon</p> <p>M1c: el cáncer se diseminó a la superficie peritoneal.</p>

Tabla 3: Estadios tumorales y tratamientos según el Instituto Nacional del Cáncer (NIH).

Estadio tumoral	Combinación TNM	Tratamiento
Estadio 0	Tis, N0, M0	Cirugía
Estadio I	T1 o T2, N0, M0	
Estadio IIA	T3, N0, M0	
Estadio IIB	T4a, N0, M0	
Estadio IIC	T4b, N0, M0	
Estadio IIIA	T1 o T2, N1 o N1c, M0 T1, N2a, M0	Cirugía + adyuvancia
Estadio IIIB	T3 o T4a, N1 o N1c, M0 T2 o T3, N2a, M0 T1 o T2, N2b, M0.	
Estadio IIIC	T4a, N2a, M0 T3 o T4a, N2b, M0 T4b, N1 o N2, M0	
Estadio IVA	cualquier T, cualquier N, M1a	Cirugía + neo y/o adyuvancia +/- radioterapia paliativa +/- inmunoterapia +/- ablación con radiofrecuencia de metástasis +/- resección de metástasis.
Estadio IVB	cualquier T, cualquier N, M1b	
Estadio IVC	cualquier T, cualquier N, M1c	

Tabla 4: Fases del Fast track perioperatorio

Preoperatorio	Intraoperatorio	Postoperatorio
-Evaluación de factores de riesgo quirúrgicos. -Informar al paciente y su apoyo social -Optimización de nutrición y hemoglobina. -Optimización de comorbilidades: ajustar medicación y control si tratamiento con anticoagulantes. -Abstinencia de alcohol y tabaco. -No preparación intestinal. -Enema 2 h antes de la cirugía.	-Optimización de la fluidoterapia evitando hipovolemia y exceso de cristaloides: 2000ml-2500ml el día de la cirugía. -Anestesia regional transabdominal antes de anestesia general. -Abordaje mínimamente invasivo -Incisión horizontal. -Opioides de corta acción.	-Analgesia óptima: intravenosa y oral. -Antieméticos y profilaxis del íleo paralítico. -Monitorización y revisión de catéteres. -Profilaxis tromboembólica. -Nutrición y deambulación precoz: agua 2 h tras cirugía y deambular y comida el día después de la cirugía. -Cuidados diarios. -Plan de rehabilitación.

Fuente: Chen, et al. SciRep 2019

Tabla 5: Distribución de los parámetros analíticos de la anemia.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
HB	47	6,90	16,50	12,0362	2,22109
VCM	46	32,2	104,0	84,980	14,0075
Fe	43	13	149	53,05	37,100
FERRITINA	40	8,3	678,0	107,493	145,0815

Tabla 6: Anemia e infección de herida quirúrgica.

	INFECCION HERIDA					
	NO			SI		
	Mediana	Percentil 75	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Percentil 25
Fe	45	61	28	33	115	15
FERRITINA	33,9	137,0	22,7	68,9	72,6	35,0
HB	11,70	14,10	11,00	10,35	11,20	9,50
VCM	87,0	95,5	81,1	83,6	93,4	74,9

Prueba de Mann-Whitney				
Estadísticos de contraste				
	Fe	FERRITINA	HB	VCM
p-valor	,626	,269	,034	,153

Tabla 7: Correlación de estancia hospitalaria con sideremia.

Correlaciones			ESTANCIA HOSPITAL
Rho de Spearman	ESTANCIA HOSPITAL	Coefficiente de correlación	1,000
		p-valor	
		N	48
	HB	Coefficiente de correlación	-,234
		p-valor	,114
		N	47
	VCM	Coefficiente de correlación	-,203
		p-valor	,176
		N	46
	Fe	Coefficiente de correlación	-,291
		p-valor	,059
		N	43
FERRITINA	Coefficiente de correlación	-,182	
	p-valor	,262	
	N	40	

ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ANEMIA PREOPERATORIA EN LA MORBIMORTILIDAD DE LOS PACIENTES OPERADOS DE CANCER DE COLON



Autora: María Fernández García

Tutores: Beatriz de Andrés Asenjo/ Juan Beltrán de Heredia

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon es una enfermedad con alta prevalencia y cuya incidencia está en aumento. Su tratamiento es la cirugía, cuyos protocolos perioperatorios se han ido modificando para mejorar los resultados de morbilidad. La anemia aparece frecuentemente en los pacientes oncológicos, influyendo en su pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo con una muestra de 48 pacientes. El análisis estadístico se realizó con las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis y la Rho de Spearman considerándose valores estadísticamente significativos $p < 0,05$

OBJETIVOS

- Establecer la relación de la anemia preoperatoria con la morbilidad postoperatoria. (infección de herida quirúrgica, absceso intraabdominal, íleo paralítico, dehiscencia anastomosis...)
- Establecer la correlación de la anemia preoperatoria con la estancia hospitalaria.

RESULTADOS



ESTANCIA HOSPITALARIA

Fe	Coefficiente de correlación	-,291
	p-valor	,059
	N	43

INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA

	Fe	FERRITINA	HB	VCM
p-valor	,626	,269	,034	,153

CONCLUSIONES

- La anemia prequirúrgica aumenta la infección de la herida quirúrgica.
- La ferropenia aumenta la estancia hospitalaria.
- Se debe prevenir la anemia de los pacientes oncológicos para mejorar su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xia X, Wu W, Zhang K, Cen G, Jiang T, Cao J, et al. Prognostic Significance of Complications after Laparoscopic Colectomy for Colon Cancer. PLoS ONE [Internet]. 2014 Oct 9;9(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191992/>
2. Glaspy J. Update on safety of ESAs in cancer-induced anemia. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 2012 May;10(5):659-66.