



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**PAPEL PREDICTOR DE LA HEMOGLOBINA EN
LA MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES
INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL**

Presentada por DOÑA ALBA HERRERO GARCÍA para
optar al grado de

Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

DR. EDUARDO TAMAYO GÓMEZ

DR. CÉSAR E. ALDECOA ÁLVAREZ-SANTULLANO

AGRADECIMIENTOS

A todas aquellas personas que de alguna manera han contribuido a este trabajo, gracias.

En primer lugar, agradezco a mi director de tesis, César Aldecoa, por su orientación, paciencia y aprendizajes. Su apoyo y confianza en el proyecto han sido clave para finalizarlo. También quiero agradecer a mi tutor, Eduardo Tamayo, por sus consejos y aportes durante este tiempo.

A mi familia, por su apoyo en los buenos y en los malos momentos y por recordarme la importancia de acabar los proyectos que se empiezan. Sin ellos no estaría ahora escribiendo esta página. A mis padres, por inculcarme el valor del esfuerzo y la perseverancia, y a Claudia y a Santiago por su apoyo constante y su paciencia infinita.

A la Universidad de Valladolid, y a quienes hicieron posible el desarrollo de este trabajo, ya sea a través de recursos o apoyo administrativo. Su compromiso con la investigación ha sido un motor fundamental en mi formación académica.

Finalmente, a todas aquellas personas que, de manera directa o indirecta, contribuyeron a este proyecto llegara a buen término. Cada consejo, cada palabra y cada gesto de apoyo que sin duda han hecho una huella imborrable y han hecho de este proceso una gran aventura.

Con sincero agradecimiento,

Alba Herrero García

Marzo del 2025

1. ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
1. ÍNDICE.....	2
2. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	5
3. Introducción	6
3.1 Cáncer colorrectal y prevalencia global. Datos actuales en España. Progresión de la enfermedad. Factores predisponentes. Programas de detección precoz.	6
3.2 Anemia. Definición según la Organización Mundial de la Salud. Prevalencia en cáncer colorrectal.....	7
3.2.4 Tipos de anemia	7
3.2.5. Tratamiento de la anemia. Algoritmo Patient Blood Management.....	8
8. Resultados	9
3. ABREVIATURAS.....	10
4. INTRODUCCIÓN.....	15
4.1 Cáncer Colorrectal y Prevalencia global. Datos Actuales en España. Progresión de la Enfermedad. Factores Predisponentes. Programas de Detección Precoz.	16
4.2. Anemia. Definición según la Organización Mundial de la Salud. Prevalencia en CCR. 26	
4.2.1 Etiopatogenia de la anemia.....	29
4.2.2. Manifestaciones clínicas.	32
4.2.3 Ferropenia. Metabolismo del hierro.....	33
4.2.4. Tipos de anemia	42
4.2.5. Test analíticos para evaluar la anemia	47
4.3 Transfusión	67
4.4. Programas Patient Blood Management (PBM).....	68
4.4.1. Tratamiento de la anemia postoperatoria	75
5. JUSTIFICACIÓN	78
6. HIPÓTESIS.....	84
7. OBJETIVOS	86
Objetivo primario	87

Objetivos secundarios	87
8. METODOLOGÍA.....	88
8.1. Diseño del estudio	89
8.2. Variables.....	90
8.3. Definición de anemia	90
8.4. Análisis estadístico	91
9. RESULTADOS.....	95
10. DISCUSIÓN	108
10.1 Fortalezas y Limitaciones del Estudio	119
10.2 Futuros estudios	120
11. CONCLUSIONES	121
12. BIBLIOGRAFÍA	124
13. ANEXO I.....	143

2. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

Por orden de aparición:

3. Introducción

3.1 Cáncer colorrectal y prevalencia global. Datos actuales en España. Progresión de la enfermedad. Factores predisponentes. Programas de detección precoz.

Figura 1. Imagen tomada de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)-Las cifras del cáncer en España 2025. Globocan 2020 Version 1.1. Cancer Today.

Figura 2. Imagen tomada de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)-Prevalencia total de cáncer (número de casos). España, 31 de diciembre 2020, ambos sexos.

Figura 3. Imagen tomada de SEOM 2025. Evaluación temporal de las tasas de incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en hombres en España entre los años 2006-2025. Fuente: Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN).

Figura 4. Imagen tomada de SEOM 2025. Evaluación temporal de las tasas de incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre los años 2006-2025. Fuente: Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN).

3.2 Anemia. Definición según la Organización Mundial de la Salud. Prevalencia en cáncer colorrectal

3.2.4 Tipos de anemia

Figura 5. Regulación del Metabolismo del Hierro DMT1: transportador de metales divalentes-1 (Nramp-2); Dcytb: citocromo b duodenal (ferrirreductasa); ferroportina (IREG1); Ft: ferritina; HCP1 (SLC46A1); HOX-1: hemo-oxigenasa-1; HRG1: heme response gene-1; IRE: elementos de respuesta al hierro; IRP: proteínas reguladoras del hierro; TfR: receptor de transferrina. Imagen tomada de Lazarowski AJ, Vitale AA, Auzmendi JA, Pomilio AB. Hierro: desde la homeostasis a la muerte por ferroptosis Acta Bioquím Clín Latinoam 2022; 56 (4): 491-513.

Figura 6. Regulación del metabolismo del hierro Imagen tomada del Perel C, Bevacqua RJ (2016). Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. Insuficiencia cardíaca, 11(2), 78-97.

Figura 7. Metabolismo y distribución del hierro del organismo Imagen tomada de Perel C, Bevacqua RJ (2016). Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. Insuficiencia cardíaca, 11(2), 78-97.

Tabla 1. Grupos de riesgo y causas de anemia ferropénica.

Tabla 2. Etapas del déficit de hierro y su relación con los parámetros bioquímicos.

Figura 8. Resumen de los diferentes tipos de anemia y sus características principales.

Figura 9. Tratamiento para el déficit de Vitamina B12.

Figura 10. Tratamiento para el déficit de ácido fólico.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de los parámetros analíticos de evaluación en los distintos tipos de anemia.

Tabla 4. Parámetros analíticos para evaluar el estado de hierro y guiar el tratamiento.

3.2.5. Tratamiento de la anemia. Algoritmo Patient Blood Management

Figura 11. Esquema tratamiento anemia en función valores de IST.

Figura 12. Esquema optimización con hierro.

Figura 13. Esquema tratamientos distintos tipos de anemias.

Figura 14. Imagen tomada de Annex 5. Patient blood management (PBM) and PBM-related guidelines, guidance, consensus statements and recommendations by specialty and/or clinical settings. Guidance on implementing patient blood management to improve global blood health status. World Health Organization 2024

Figura 15. Adaptado de Annex 5. Patient blood management (PBM) and PBM-related guidelines, guidance, consensus statements and recommendations by specialty and/or clinical settings. Guidance on implementing patient blood management to improve global blood health status. World Health Organization 2024.

Figura 16. Marco para la vía de la anemia preoperatoria. Tomada de Hands K, Daru J, Evans C, Kotze A, Lewis C, Narayan S et al. Identification and management of preoperative anaemia in adults: A British Society for Haematology Guideline update. Br J Haematol. 2024;205:88–89. doi: 10.1111/ bjh.19440.

8. Resultados

Figura 17. Diagrama de flujo

Tabla 5. Características basales de la cohorte

Tabla 6. Complicaciones de la cohorte

Tabla 7. Gravedad de la anemia

Figura 18 A. Transfusión sanguínea durante la cirugía

Figura 18 B. Complicaciones asociadas a las cifras de Hb

Tabla 8. Análisis multivariante

Tabla 9. Análisis univariante

Figuras 19. Supervivencia global según el método de Kaplan-Meier a los cinco años de la intervención para presencia/ausencia de anemia preoperatoria (A) y para los estratos según el tipo de anemia (B)

Figuras 20. Supervivencia global según el método de Kaplan-Meier a los dos (A) y cinco (B) años de la intervención para necesidad o no de transfusión.

3. ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribunucleico

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AF: Anemia ferropénica

AI: Anemia inflamatoria

ASA: American Society of Anesthesiologist

APC: Anemia por enfermedad crónica

CCR: Cáncer Colorrectal

CHCM: Concentración de Hb corpuscular media

CPAP: Presión Positiva Continua en la Vía Aérea

Dcytb: Enzima ferrireductasa

DMT-1: Divalent Metal Transporter 1

2,3-DPG: 2,3-Difosfoglicerato

ECG: Electrocardiograma

EMA: European Medicines Agency

EPO: Eritropoyetina

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fe: Hierro

Fe⁺²: Hierro hemo o hierro ferroso

Fe⁺³: Hierro no hemo o hierro férrico

Ft: Ferritina

FIO₂: Fracción Inspirada de Oxígeno

GCO: Global Cancer Observatory

Hb: Hemoglobina

HCH: Hb corpuscular media

HCP-1: Hemoproteína transportadora 1

Hypo: Hematíes hipocrómicos

IC: Intervalo de confianza

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleuquina

INF-γ: Interferón gamma

IRE: Iron Regulatory Elements

IRP: Iron Regulatory Proteins

IQR: Intervalo intercuartílico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PAFI: Cociente PaO₂/FIO₂

PCR: Proteína C Reactiva

PBM: Patient Blood Management

PEEP: Presión Positiva al Final de la Espiración

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

ROC: Receiver Operating Characteristics

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SMF: Sistema Mononuclear Fagocítico

SNC: Sistema Nervioso Central

SOH: Sangre Oculta en Heces

SOH-I: Sangre Oculta en Heces por método inmunológico

SOH-Q: Sangre Oculta en Heces por método químico

sTFR: Receptor Soluble Transferrina

TACO: Transfusion Associated Circulatory Overload

TAMIS: Cirugía Transanal Mínimamente Invasiva

TD: Tubo Digestivo

Tf: Transferrina

TFR: Receptor transferrina

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury

TSAT: Saturación Transferrina

VCM: Volumen corpuscular medio

VVP: Valor predictivo positivo

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Cáncer Colorrectal y Prevalencia global. Datos Actuales en España. Progresión de la Enfermedad. Factores Predisponentes. Programas de Detección Precoz.

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y representa una barrera importante para mejorar la calidad y expectativa de vida en todos los países del mundo. El cáncer colorrectal (CCR) es el tercero más diagnosticado con una prevalencia de aproximadamente 10,0% a nivel mundial y representa la segunda causa de mortalidad (9.3 %) por esta enfermedad a nivel global (1).

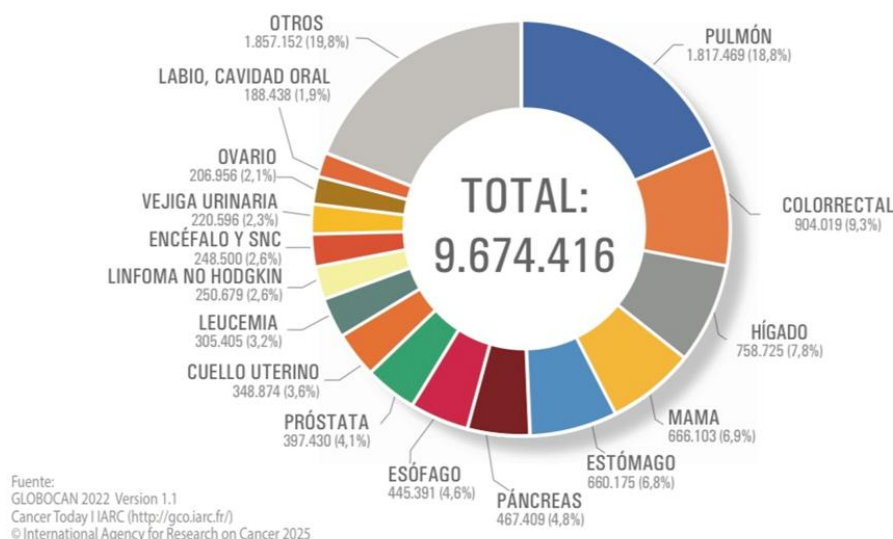


Figura 1. Imagen tomada de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)-Las cifras del cáncer en España 2025.

Globocan 2020 Version 1.1. Cancer Today.

El CCR es el tumor con mayor incidencia en España. Según datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (2), a 31 de diciembre de 2020, existían en España un total de 2.265.152 personas con cáncer (1.198.193 mujeres y 1.066.959 hombres), de las que unas 340.089

(un 15 % del total de cánceres) tenían, o habían tenido, un cáncer de colon o recto; es decir 340.089 personas, lo que representa una incidencia global de 718,2 por 100.000 habitantes (**Figura 2**). En 2023, se realizaron 40.203 nuevos diagnósticos de CCR, siendo el segundo tumor más diagnosticado, si diferenciamos por sexos: hubo 24.385 nuevos casos en hombres (después del cáncer de próstata) y 15.818 en mujeres (tras el cáncer de mama). Supone la segunda causa de muerte por cáncer, sólo por detrás del cáncer de pulmón. Según los datos del observatorio del cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), en 2023 fallecieron a causa del cáncer colorrectal 15.385 personas. Estratificado por sexos, el cáncer colorrectal supone la segunda causa de muerte por cáncer tanto en varones (por detrás del cáncer de pulmón) como en mujeres (por detrás del cáncer de mama).

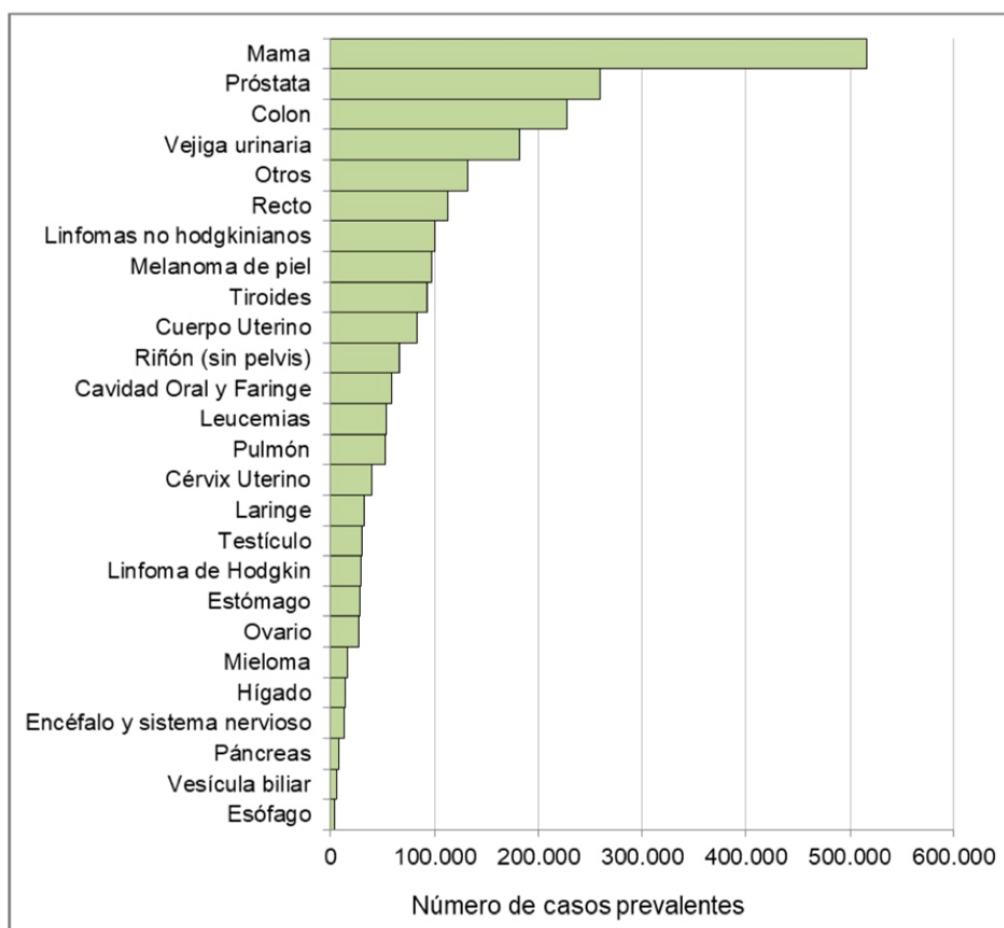


Figura 2. *Imagen tomada de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)-Prevalencia total de cáncer (número de casos). España, 31 de diciembre 2020, ambos sexos.*

El informe publicado en 2024 por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre las cifras del cáncer en España (3), basado en las estimaciones de la REDECAN (4), señala que entre los cánceres diagnosticados que se esperan en nuestro país para este año, 2024, el CCR se sitúa como el de mayor incidencia con 44 294 nuevos casos (29 648 de colon y 14 646 de recto), seguido por los de mama (36 395), pulmón (32 768), próstata (30 316) y vejiga urinaria (22 097). En las mujeres, el cáncer de mama es el más frecuente con los señalados 36 395 casos, seguido del CCR con 17 285. En hombres el más habitual es el de próstata con 30 316 nuevos casos, situándose en este caso también en segundo lugar el CCR con 27 009 casos.

En los siguientes gráficos se refleja la evaluación temporal de las tasas de incidencia global de cáncer en España entre los años 2006-2025 en hombres y mujeres (**Figuras 3 y 4**). Estas estimaciones, como se señala en este informe de la SEOM (3) (4) y en el documento de REDECAN (5), van a previsiblemente verse alteradas por el efecto de la pandemia Covid-19.

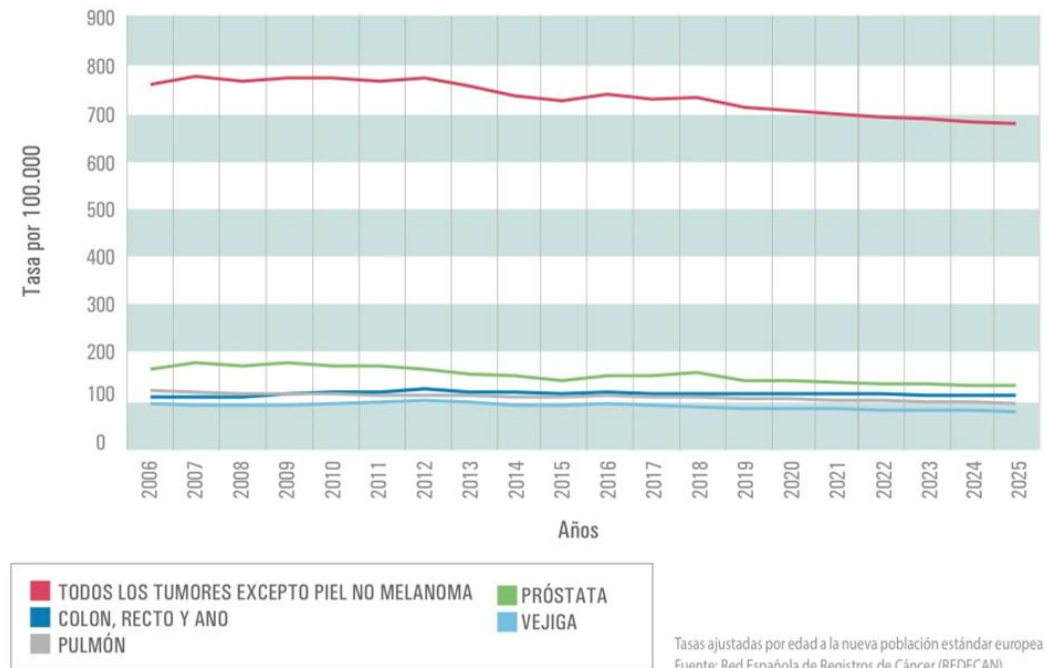


Figura 3. Imagen tomada de SEOM 2025. Evaluación temporal de las tasas de incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en hombres en España entre los años 2006-2025. Fuente: Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN)

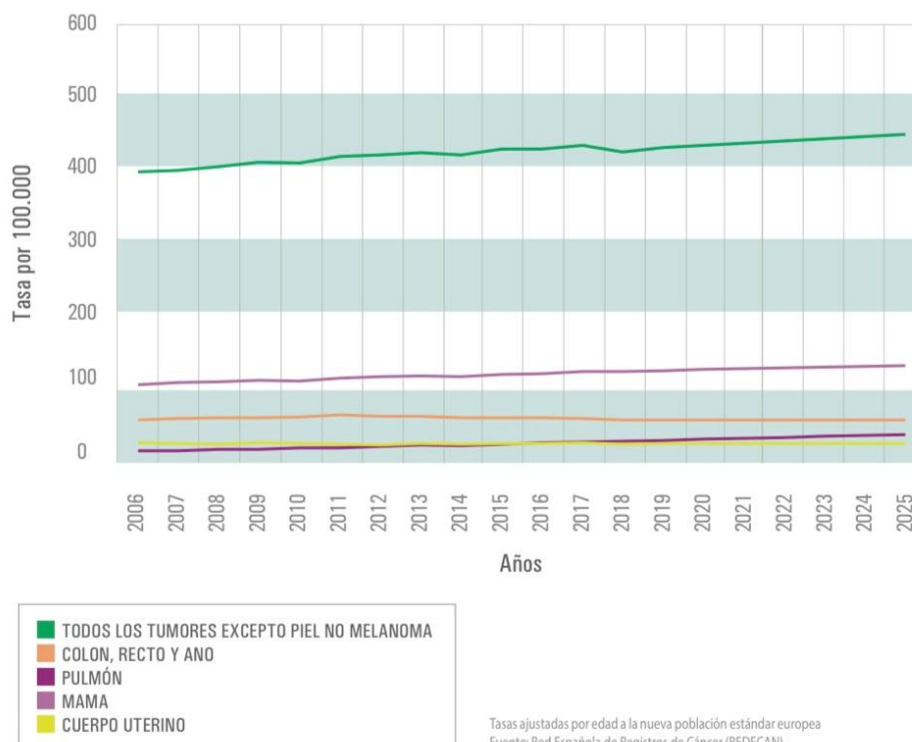


Figura 4. Imagen tomada de SEOM 2025. Evaluación temporal de las tasas de incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre los años 2006-2025. Fuente: Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN)

En cualquier caso, a pesar de esta esperanzadora tendencia en la mortalidad, es evidente que la elevada incidencia en España del CCR implica que, en los próximos años se seguirán produciendo una muy importante cantidad de nuevos casos y de nuevas muertes por este tipo de cáncer hasta situarse en 57.641 nuevos casos y del 69 % para las muertes, que alcanzarían las 28.064, tal como estima el Global Cancer Observatory (GCO) (6), de ahí la gran importancia que van a tener los programas de cribado que explicaremos más adelante.

En las últimas décadas, el número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado a causa del incremento de la población (en 1990 había unos 38.850.000 habitantes mientras que en el 2024 hay unos 48.946.935 habitantes), el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo (tabaco, alcohol, contaminación, obesidad, sedentarismo, entre otros muchos) y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal y los de mama, cérvix o próstata, el aumento de la detección precoz. De hecho, no hay que olvidar que, si los programas de detección precoz son adecuados, primero conducen a un aumento de los casos incidentes (invasivos) y, posteriormente, a una posible disminución de los casos invasivos, un mayor diagnóstico de carcinomas in situ y también a una reducción de la mortalidad (7).

Los tumores de CCR progresan lentamente a lo largo de los años, desde adenomas precancerosos hasta carcinomas invasivos (8). El adenocarcinoma de colon es la neoplasia maligna más frecuente del tubo digestivo (TD) y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Es responsable de casi el 10% de todas las muertes por cáncer en todo el mundo (1). El diagnóstico de la enfermedad comienza con la sospecha clínica. La mayoría de los casos de CCR se diagnostican tras la aparición de los síntomas, siendo la hematoquecia (9) y los secundarios a la anemia (10) los que tienen mayor valor predictivo positivo (VPP) para detectar el CCR. Existe evidencia de que, en comparación con el CCR diagnosticado por síntomas, el CCR que se detecta por cribado, se asocia a mejor pronóstico (11) (12). En general, los adenocarcinomas se distribuyen aproximadamente por igual en toda la longitud del colon. Los tumores de la porción proximal del colon a menudo crecen como masas exofíticas polipoideas que se extienden a lo largo de una pared del ciego de gran calibre y el colon ascendente; estos tumores rara vez producen una obstrucción. Por el contrario, los carcinomas de la porción distal del colon tienden a ser lesiones anulares que

producen estenosis en «anillo de servilleta» y estrechamiento luminal hasta el punto de la obstrucción (13).

El tratamiento del CCR incluye quimioterapia, radioterapia y cirugía, siendo esta última el pilar fundamental del tratamiento. Los dos factores pronósticos más importantes son la profundidad de la invasión y la presencia de metástasis ganglionares. Se ha observado un aumento en la supervivencia a los cinco años debido a los avances quirúrgicos, así como con el empleo de terapias neoadyuvantes (14).

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 un microbiota intestinal desfavorable (15). Aun así, la edad media en la que se diagnostica el cáncer de colon sigue siendo en torno a los 60-70 años (16).

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 (17). 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 para identificar a los pacientes con posibles mutaciones y hacer la prueba genética. 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 (18). 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 (19). 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 (20).

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 que se incluyen dentro de los servicios de la cartera de salud pública.

El cribado de cáncer colorrectal es un proceso mediante el cual se realizan pruebas para detectar la presencia de cáncer o pólipos precancerosos en personas que no presentan síntomas de la enfermedad. Entre otras, estas pruebas médicas pueden incluir:

- Cribado poblacional: Mediante test de sangre oculta en heces a partir de los 50 años en población asintomática con una detección anual o bianual. Los programas poblacionales españoles han adoptado la sangre oculta en heces (SOH) como prueba de cribado y en la actualidad todos utilizan la determinación de sangre oculta en heces por método inmunológico (SOH-I), basados en una reacción antígeno-anticuerpo que detecta específicamente la Hb humana, han experimentado un gran desarrollo en los últimos años y actualmente son la alternativa a las pruebas químicas. Sus principales ventajas son las siguientes:
 - Detectan específicamente Hb humana en las heces y en concentraciones menores (40 a 300 μg de Hb.g⁻¹ de heces) que los test químicos.
 - El análisis automatizado evita la subjetividad de la lectura de los test cualitativos y permite el estudio de grandes grupos de población en poco tiempo lo que los hace ideales para cribados poblacionales.

- Seleccionan con bastante precisión a los individuos candidatos para realización de una colonoscopia, de tal manera que aproximadamente la mitad de los pacientes con un test de SOH-I presentan una neoplasia CCR significativa.
- Al modificar el punto de corte de para la detección de Hb fecal se adecuan a la disponibilidad de pruebas endoscópicas.
- Cuando se utilizan puntos de corte de Hb fecal entre 50 y 150 μg de Hb.g-1 detectan más del doble de CCR y adenomas avanzados que los test de sangre oculta en heces químicos (SOH-Q) con una tasa de falsos positivos bastante razonable.
- La población lo acepta mejor al tratarse de una prueba simple y fácil lo que se traduce en un aumento de participación en los programas de cribado (21).
- Colonoscopia: En pacientes con factores de riesgo personal o familiar con inicio 10 años antes de la edad en que presentó la enfermedad su familiar. En situaciones de CCR hereditario se seguirán recomendaciones especiales de cribado a seguimiento por digestivo.

El objetivo principal del programa de cribado del CCR es diagnosticar el tumor de forma precoz, para un mejor tratamiento que pueda disminuir la mortalidad de la enfermedad y mejorar el pronóstico y calidad de vida de las personas afectadas. Esto también nos va a permitir emplear tratamientos menos invasivos y muy efectivos a lo que han contribuido el desarrollo de técnicas endoscópicas avanzadas que permiten la resección de tumores en estadio inicial. Un ejemplo de ello es la cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS) que reviste menor invasividad, reduciendo los riesgos asociados y permitiendo una recuperación precoz para pólipos o tumores en el recto o ano que puedan ser extirpados mediante esta técnica (22).

4.2. Anemia. Definición según la Organización Mundial de la Salud. Prevalencia en CCR.

La anemia es el descenso de la masa eritrocitaria de un individuo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como una condición en la que el número de glóbulos rojos o su capacidad de transportar oxígeno es insuficiente para cubrir las necesidades fisiológicas, que varían con la edad, el sexo, la altitud y otras circunstancias como el consumo de tabaco o el embarazo (23).

La prevalencia global de pacientes anémicos es de 1.92 billones con las mayores tasas en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo. La prevalencia de la anemia preoperatoria de cualquier causa varía según el tipo de cirugía, y se estima en un 30% (24), siendo la mitad de los casos por carencia de hierro. A pesar de estos datos, sigue siendo infradiagnosticada a nivel

mundial. Tiene un impacto negativo en la calidad de vida y se comporta como un marcador de riesgo de morbilidad.

Dado que la determinación de la masa eritrocitaria es una prueba compleja y poco disponible en la práctica clínica el diagnóstico de la anemia se realiza por la cifra de Hb y otros parámetros eritrocitarios disponibles en un hemograma, en comparación con los de la población normal:

- Hemoglobina: Indica la cantidad total de hemoglobina en gramos por litro de sangre total (g.L-1) o por cada 100 ml (g.dL-1).
- Recuento eritrocitario: Es el número de glóbulos rojos en un volumen determinado de sangre total.
- Hematocrito: Es el porcentaje del volumen de sangre total ocupado por los hematíes (22).

En 1968, la OMS (25) definió la anemia según los niveles de hemoglobina (Hb) en función del sexo: ≤ 12 g. dL-1 en mujeres y ≤ 13 g.dL-1 en hombres, aunque posiblemente en la actualidad dicha definición esté en discusión, especialmente en el escenario prequirúrgico. Recientemente se ha objetivado que en las mujeres a partir de los 50 años su nivel de Hb aumenta, equiparándose al de los hombres. Por otro lado, las mujeres tienen un menor volumen sanguíneo circulante y una menor masa de glóbulos rojos en comparación con los hombres, por lo que, a igualdad de sangrado,

el riesgo de recibir una transfusión es un 10% mayor. En este contexto perioperatorio, en las mujeres no gestantes, se debería considerar anemia preoperatoria una $Hb < 13 \text{ g.dL}^{-1}$ (26).

La anemia preoperatoria es la alteración más frecuente en los pacientes oncológicos que serán sometidos a cirugía de resección tumoral. Su prevalencia está determinada por el fenotipo oncológico y su tratamiento (27). Los tumores digestivos son los que presentan cifras de hemoglobina (Hb) más bajas (28). Se ha estudiado mucho en el caso del CCR, la relación entre la tasa de transfusión y el peor pronóstico en pacientes que requieren tratamiento quirúrgico (29).

Las neoplasias hematológicas son las que presentan mayor tasa de anemia, y entre los tumores sólidos, son los gastrointestinales los que más frecuentemente se acompañan de anemia (6).

La anemia preoperatoria es el principal factor predictivo de transfusión de sangre alogénica, y tanto la transfusión como la anemia se asocian de manera independiente con un aumento de la morbilidad postoperatoria (30) (31). En el CCR las tasas de transfusión perioperatoria oscilan entre un 21,6-65,1% (30). Por ello, el tratamiento de la anemia preoperatoria constituye el pilar fundamental de los protocolos PBM, por sus siglas en inglés Patient Blood Management.

La anemia preoperatoria, inclusive la moderada, se asocia a mayor mortalidad perioperatoria (OR 2.90), mayor índice de infecciones (OR 3.75), más episodios de insuficiencia

renal (OR 3.75), más episodios de ictus en cirugía cardíaca (OR 1.28) y mayor probabilidad de recibir una transfusión (OR 5.04) (26).

La prevalencia de anemia perioperatoria en pacientes con CCR se estima entre 30-67% (según la definición de la OMS) en cualquier momento de la enfermedad. Aquina et al (29) ya describieron en el 2017 que las transfusiones de sangre perioperatorias se asocian con una supervivencia más corta, independientemente de la sepsis, después de la resección del cáncer de colon. Sin embargo, recibir una transfusión y desarrollar sepsis tiene un efecto aditivo y se asocia con una supervivencia aún peor. Las prácticas restrictivas de transfusión perioperatoria son una posible estrategia para reducir las tasas de sepsis y mejorar la supervivencia tras la cirugía de cáncer de colon.

4.2.1 Etiopatogenia de la anemia.

La anemia es el resultado de una o más combinaciones de tres mecanismos básicos:

- Pérdida de sangre (factor etiológico más frecuente en países desarrollados)
- Disminución de la producción de hematíes
- Exceso de destrucción de hematíes (hemólisis)

Los defectos de producción se caracterizan por una disminución en la cifra de reticulocitos (reticulocitopenia). La supervivencia de los hematíes es de 120 días, por lo que el mantenimiento de un número estable requiere la renovación diaria de 1/120 de todos los eritrocitos. El cese completo de la producción de hematíes conlleva una disminución de su valor basal en un 10% a la semana y una reticulopenia (23).

La anemia supone la hipoxia de órganos y tejidos y para evitar su alteración funcional se ponen en marcha unos mecanismos compensadores que facilitan la oxigenación tisular y determinan en gran parte los signos y síntomas del síndrome anémico (23):

Incremento de la capacidad de la hemoglobina para ceder oxígeno a los tejidos, como consecuencia de la desviación de la derecha de la curva de disociación de la Hb. Esta disminución de la afinidad de la Hb por el oxígeno es debida al descenso de pH y al aumento del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

Redistribución del flujo sanguíneo hacia los tejidos más sensibles a la hipoxia (cerebro y miocardio), en perjuicio de otros como la piel, el sistema esplácnico y el riñón. El riñón soporta mejor la redistribución del flujo porque en condiciones normales recibe el doble de aporte de oxígeno del mínimo necesario; aun así, la vasoconstricción renal condiciona una disminución del flujo y filtración glomerular que, unido a la hipersecreción de aldosterona, produce una retención de sal y líquidos y los consiguientes edemas.

Aumento del gasto cardíaco, que en situaciones graves puede incluso cuaduplicarse. El gasto cardíaco aumenta gracias a la disminución de la postcarga por el descenso de las resistencias periféricas y de la viscosidad sanguínea. En casos graves, la disminución de la concentración de oxígeno en la circulación coronaria servirá de estímulo para aumentar más el flujo cardíaco. La presión sistólica suele mantenerse, pero la diastólica tiende a descender y la tensión diferencial aumenta.

Aumento de la eritropoyesis hasta 6-7 veces, mediado por el incremento de la producción de eritropoyetina (EPO), que pasa de 10 mU.ml⁻¹ en condiciones basales a 10.000 mU.ml⁻¹ en la anemia. La hipoxia tisular determina un aumento de la expresión de factor inducido por la hipoxia 2 alfa (HIF-2 α), que estimula la síntesis de EPO a nivel renal. Además, se reduce la maduración eritrocitaria en unos 3 a 4 días, por lo que aumenta el número de reticulocitos y su tamaño.

La eficacia en el grado de compensación de la anemia está determinada por una serie de factores siendo de la máxima importancia la velocidad de instauración de esta. Así, en la hemorragia aguda, la disminución de un 30% de la masa de eritrocitos puede producir rápidamente un shock hipovolémico, mientras que, si la instauración es más lenta, con anemias de igual intensidad, es frecuente encontrar pacientes asintomáticos.

La edad y el estado cardiovascular del enfermo condicionan también los síntomas de la anemia. Los pacientes jóvenes toleran concentraciones bajas de Hb mejor que el paciente anciano en el que puede existir además un compromiso de oxigenación miocárdica.

El grado de reducción en la capacidad de transporte y liberación de oxígeno por la Hb determina la clínica en el sujeto. La Hb S oxigena mejor que la Hb A y, por tanto, niveles más bajos de Hb S son mejor tolerados que niveles superiores de Hb A.

La intensidad en la disminución de la concentración de Hb es un factor condicionante de las manifestaciones clínicas en sí mismo: cifras de Hb de 6 g.dL⁻¹ se toleran peor que 8 g.dL⁻¹, aunque esto puede verse modificado por factores descritos previamente (23).

4.2.2. Manifestaciones clínicas.

De la anemia: Astenia, palidez, disnea, acúfenos, cefalea, sensación de inestabilidad cefálica, palpitaciones, etc.

De la ferropenia: picor, síndrome de piernas inquietas, trastornos trófico-epiteliales, alteraciones cognitivas y del comportamiento.

De la causa de ferropenia: Síndrome tóxico, melenas, hematoquecia, hipermenorrea, epistaxis recurrente, hematomas, etc.

4.2.3 Ferropenia. Metabolismo del hierro.

El hierro es un mineral esencial para numerosas funciones biológicas, especialmente en la síntesis de hemoglobina, la producción de energía mediante la conversión de azúcar sanguíneo en energía y la función enzimática estando presente en los complejos de la superfamilia de citocromo P450 y catalasa, que metabolizan fármacos y degradan peróxido de hidrógeno y en la producción de enzimas, nuevas células, aminoácidos, hormonas y neurotransmisores.

Por otro lado, entre otras funciones podemos mencionar el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), interviniendo en mielinización de la sustancia blanca y el desarrollo y funcionamiento de los diferentes sistemas de neurotransmisores, como sistemas de dopamina, norepinefrina y serotonina y en el funcionamiento apropiado del sistema inmune (32).

El hierro es un micronutriente esencial con capacidad para intercambiar electrones. Participa en el transporte de oxígeno, la respiración celular, en la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y en la proliferación celular.

El hierro corporal se encuentra en el organismo de diferentes formas (33):

- Hemoproteínas que contienen hierro como: hemoglobina (65%), mioglobina (10%) y enzimas (prolilhidroxilasas, catalasas, peroxidasas y citocromos) (5%), que son

importantes como sensores y transportadores de oxígeno, o para el transporte de electrones respectivamente.

- Enzimas de hierro-azufre: (flavoproteínas, hemo- flavoproteínas) que participan en el metabolismo energético.
- Proteínas de almacenamiento (20%) y transporte de hierro (0,1%), como: ferritina (Ft) y hemosiderina, transferrina, lactoferrina, las cuales actúan en la absorción, el transporte y el almacenamiento de hierro.
- Otras enzimas con hierro no hemínico y azufre (Fe-S) que contienen centros redox; con un ion hierro, se denominan rubredoxinas y con dos o cuatro iones hierro son las denominadas ferredoxinas

El hierro es conservado y continuamente reciclado por el organismo. Llega a los tejidos unido a la transferrina, que lo capta al ser liberado por los enterocitos y los macrófagos. En la superficie celular, la transferrina diférrica se une a su receptor y el complejo resultante es endocitado y el hierro liberado dentro de la célula. Una vez allí es transportado a la mitocondria para la síntesis del hemo o de los grupos Fe/S que forman parte de muchas metaloproteínas. El exceso de hierro es almacenado como ferritina y eliminado durante la decamación celular (34) (35).

Su metabolismo es estrictamente regulado para prevenir tanto la deficiencia como la toxicidad. En su metabolismo se implican cuatro tipos de células con funciones específicas: (1) enterocitos duodenales, (2) hepatocitos, (3) eritrocitos y (4) macrófagos del sistema mononuclear fagocítico (SMF). El SMF incluye todas las células derivadas de los precursores monocíticos de la médula ósea (monoblasto y promonocito), los monocitos de la sangre periférica y los macrófagos o histiocitos de los distintos órganos y tejidos (36).

Las etapas relevantes en el metabolismo del hierro son **Figura 5**: 1) Absorción. 2) Transporte por sangre. 3) Captación celular y utilización. 4) Almacenamiento. 5) Reciclaje.

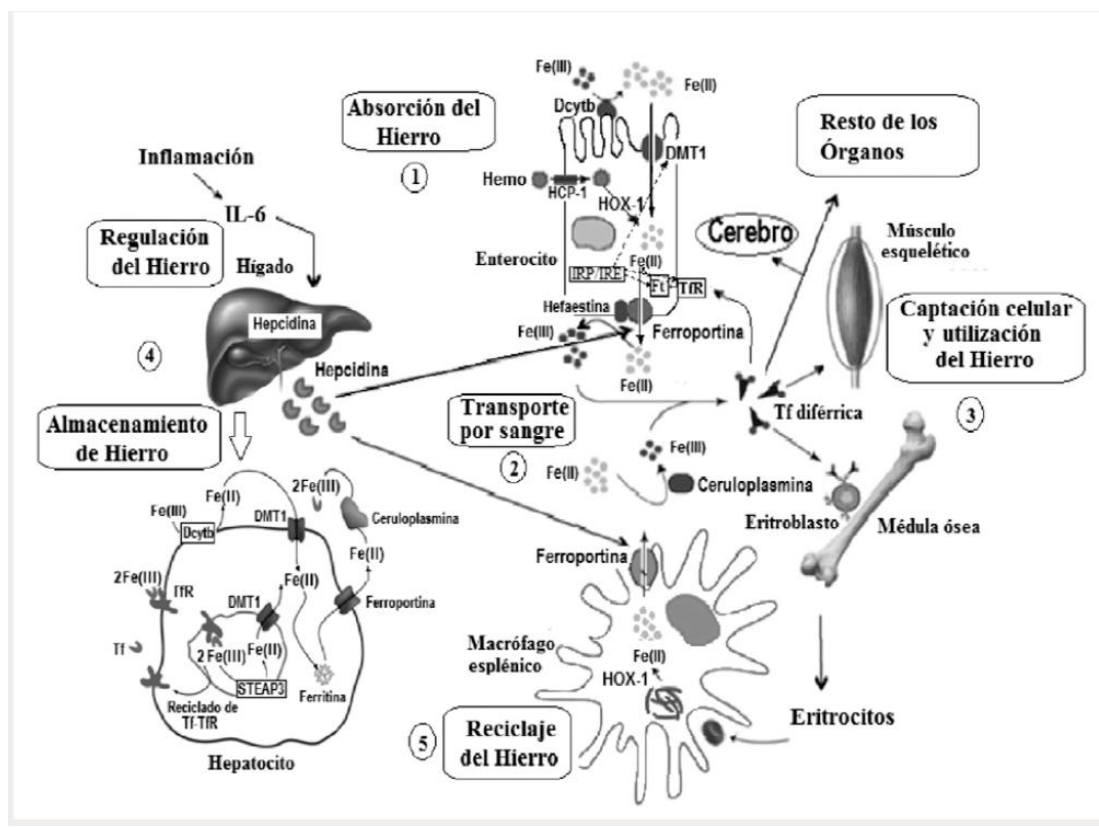


Figura 5 Regulación del Metabolismo del Hierro DMT1: transportador de metales divalentes-1 (Nramp-2); Dcytb: citocromo b duodenal (ferrirreductasa); ferroportina (IREG1); Ft: ferritina; HCP1 (SLC46A1); HOX-1: hemo-oxigenasa-1; HRG1: heme response gene-1; IRE: elementos de respuesta al hierro; IRP: proteínas reguladoras del hierro; Tfr: receptor de transferrina. Imagen tomada de Lazarowski AJ, Vitale AA, Auzmendi JA, Pomilio AB. Hierro: desde la homeostasis a la muerte por ferroptosis *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2022; 56 (4): 491-513

4.2.3.1. Absorción. En adultos aproximadamente el 95% del hierro proviene de la destrucción de los propios hematíes y sólo un 5% de la dieta (hemínico y no hemínico) que se absorbe en el duodeno y yeyuno proximal. Existen dos formas principales de hierro dietético:

- Hierro hemo (Fe^{2+}): Se encuentra en carnes y pescados. Se absorbe eficientemente mediante un transportador específico en los enterocitos denominado hemoproteína transportadora 1 (HCP1: del inglés heme carrier protein).
- Hierro no hemo (Fe^{3+}): Presente en vegetales y cereales. Debe ser reducido a Fe^{2+} por la enzima ferrirreductasa (Dcytb) y transportado al enterocito por el transportador DMT1 (divalent metal transporter 1).

Dentro del enterocito, el hierro puede:

- Almacenarse en forma de ferritina.

- Transportarse a la circulación a través de la ferroportina, regulada por hepcidina, la hormona clave en la homeostasis del hierro.
- Ser oxidado por la hephaestina, una proteína de membrana basolateral en los enterocitos del intestino delgado oxida el hierro Fe^{+2} a Fe^{+3} , facilitando su transporte a través de la membrana para su incorporación a la apotransferrina circulante.

4.2.3.2. Transporte y distribución. El hierro transportado por el plasma está unido a la transferrina humana que tiene una vida media de 8 a 10 días y es sintetizada principalmente en el hígado y también por el SMF. La síntesis de Tf es inducida por la deficiencia de hierro y por la hipoxia, pero también es una proteína de respuesta negativa en fase aguda, ya que se observa que disminuye en procesos inflamatorios, cáncer y ciertas enfermedades crónicas (coincidiendo con un bloqueo en la utilización del hierro y aumento de los depósitos en dichos procesos) (37).

El hierro unido a la transferrina es transportado a los tejidos, especialmente a la médula ósea para la eritropoyesis. La forma de captación en las células es mediante una interacción con el receptor de transferrina (TfR1) homodimérico que se encuentra en la superficie celular y el complejo Fe (III)- Tf-TfR se internaliza en las endosomas mediante endocitosis.

La Tf tiene tres propósitos: 1) mantener el Fe en estado soluble en las condiciones fisiológicas; 2) prevenir la toxicidad por radicales libres mediada por Fe y 3) facilitar el transporte

a las células. Además, se ha planteado que la concentración de Tf – Fe²⁺ modula la expresión de la hepcidina (38).

4.2.3.3. Almacenamiento del hierro. El hierro es muy tóxico, por eso es esencial almacenarlo y liberarlo de manera controlada. Las células han resuelto el problema de almacenamiento de hierro mediante las ferritinas, familia de proteínas intracelulares que secuestran hierro en el core o núcleo de una cápsula esférica de proteína, como un mineral hidratado de óxido férrico-fosfato $[\text{FeO}(\text{OH})]_8[\text{FeO}(\text{H}_2\text{PO}_4)]$, que está unido covalentemente en el interior de la pared de la proteína. Puede almacenar en su interior hasta 4500 iones de hierro, concentración equivalente a 0,25 M de hierro dentro de la proteína. La ferritina, aumenta ante el exceso de iones Fe (III) y se la describe como una proteína enorme con 24 subunidades y con un peso molecular de 474 kDa.

Los complejos de ferritina se encuentran en todas las células, pero son más comunes en la médula ósea, hígado y bazo. Normalmente el hierro se almacena principalmente en el hígado (hepatocitos), como ferritina o hemosiderina. La ferritina del hígado es la fuente fisiológica primaria de hierro de reserva del cuerpo. El hierro unido a transferrina (Fe-Tf) es tomado de la sangre por los hepatocitos, debido a la unión de la holo-Tf al receptor de transferrina (TfR). El hierro libre circulante llamado hierro no unido a transferrina (NTBI), que es sumamente escaso y excepcional, también puede ser absorbido por los hepatocitos mediante DMT1 (transportador de metales divalentes 1) (32).

4.2.3.4. Regulación del metabolismo del hierro (Figura 6).

Hepcidina: En los enterocitos, la absorción, el almacenamiento y la exportación de hierro están críticamente regulados por varias proteínas del metabolismo del hierro, como la hepcidina. Su síntesis y secreción por los hepatocitos depende de los niveles de hierro en el organismo y de la existencia de procesos inflamatorios, estrés del sistema mononuclear fagocítico (SMF), eritropoyesis e hipoxia (39).

La Hepcidina es un regulador negativo que inhibe la ferroportina, disminuyendo la absorción y movilización del hierro. Su producción aumenta en presencia de inflamación o sobrecarga de hierro y disminuye en la anemia o hipoxia (40).

La homeostasia celular es coordinada postranscripcionalmente por las proteínas reguladoras de Fe, IRP/IRE (Iron Regulatory Proteins/Elements) que regulan la expresión de ferritina y el receptor de transferrina según los niveles celulares de hierro (41). Cuando los niveles de hierro son bajos estas proteínas son capaces de enlazar elementos respondedores al hierro (IRE: del inglés iron-responsive element). Los IRE son estructuras de tallo-bucle en las regiones sin traducir de ARNm y que están presentes en la ferritina y la ferroportina.

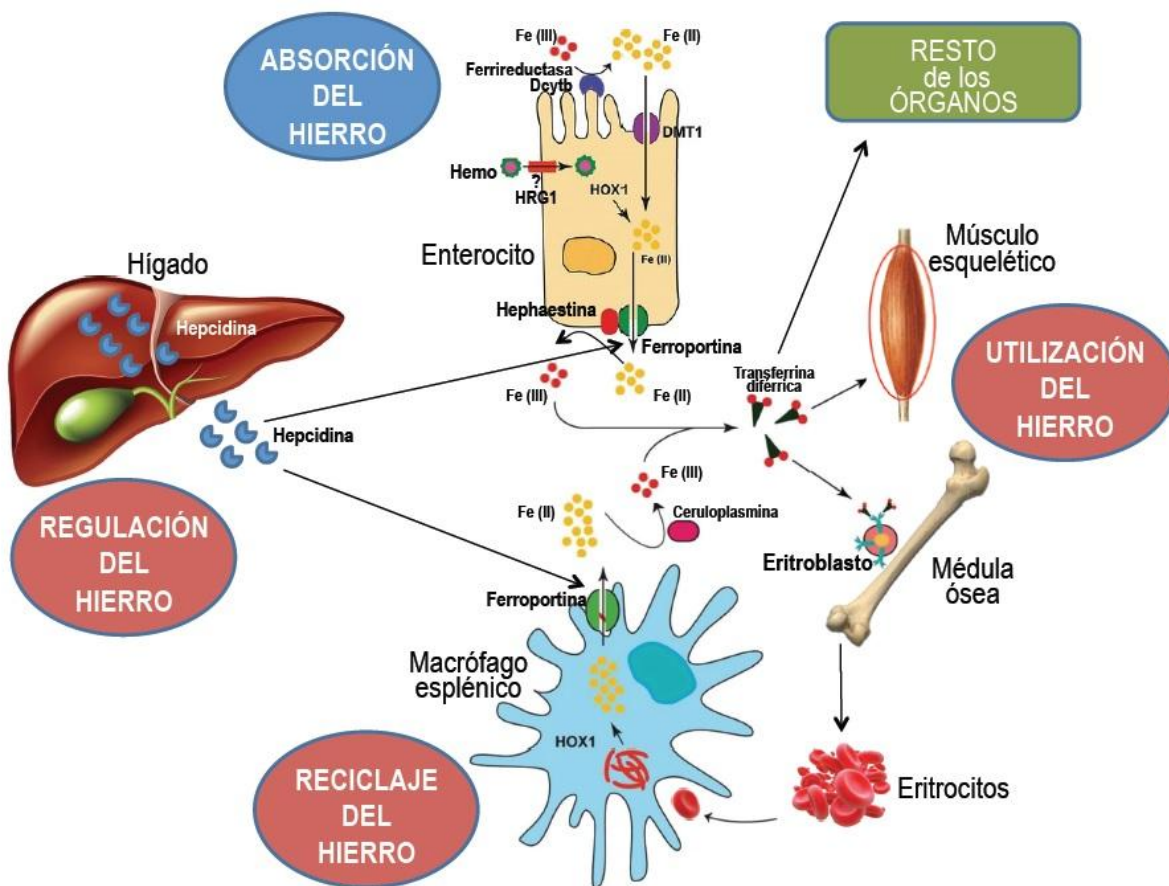


Figura 6 Regulación del metabolismo del hierro Imagen tomada del Perel C, Bevacqua RJ (2016). Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia cardíaca*, 11(2), 78-97.

4.2.3.5. Excreción del hierro. El cuerpo no posee un mecanismo activo de excreción del hierro. Su eliminación ocurre por descamación celular en el intestino, piel y pérdidas sanguíneas (41-44) (**Figura 7**).

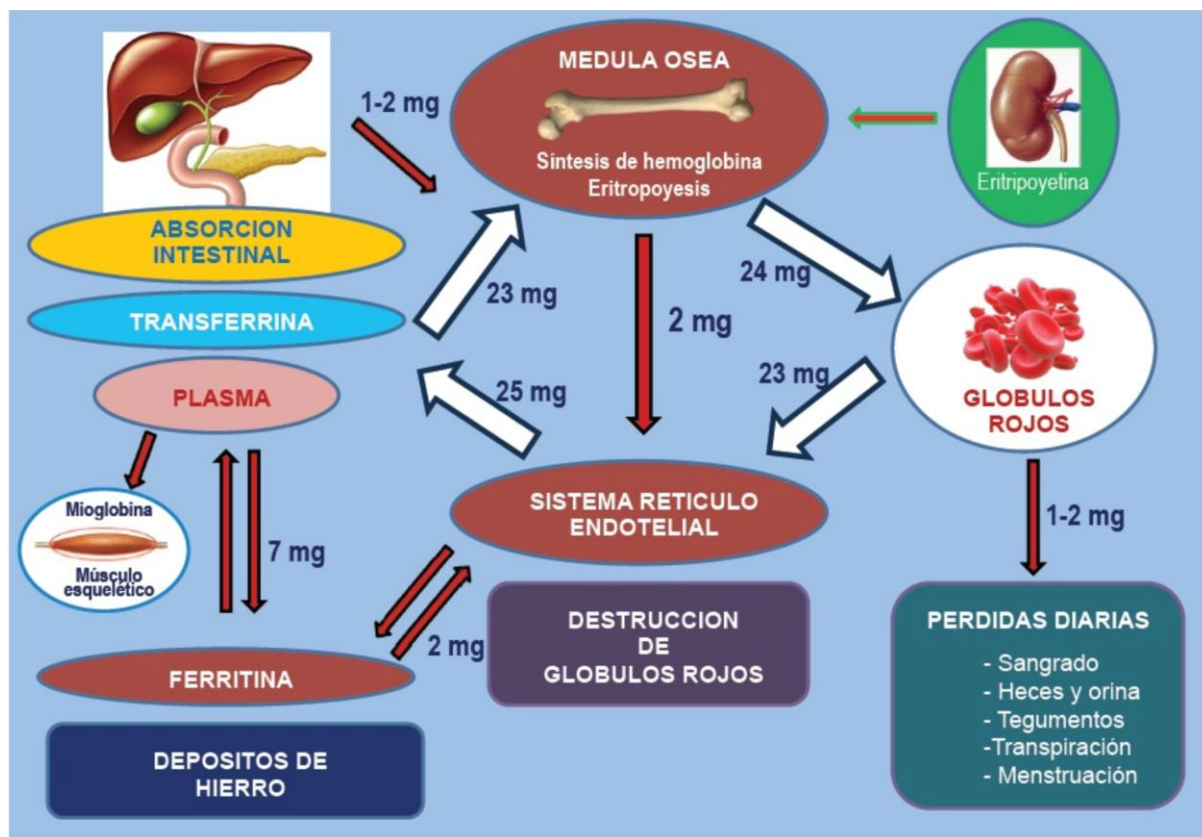


Figura 7. Metabolismo y distribución del hierro del organismo Imagen tomada de Perel C, Bevacqua RJ (2016).

Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. Insuficiencia cardíaca, 11(2), 78-97.

El déficit de hierro altera el desarrollo cognitivo durante la infancia, disminuye la actividad física e intelectual del adulto y aumenta la morbilidad asociada al embarazo. No es necesario solo para la eritropoyesis sino como ya hemos comentado también participa en el correcto funcionamiento de múltiples órganos como el corazón, los músculos, el SNC.

La ferropenia es el desequilibrio en el metabolismo del hierro de cualquier etiología que conduce a un déficit de este.

4.2.4. Tipos de anemia

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.

4.2.4.1. Anemia por déficit de hierro

Es aquella debida a una eritropoyesis deficiente por falta o disminución del hierro medular. Es el tipo de anemia más prevalente en el mundo. Es el resultado final del balance negativo de hierro persistente, que tiene dos etapas previas con depleción de los depósitos de hierro y eritropoyesis deficiente en hierro. Representa un estado avanzado de déficit nutricional de hierro. Incluye:

- El déficit absoluto (sin hierro en los depósitos)
- El déficit funcional (cuando la demanda es mayor al aporte)
- El secuestro de hierro (cuando el hierro almacenado no está disponible)
- Coexistir varias de las condiciones simultáneamente

Pueden existir causas evidentes de pérdida de hierro (antecedentes de hemorragia como melenas o metrorragias), sin embargo, el diagnóstico etiológico puede deberse a varias causas, sobre todo en el paciente de edad avanzada (23) (45) (46) (*Tablas 1 y 2*).

GRUPOS DE RIESGO	CAUSAS
Mujer en edad fértil	Pérdidas ginecológicas, metrorragias, embarazo, lactancia
Hombres adultos y mujeres postmenopáusicas	Pérdidas hemorrágicas de origen digestivo benignas o malignas
Adolescentes	Aumento de las necesidades, menstruación, dietas y adelgazamiento
Edad > 50 años	Pérdidas hemorrágicas de origen urológico Hematuria
Cualquier grupo	Malabsorción Malnutrición Hemólisis Ferropenia de causa desconocida Donación sanguínea desconocida

Tabla 1. Grupos de riesgo y causas de anemia ferropénica

ETAPAS	I	II	III	IV
Ferritina (depósito)	Normal	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Saturación transferrina (funcional)	Normal	Normal	Disminuida	Muy disminuido
Receptor soluble transferrina	Normal	Normal	Elevado	Muy elevado
Anemia	No	No	No/Leve	Si

Tabla 2. Etapas del déficit de hierro y su relación con los parámetros bioquímicos

La astenia puede estar presente incluso con niveles de Hb normales, al ser el hierro un elemento fundamental también de la mioglobina.

4.2.4.2 Anemia por enfermedad crónica. Es la segunda causa de anemia más prevalente tras la anemia ferropénica, y se presenta en pacientes con activación del sistema inmune aguda o crónica. También denominada “anemia de la inflamación”. Se caracteriza por una producción inadecuada de eritropoyetina (EPO), una inhibición de la proliferación de precursores eritroides y trastornos en la distribución de hierro y aumento de la eritrofagocitosis. Se produce un aumento de las citoquinas que estimulan la producción de hepcidina que inhibe la absorción intestinal de hierro y disminución de la liberación del mismo por los macrófagos. Además, existe un aumento de la proteína C (PCR) (reflejo del aumento de interleuquina 6 [IL-6]) (47).

4.2.4.3. Anemia por inflamación aguda. La fisiopatología de la anemia por inflamación aguda es muy similar a la de la anemia por enfermedad crónica. En este caso, la inflamación es temporal debida a una causa transitoria como puede ser la cirugía o la inflamación aguda. Se va a producir una liberación de citoquinas que va a bloquear la disponibilidad del hierro para la hematopoyesis (23).

4.2.4.4. Anemia por déficit de vitamina B12 y/o folatos. La vitamina B12 y/o folatos sirven como coenzimas en la síntesis de nucleótidos o síntesis de purinas. La asincronía entre la maduración del citoplasma y el núcleo lleva a la macrocitosis e hipersegmentación de los granulocitos en sangre periférica. La

eritropoyesis inefectiva lleva a una hemólisis intramedular y liberación de lactato deshidrogenasa. Es frecuente en las personas mayores y se han descrito diversas causas para su déficit.

Muchas veces se presenta en su forma no anémica. Síndrome denominado déficit moderado o preclínico de vitamina B12. El déficit de cobalamina aumenta de manera importante en la población anciana, en gastrectomizados y en vegetarianos estrictos, pero solo una pequeña proporción de los casos son anemias perniciosas por déficit de factor intrínseco.

Los valores subóptimos de esta vitamina están relacionados con gastritis crónicas, sobrecrecimiento intestinal bacteriano o bloqueo de la absorción por tratamientos tan habituales como son la metformina o los inhibidores de la bomba de protones, pero aún más prevalente en pacientes alcohólicos, hepatópatas y vegetarianos estrictos (48).

El déficit de la vitamina B12 o cobalamina no se presenta hasta varios años después de tener una dieta deficiente o tener alterada su absorción.

El déficit de ácido fólico da lugar a anemia megaloblástica en unos cinco meses. La vitamina C aumenta la absorción del ácido fólico.

Antes de iniciar un tratamiento es mejor determinar los valores séricos de ácido fólico y vitamina B12. No se debe iniciar in tratamiento con ácido fólico sin asociar B12, ya que podría agravar las lesiones neurológicas.

4.2.4.5 Otras anemias. Otras anemias incluyen aquellas derivadas de alteraciones congénitas de la Hb, las que aparecen en la enfermedad hepática, en el síndrome mielodisplásico, en el hipotiroidismo y otras causas (*Figura 8*).

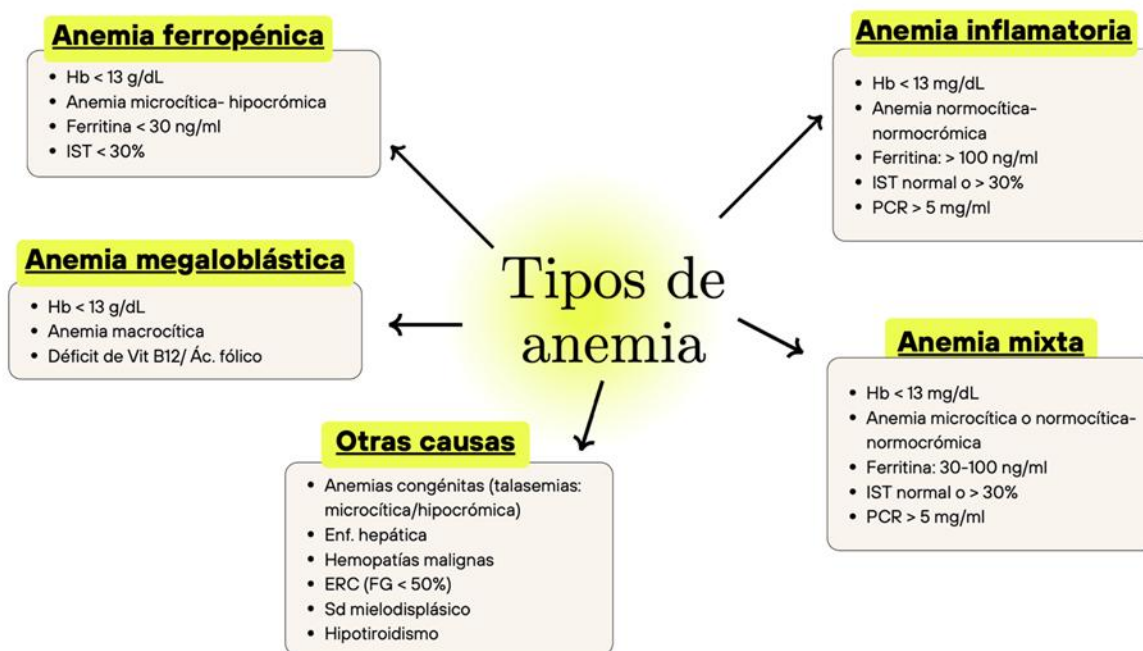


Figura 8. Resumen de los diferentes tipos de anemia y sus características principales

4.2.5. Test analíticos para evaluar la anemia

Para evaluar la anemia es preciso incluir en la analítica preoperatoria las siguientes determinaciones (23):

➤ Hemograma

- Hb: La cifra de Hb es el parámetro más importante para el diagnóstico de la anemia.
- Volumen corpuscular medio (VCM): Es el tamaño promedio de los glóbulos rojos. Es un dato clave para establecer una primera orientación diagnóstica de la anemia y nos permite clasificar la anemia en función de si el VCM es bajo, normal o elevado.
- Hemoglobina corpuscular media (HCM): Es la cantidad de Hb promedio de un hematíe. Una HCM baja indica la disminución del contenido de Hb por célula y se traduce en una hipocromía en el frotis de sangre periférica. Dicho descenso se ve en la anemia ferropénica.
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): Es la cantidad de Hb relativa al tamaño del hematíe. Sus valores muy bajos son típicos de la anemia ferropénica y los valores muy altos reflejan una esferocitosis.

- Amplitud en la curva de distribución de los eritrocitos (ADE): Es una medida que refleja la variación del tamaño de los hematíes. Se refleja en el grado de anisocitosis en el frotis. Un ADE elevado se observa en la anemia ferropénica y en pacientes con anemia que han recibido transfusiones.
- Parámetros férricos: Saturación de la transferrina, ferritina y el receptor soluble de la transferrina
- Saturación de la transferrina: Su porcentaje nos proporciona un reflejo instantáneo del comportamiento del transporte de hierro. Es un parámetro muy lábil que se ve afectado por la gran variación interdía y circadiana del hierro sérico y también por la variabilidad de la transferrina sérica. No es un reactante de fase aguda.

Una saturación de la transferrina inferior al 20% (junto con anemia normocítica o microcítica) es indicador de déficit funcional de hierro y nos obliga a evaluar el hierro de depósito a través de la ferritina sérica para clasificar el tipo de anemia.

Una saturación de la transferrina superior al 20% debemos fijarnos en el volumen corpuscular del hematíe que si es macrocítico debemos mirar los niveles de vitamina B12 y/o folatos. Si son normales, podemos encontrarnos con una anemia

por insuficiencia renal o hepática, hipotiroidismo, mielodisplásica y otras causas. Si los niveles de vitamina B12 y ácido fólico están disminuidos podría tratarse de una anemia megaloblástica.

- Ferritina sérica: Es considerada la principal prueba para detectar estados de deficiencia o sobrecarga de hierro corporal. Su valor es proporcional a los depósitos de hierro e indica la cantidad de hierro disponible en el organismo.

Sus valores disminuyen de manera directamente proporcional a medida que se consumen los depósitos de hierro. En la población adulta una ferritina < 30 es indicador de anemia ferropénica. Un valor entre 30 y 100 nos indica la existencia de una anemia inflamatoria crónica sin déficit de hierro. Hay que tener en cuenta que el valor de la ferritina aumenta con la edad y un valor $< 45 \mu\text{g/ml}$ en > 65 años es sugestivo de déficit de hierro.

Y no nos podemos olvidar que se trata de un reactante de fase aguda porque lo que antes situaciones de infección, inflamación y neoplasias vamos a tener sus valores aumentados de manera desproporcionada al estado de hierro en los depósitos. El consumo excesivo de alcohol y la lesión del parénquima hepático también van a provocar aumentos de la ferritina de forma desproporcionada a los depósitos de hierro.

- Receptor soluble de la transferrina: Su función principal es unir la transferrina e internalizarla en la célula. En los humanos, el 75% de los receptores de la transferrina se encuentran en los precursores eritroides en la médula ósea. Cuando se produce la depleción de hierro funcional, la concentración del receptor soluble de la transferrina aumenta progresivamente y la concentración de Hb empieza a descender.

Sus valores circulantes no se modifican en los estados de inflamación ni por la enfermedad crónica lo que nos va a permitir diagnosticar el déficit de hierro en pacientes de edad avanzada que presentan valores de ferritina sérica normales. Sin embargo, presenta falsos positivos en las anemias hemolíticas, la eritropoyesis infectiva asociada a anemia megalobástica, la mielodisplásica y la talasemia mayor. También se ve aumentado en los tratamientos con agentes estimulantes de la eritropoyesis (46) (*Tablas 3 y 4*).

- Vitamina B12 y ácido fólico. Vitamina B12: Los valores normales son de 200 a 900 pg/ml (48). Las causas de deficiencia de B12 son:
 - Insuficiencia de vitamina B12 en la alimentación (poco frecuente a excepción de una dieta vegetariana estricta).
 - Enfermedades que cursan con malabsorción (celiaquía, Crohn, etc).

- Carencia del factor intrínseco.
- Producción de calor por encima de lo normal (ej, hipertiroidismo).
- Embarazo.

El aumento de los niveles de vitamina B12 es poco común. Su exceso se excreta por la orina. Las afecciones que pueden aumentar los niveles de B12 son:

- Enfermedad hepática (cirrosis o hepatitis)
- Trastornos mieloproliferativos (por ejemplo, policitemia vera o leucemia mielocítica crónica)

Un esquema del tratamiento para el déficit de Vit B12 puede observarse en la **Figura 9**.

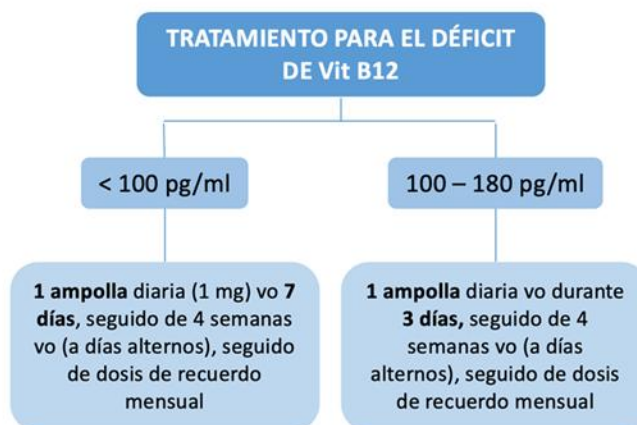


Figura 9. Tratamiento para el déficit de Vitamina B12

- Ácido fólico: El rango normal es de 2,7-17,0 ng/ml (dependiendo del laboratorio).
- El ácido fólico es un tipo de vitamina del complejo B soluble en agua. El ácido fólico (vitamina B9) colabora con la vitamina B12 y la vitamina C para ayudar al cuerpo a descomponer, usar y crear proteínas nuevas. La vitamina ayuda a formar glóbulos rojos y blancos. También ayuda a producir el ADN. Las causas de deficiencia de folato son:
- Enfermedades en las cuales el ácido fólico no se absorbe bien en el aparato digestivo (como en la celiaquía o la enfermedad de Crohn)
 - Consumo de alcohol
 - Consumo de verduras demasiado cocidas
 - Anemia hemolítica
 - Ciertos medicamentos (fenitoína, sulfasalacina o trimetoprim con sulfametoxazol)
 - Alimentación que no incluya suficientes frutas y verduras
 - Diálisis renal

*Un esquema del tratamiento para el déficit de ácido fólico puede observarse en la **Figura***

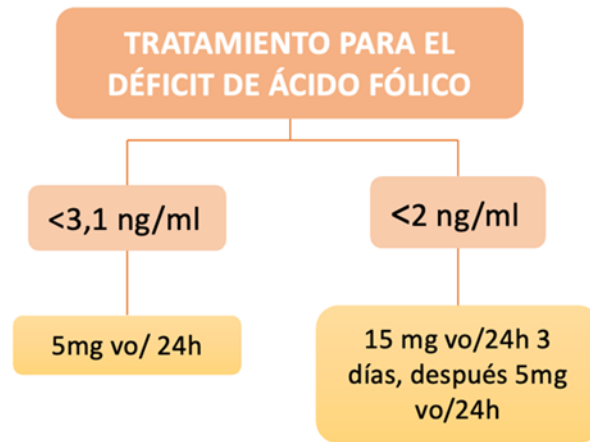


Figura 10. Tratamiento para el déficit de ácido fólico

- Marcadores de inflamación: Proteína C Reactiva (PCR)

- Creatinina

- Otros marcadores: proporción de hematíes hipocromos, contenido de hemoglobina reticulocitaria, número y proporción de reticulocitos.

- Proporción de hematíes hipocromos: Es un indicador directo del déficit funcional de hierro y nos informa de la situación de la eritropoyesis en los últimos meses. La proporción de hematíes hipocromos debe ser $< 5\%$.
- Contenido de Hb reticulocitaria: Es un marcador sensible y precoz de déficit funcional de hierro (eritropoyesis limitada por el hierro) ya que la vida del reticulocito es la circulación es de solo 1-2 días. Es un indicador directo del déficit funcional de hierro. La falta de hemoglobinización de los hematíes nos permitirá diagnosticar un déficit funcional de hierro tanto en depleción de depósitos de hierro como con depósitos llenos (estados de inflamación crónica en que existe hierro de depósito, pero no está disponible o funcional para sintetizar Hb) (*Tabla 4*).
- Proporción reticulocitos (23) (47) (48)

PARÁMETRO	AF	APC	ANEMIA MIXTA (AF + APC)
Ferritina	Baja (Normal o alta en paciente de edad avanzada)	Normal o alta	Normal
TSAT	Baja	Normal o baja	Baja
sTfR	Elevado	Normal	Elevado o normal
% Hypo	Elevado	Normal	Elevado o normal
Contenido Hb reticulocitaria	Bajo	Normal	Bajo o normal

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de los parámetros analíticos de evaluación en los distintos tipos de anemia. *AF*: anemia ferropénica; *APC*: anemia por enfermedad crónica; *Hb*: Hemoglobina; *Hypo*: hematíes hipocrómicos; *sTfR*: receptor soluble transferrina; *TSAT*: saturación transferrina.

PARÁMETRO	CONCEPTO	SIGNIFICADO	VALORES EN LA ANEMIA FERROPÉNICA
Ferritina	Depósito de hierro 55ntr.55iv o hierro bloqueado	Proteína de fase aguda. Sus valores aumentan con la edad	Bajo (normal o alto en anemia de enfermedad crónica/inflamatoria)
TSAT	Cuanto hierro está actualmente unido a la transferrina	Influenciado por la alta variabilidad en el hierro sérico y la transferrina	Bajo (amplio margen de valores de normalidad causado por la variabilidad de hierro sérico y la capacidad de unión al hierro)
sTfR	Cuantifica la demanda celular de hierro y proliferación eritroide	Indicador de déficit nutricional	Elevado (útil en pacientes anémicos con ferritina elevada). Técnica no estandarizada.
% Hypo	Hemoglobinización de los hemtiés en los últimos 90 días	Indicador de déficit funcional de hierro	Elevado
Contenido de Hb reticulocitaria	Hemoglobinización de los hemtiés en los últimos 2 días	Indicador precoz de déficit funcional de hierro	Bajo

Tabla 4. Parámetros analíticos para evaluar el estado de hierro y guiar el tratamiento. *Hypo*: hematíes hipocrómicos; *sTfR*: receptor soluble de la transferrina; *TSAT*: saturación de la transferrina.

4.2.5.1. Mecanismos de anemia en pacientes con CCR. La anemia preoperatoria en el CCR es común, principalmente consecuencia de un sangrado crónico (49). Esta anemia también se debe a diversos mecanismos como déficits nutricionales, absorción alterada de hierro y anemia de enfermedad crónica que es causada por un trastorno mediado por citocinas que puede exacerbar la anemia preexistente (50). El déficit de hierro es la causa más común de anemia preoperatoria en los pacientes con CCR (51).

Así mismo se produce una activación del sistema inmune con liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ), e interleucinas IL-1,-6,-8 y -10 (49-52), que conducen a una variedad de mecanismos fisiopatológicos:

- Disminución de la vida media de los eritrocitos debido a diseritropoyesis con daño a los eritrocitos y aumento de la eritrofagocitosis mediado por TNF- α .
- Respuesta inadecuada de la EPO para la gravedad de la anemia en relación con el aumento de hepcidina.
- Alteración de la capacidad de respuesta de las células eritroides a la EPO mediado por IFN- γ , TNF- α , IL-1 y α -1-antitripsina.
- Homeostasis patológica del hierro con disminución de la expresión de ferroportina 1 debido a IFN- γ e IL-6 que inducen altos niveles de hepcidina.

4.2.5.2. Enfoque terapéutico multidisciplinar de la anemia. La eritropoyesis precisa de una médula ósea sana con un aporte adecuado de diferentes nutrientes (hierro (Fe) y vitaminas C, B1, B6, B12 y ácido fólico) y hormonas (eritropoyetina (EPO), tiroideas, vitamina D y esteroideas) (46).

Se puede aplicar el algoritmo tanto para el paciente anémico (Hb < 12 g.dL⁻¹ en la mujer y Hb < 13 g.dL⁻¹ en el varón) o con un valor de Hb insuficiente para la cirugía programada (p.ej.

mujeres para artroplastia primaria de cadera o rodilla con Hb entre 12 y 13 g.dL⁻¹ o Hb < 13 g.dL⁻¹ y cirugía de escoliosis, recambio de prótesis, testigos de Jehová).

También se puede aplicar en pacientes con valor de Hb adecuado (no anémicos) pero con déficit de nutrientes esenciales (Fe, vitamina B12 y ácido fólico) que se deberían corregir siempre, especialmente en cirugía potencialmente sangrante.

La pérdida de 1 g de Hb equivale a la pérdida de 150 mg de Fe; si el descenso esperado en el postoperatorio es de 3 o 4 puntos se requieren unos depósitos mínimos de ferritina de 60 ng/ml para recuperarse de la anemia postoperatoria.

Si el valor de ferritina es bajo (< 30 ng.ml⁻¹) consideramos que hay déficit de hierro, pero debemos tener en cuenta que la ferritina es un reactante de fase aguda que se eleva en caso de inflamación, cáncer, hepatopatía, etc., por lo que en estos casos valores normales de ferritina pueden esconder déficit de hierro. Así, en pacientes ancianos o en presencia de inflamación consideraremos que el déficit de hierro puede estar presente con valores de ferritina entre 30-100 ng.ml⁻¹.

A través de la valoración de estos parámetros pueden realizarse algoritmos de tratamiento

Figura 11.

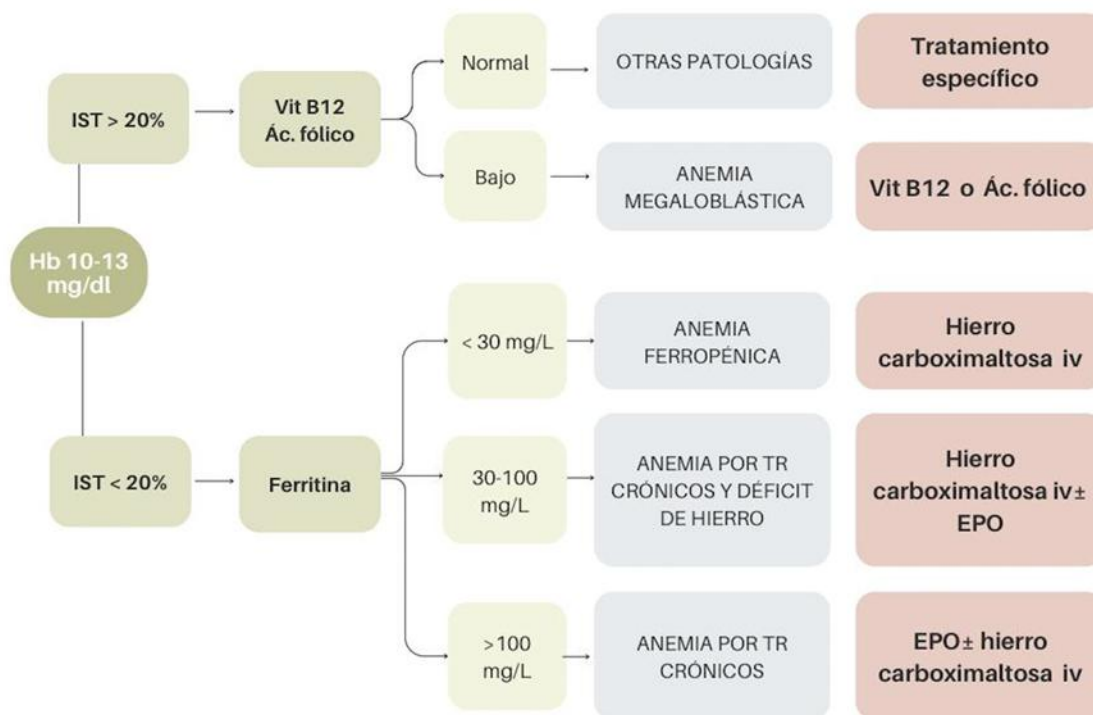


Figura 11. Esquema tratamiento anemia en función valores de IST.

4.2.5.3 Opciones de tratamiento. Los pacientes con cirugía de CCR programada deben ser evaluados para la detección y tratamiento de la anemia preoperatoria. Existen diversas opciones de tratamiento tales como la transfusión alogénica de sangre, agentes estimulantes de la eritropoyesis y suplementación de hierro intravenoso u oral.

Transfusión alogénica de sangre. En la cirugía de cáncer colorrectal, especialmente en pacientes con anemia preoperatoria, la pérdida de sangre perioperatoria conduce a una severa anemia postoperatoria. En este contexto, la transfusión alogénica es el tratamiento más utilizado para la anemia aguda intra y postoperatoria. Aunque aumenta rápidamente y de forma eficaz los

niveles de hemoglobina, se trata de un aumento transitorio que se asocia a una disminución de resultados y a un aumento de mayores tasas de recurrencia de cáncer (53) (54). La transfusión alogénica de sangre debe restringirse a aquellos pacientes con anemia grave, escasa reserva fisiológica y/o síntomas que requieran corrección inmediata.

Tratamiento farmacológico. El objetivo del tratamiento de la anemia preoperatoria es la normalización de los niveles de hemoglobina de acuerdo con los criterios de la OMS. No obstante, dado que las cirugías colorrectales son procedimientos con pérdidas sanguíneas moderadas-altas es preferible alcanzar un nivel de hemoglobina de 13 g/dL para ambos sexos, para minimizar el riesgo de transfusión perioperatoria (50).

+ El hierro oral es un tratamiento ampliamente utilizado y de bajo coste. Las reservas corporales totales de hierro en un adulto sano son de 3-4 gramos. La biodisponibilidad del hierro ferroso es del 10-15% y la del hierro férrico de un tercio a un cuarto de esta última. Se recomienda el sulfato ferroso diario en ayunas y alejado al máximo de los inhibidores de la bomba de protones (23).

+ Por el contrario, se ha demostrado que el hierro intravenoso es eficaz para corregir la anemia en pacientes con déficit de hierro (55) (56) (57). Existen diversas preparaciones disponibles tales como hierro dextrano, hierro polimaltosa, ferumoxytol, carboximaltasa férrica, hierro sacarosa y gluconato ferroso (46) (58). Todas tienen en común el poseer un núcleo central de hierro elemental recubierto por una capa de carbohidratos. Una vez inyectado, el complejo hierro-carbohidrato es captado por los macrófagos donde es metabolizado y el hierro es liberado uniéndose a la transferrina del plasma mientras que los carbohidratos son eliminados por el hígado.

Los diferentes preparados de hierro intravenoso presentan, en función del carbohidrato utilizado, distintos pesos moleculares lo que guarda una relación inversa con su velocidad de degradación. Este aspecto es importante porque condiciona la dosis que se puede administrar en una sola vez.

En los compuestos de bajo peso molecular existe el peligro de que puede liberarse del complejo con excesiva rapidez y que sobrepase la capacidad de unión a la transferrina. Esto puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad leve-moderadas por hierro libre. Sin embargo, estos no se deben confundir con las reacciones de hipersensibilidad grave o anafilácticas, con riesgo vital, que se producen en algunos pacientes tratados con hierro dextrano y que están mediadas por inmunoglobulina E (IgE) antidextrano.

El hierro sacarosa es una molécula relativamente estable. Su buena tolerancia clínica se debe a que su estructura molecular es muy parecida a la ferritina. Es captado rápidamente por el sistema reticuloendotelial (SER), lo que le confiere poca histotoxicidad. A los pocos minutos de su administración está disponible en la médula ósea y, por lo tanto, su inicio de acción es rápido (a los cinco minutos ya se detecta en la médula ósea) y prolongado (incorporación máxima de hierro a la Hb del 95 % a los 15-30 días). Su eliminación renal es escasa. Sin embargo, una administración demasiado rápida(>4mgFe³/min) o una dosis total > 7 mg Fe³/kg puede provocar toxicidad de hierro libre.

La administración de dosis no superiores a 200 mg es segura y la dosis máxima recomendada es de 600 mg por semana. No se requiere dosis de prueba y normalmente se administra diluido en 100 ml de solución salina para evitar la hipotensión arterial.

El hierro carboximaltosa, comercializado en España desde el 2009, es también un complejo estable de alto peso molecular, lo que le permite la administración de dosis elevadas (hasta 1000 mg) en una única administración con bajo riesgo de causar reacciones de hipersensibilidad graves. Además, su cinética de degradación y su prolongada vida media permiten la transferencia parcial del hierro complejo carboximaltosa a la transferrina (1-2%), antes de ser introducido en las células del SER, lo que hace que esté disponible inmediatamente para la eritropoyesis. Existe una amplia experiencia clínica con hierro carboximaltosa en diferentes áreas terapéuticas (cardiología, gastroenterología, nefrología, ginecología y optimización del paciente quirúrgico), y está indicado para el tratamiento del déficit de hierro Fe sin anemia (57) (59).

- Seguridad: La incidencia de efectos adversos en los estudios clínicos relacionados con la administración de hierro parenteral es de 1-3%, y generalmente son leves como náuseas, constipación, diarrea, flebitis, sabor metálico, cefalea o exantema cutáneo. Los efectos adversos graves son muy poco frecuentes.
- Alergia o reacciones anafilácticas: Tanto la European Medicines Agency (EMA) como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomiendan que se administre hierro intravenoso en un entorno donde se pueda

realizar reanimación cardiopulmonar y haya personal entrenado, aunque dejan claro que, cuando están indicados los beneficios de estos preparados superan a los riesgos y que la incidencia de reacciones de hipersensibilidad graves es baja. Desaconsejan la dosis de prueba y recomiendan el seguimiento durante al menos 30 minutos tras su administración. El riesgo de hipersensibilidad está aumentado en pacientes atópicos o con asma grave lo que supondría una contraindicación relativa. El hierro dextrano es quizá el que más reacciones alérgicas produce, aunque las nuevas formulaciones de bajo peso molecular han reducido mucho el riesgo,

- Hipofosfatemia: El hierro carboximaltosa puede producir hipofosfatemia transitoria que generalmente es asintomática. Se han descrito algunos casos aislados de hipofosfatemia clínicamente relevante en pacientes con alteración del metabolismo del fosfato (hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo) al normalizar la función renal. En estos casos de debería monitorizar los niveles de fosfato o plantearse cambiar de preparado.

Hierro intravenoso e infección: Es aconsejable evitar la administración de hierro intravenoso en pacientes con infección activa dado que la administración de hierro intravenoso siempre da lugar a la presencia de hierro libre.

Hierro intravenoso y cáncer: La terapia con hierro no se ha asociado con un aumento de la incidencia de tumores.

- Dosis: Para calcular la dosis podemos usar la fórmula de Ganzoni.
- Déficit de hierro (mg)= peso corporal (Kg) x (Hb objetivo-Hb real) (g/dl) x 2.4 + depósito de hierro (mg).
- Cálculo del depósito de hierro= Hierro acumulado para un peso corporal < 35 Kg: 15 mg/Kg; Hierro acumulado para un peso corporal $\geq$ 35 Kg: 500 mg.

También se puede usar para calcular la dosis la siguiente tabla simplificada.

La dosis de hierro a administrar:

Hb/peso	< 70 kg	> 70 kg
< 10 g.dL ⁻¹	1000	1500
> 10 g.dL ⁻¹	1500	2000

Los niveles de hierro son significativamente superiores con hierro parenteral antes que con hierro oral (59). Sin embargo, no hay suficientes estudios que demuestren un efecto en la mortalidad o calidad de vida en adultos con anemia, ni los resultados oncológicos de la suplementación con hierro han sido estudiados todavía por lo que el tratamiento con hierro intravenoso en la anemia preoperatoria debe individualizarse y ser revisado con precaución (46). (*Figura 12*).

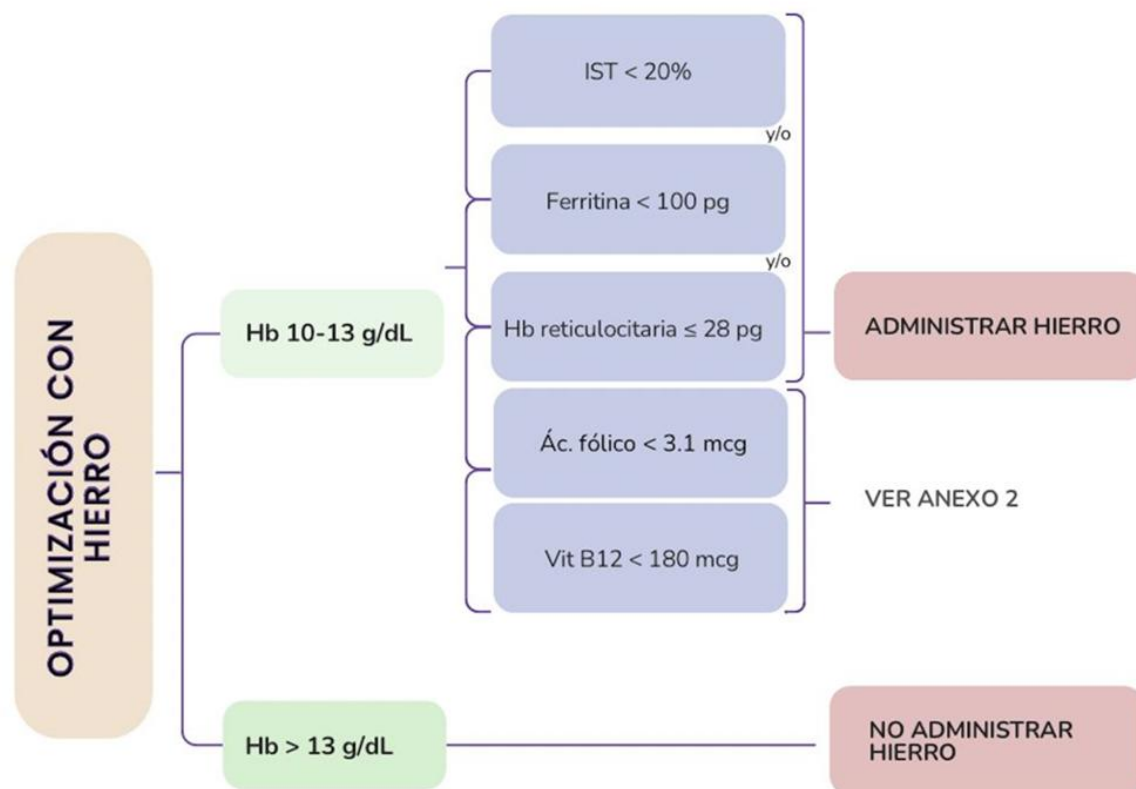


Figura 12. Esquema optimización con hierro

+ Los agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina (EPO), deben utilizarse con precaución y en colaboración con hematólogos debido a que pueden provocar hipertensión, trombosis y eventos isquémicos, consecuencia del aumento de la hemoglobina y al efecto de la eritropoyetina en otras células, incluida la estimulación del crecimiento tumoral.

Solo la epoetina- α tiene indicación en precirugía administrada por vía subcutánea, ya que, aunque obtiene unos valores plasmáticos más bajos que por vía intravenosa, estos se mantienen dentro del rango terapéutico durante más tiempo.

La dosis de 40.000 UI sub es la habitual, pero en pacientes de bajo peso (< 50 kg) son suficientes preparaciones de 20.000 a 30.000 UI. Hay que garantizar siempre un aporte de hierro oral o intravenoso para evitar una eritropoyesis deficitaria en hierro, así como los déficits asociados de vitamina B12 o ácido fólico.

La EPO administrada preoperatoriamente ha demostrado elevar los valores de Hb y reducir la transfusión alogénica en diversos tipos de cirugía mayor. Es una de las pocas alternativas a la transfusión con recomendación GRADE 1^a en cirugía ortopédica, aunque también ha demostrado ser eficaz en cirugía cardiovascular (GRADE 2B). La máxima eficacia se consigue en pacientes con Hb entre 10-13 g.dL⁻¹.

La máxima respuesta eritropoyética medular a la EPO recombinante humana se limita a 4 veces la eritropoyesis basal, incluso en pacientes con depósitos adecuados de hierro. Al tercer día de su administración, se observa un aumento del recuento de reticulocitos tanto en pacientes anémicos como en no anémicos y posteriormente aumenta el hematocrito. Pueden aumentar también el recuento de plaquetas, aunque dentro de unos rangos normales, si el aporte de hierro es adecuado.

Hay una buena correlación entre la dosis de EPO recombinante humana y la producción de hematíes, pero la eritropoyesis es independiente de la edad y el sexo y la variabilidad individual es atribuible a otros factores como la disponibilidad de hierro y vitaminas, el grado de inflamación o la función tiroidea.

Se está cuestionando la pauta fija recomendada en ficha técnica del producto de 40.000 UI subcutáneas semanales desde 3 semanas antes de la cirugía hasta alcanzar la Hb objetivo. No se cuestiona su eficacia, sino que dosis más bajas o un menos número de dosis en función del valor preoperatorio de Hb y peso del paciente son igual de eficaces y tiene un menor coste.

En cuanto a sus efectos adversos el que más nos preocupa es el posible riesgo trombótico. Parece que la EPO recombinante humana aumenta la agregación plaquetaria y disminuye los valores de proteína C y proteína S. Sin embargo, lo que se observa transitoriamente es un aumento transitorio del recuento de plaquetas, sobre todo cuando el aporte de hierro es insuficiente y se desarrolla una eritropoyesis restrictiva en hierro (23) (46).

De una forma esquemática puede representarse los distintos tratamientos en el síndrome anémico en función de las características de la Anemia (*Figura 13*).

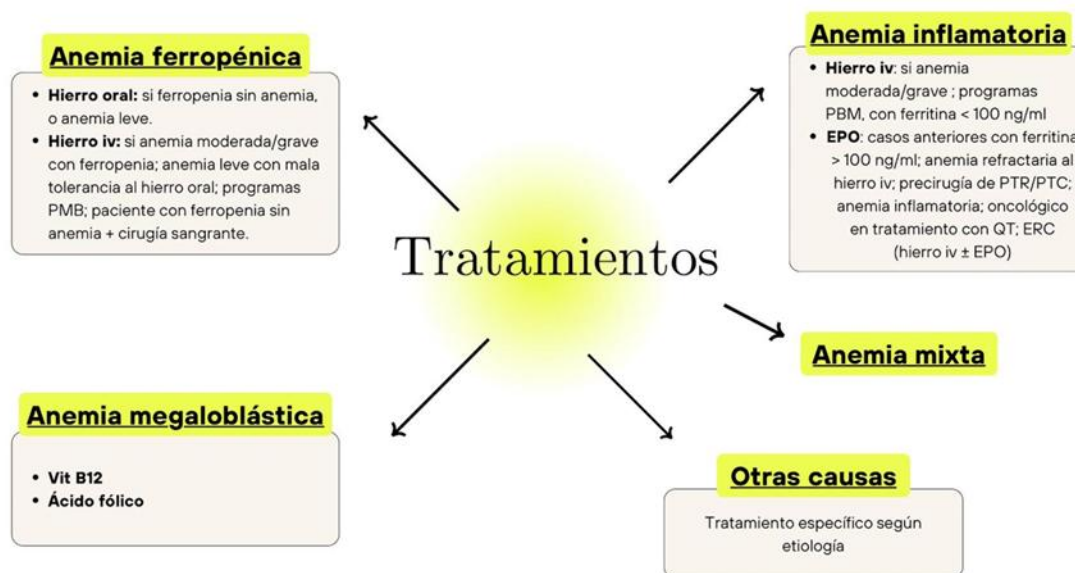


Figura 13. Esquema tratamientos distintos tipos de anemias

4.3 Transfusión

La transfusión es uno de los procedimientos más sobreutilizados en la medicina actual. Más del 50% de las transfusiones son inapropiadas o evitables. Existe una variabilidad transfusional inexplicable para un mismo proceso y supone un aumento del 7.8% del gasto total. Especialmente este procedimiento es relativamente frecuente en pacientes oncológicos sometidos a intervenciones quirúrgicas.

La anemia preoperatoria es el principal factor predictivo para la transfusión de sangre alogénica en cirugías con moderada-elevada pérdida sanguínea, y es una causa reconocida de

anemia postoperatoria (60). En el CCR las tasas de transfusión perioperatoria oscilan entre un 21,6-65,1% (31).

La transfusión de sangre alogénica se ha relacionado con una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias como incremento de estancia hospitalaria, aumento de mortalidad y de infección. La anemia perioperatoria y la transfusión de sangre alogénica perioperatoria son los factores de riesgo más importantes para obtener resultados adversos (61) (62).

Niveles más elevados de Hb preoperatoria se asocian con la disminución de la probabilidad de transfusión perioperatoria. Algunos estudios demuestran la correlación entre las cifras de Hb basales y las complicaciones postoperatorias, así como la mortalidad en pacientes quirúrgicos (63).

Evitar la sobretransfusión y la intervención quirúrgica programada con riesgo de sangrado en pacientes con anemia es objetivo prioritario de numerosas organizaciones e iniciativas de Right Care.

4.4. Programas Patient Blood Management (PBM)

Los programas de Patient Blood Management (PBM) consisten en la elaboración de un plan multimodal y multidisciplinar que tiene como objetivo minimizar el índice transfusional evitando los riesgos que conlleva.

La implementación de programas PBM; traducido como Uso Racional de la Sangre o Gestión de Sangre del paciente; en las organizaciones sanitarias es una recomendación de la OMS, Sociedades Científicas y Organismos Gubernamentales para mejorar las prácticas clínicas y resultados en procedimientos donde la práctica transfusional es prevalente.

Existen numerosas guías clínicas y recomendaciones de diferentes sociedades científicas que avalan esta estrategia en el ámbito perioperatorio. **Figura 14** (64-73).

Peri-operatorio	• Patient blood management guidelines: module 2 – Perioperative. National Blood Authority, 2012 • Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update, 2023 • EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery, 2017 • STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the clinical practice guidelines on patient blood management, 2021 • 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery • Recommendations from the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS), 2022 Centre for Perioperative Care, 2022 • Identification and management of preoperative anaemia in adults: A British Society for Haematology Guideline update, 2024 • Management of peri-surgical anemia in elective surgery. Conclusions and recommendations according to Delphi-UCLA methodology, 2024
-----------------	--

Figura 14. Imagen tomada de Annex 5. Patient blood management (PBM) and PBM-related guidelines, guidance, consensus statements and recommendations by specialty and/or

clinical settings. Guidance on implementing patient blood management to improve global blood health status. World Health Organization 2024.

La aplicación de un programa PBM comprende diferentes estrategias que consigan un cambio cultural en los hospitales que cambie el foco desde el producto (hemocomponentes) al paciente (mejores resultados clínicos).

La alta prevalencia de la anemia preoperatoria ha conducido a la necesidad de desarrollar protocolos específicos por parte del proyecto PBM o Gestión de Sangre de Paciente para disminuir la necesidad de transfusiones y mejorar los resultados a corto y largo plazo de los pacientes sometidos a cirugía de CCR (74) (75). Estos programas abordan la deficiencia de hierro, la anemia, la coagulopatía y la pérdida de sangre. Este abordaje se basa en tres pilares:

- Pilar I: Optimización de la masa eritrocitaria. Establecer circuitos para la detección y corrección de anemia y deficiencia de hierro
- Pilar II: Minimización de la pérdida sanguínea y control de la hemorragia
- Pilar III: Optimización de la tolerancia a la anemia

Este sistema reduce la utilización de recursos sanitarios, así como los gastos, la dependencia de la transfusiones y los riesgos y sus complicaciones.

Son programas multidisciplinarios, cuyo centro es el paciente, y aúnan toda la evidencia científica actual. La detección y tratamiento de la anemia perioperatoria es su objetivo principal, ya que se ha visto que incluso determinados niveles de anemia que a priori no son muy llamativos se asocian de manera independiente con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad quirúrgica.

Por ello las estrategias deben de orientarse o encaminarse a la identificación de la anemia, los procesos de valoración y triage, las estrategias de diagnóstico y el tratamiento y la prevención (72) (*Figura 15*).

Identification	GPs / referring physician should consider the possibility of anaemia prior to surgical referral and consider investigating and treating those at risk	Accountability General Practitioner/ practice nurse/physician associate to act on blood results and escalate concerns
	Referral letter should include all relevant clinical information	
Assessment & Triage	Preoperative assessment should take place at a minimum of 4 weeks from the decision to operate and prior to listing for theatre.	If assessment and triage carried out in primary care, GP/practice nurse/physician associate to action If assessment in PAC- implement local robust follow up flags for actioning abnormal results
	Patients identified as at risk of requiring a blood transfusion should have FBC assessed at PAC. Information on the following should be offered: possibility of requiring a blood transfusion, and, alternatives to transfusion e.g. intra-operative cell salvage	
	Point of care testing can be used if available, but abnormal results should be confirmed by laboratory tests – all results must be fully documented in the patients' clinical records	
	Assessment of current medication for drugs which increase blood loss consider if these can be stopped preoperatively	
Diagnosis	Further investigation should be undertaken if Hb<130g/L or at locally determined thresholds	If assessment and triage carried out in primary care, GP/practice nurse/physician associate to action If assessment in PAC- implement local robust follow up flags for actioning abnormal results
	Determine the cause of anaemia: likely IDA – Ferritin <30, or ferritin 30-100 and TSAT<20 Likely ID: where MCV < 80 +/- MCH <27 Trial of oral iron for 4 weeks	
	Patients found to have IDA should be re-assessed prior to listing for theatre.	
Treatment & prevention	If poor response to oral iron, consider IV iron if appropriate and/ or restricted time before surgery	If no response to oral or IV iron, and/or considering erythropoietin, discuss with haematology
	Erythropoietin should only be considered preoperatively if patient declines transfusion or patient has multiple alloantibodies meaning it is difficult to source donor blood	

Figura 15. Marco para la vía de la anemia preoperatoria. Imagen tomada de Hands K, Daru J, Evans C, Kotze A, Lewis C, Narayan S et al. Identification and management of preoperative anaemia in adults: A British Society for Haematology Guideline update. Br J Haematol. 2024;205:88–89. doi: 10.1111/ bjh.19440.

El protocolo ERAS (Enhance Recovery After Surgery) fue desarrollado por el Dr. Olle Ljungqvist como un programa multimodal cuyos objetivos son minimizar la pérdida de la capacidad funcional y una mejor recuperación en el período perioperatorio. En el año 2001, se constituyó el grupo y la Sociedad ERAS. Realizaron un consenso que denominaron el proyecto ERAS, caracterizado por ser un programa de rehabilitación multimodal (RHMM) para pacientes intervenidos de cirugía electiva. Se incluyen una combinación de estrategias preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias basadas en la evidencia científica que mejoran la recuperación

y funcionalidad de los pacientes posterior al evento quirúrgico minimizando la respuesta al estrés quirúrgico (76) (77).

Una mayor adherencia a los elementos ERAS sí se ha asociado con mejores resultados postoperatorios y se necesita mejorar la implementación y adherencia a los protocolos ERAS en Europa (74) (75).

Los principios del PBM deben aplicarse transversalmente durante toda la atención perioperatoria, ya que también en el postoperatorio los pacientes quirúrgicos presentan un alto riesgo de desarrollar anemia progresiva. Esto está estrechamente relacionado con una mayor morbilidad, mortalidad y consumo de recursos.

Gestionar la demanda de sangre en pacientes quirúrgicos electivos mediante la identificación y el tratamiento adecuado de la anemia en el periodo preoperatorio es importante no sólo para cada paciente sino también a nivel de todo el sistema, para garantizar la disponibilidad de sangre en todos aquellos pacientes en los que se necesita (72).

Evidencias científicas robustas respaldan que la implementación de protocolos para optimizar el manejo de la sangre durante el proceso perioperatorio, incluyendo la recuperación postoperatoria, disminuye las complicaciones posquirúrgicas y reduce la duración de la hospitalización.

En un reciente consenso siguiendo metodología Delphi (73) los autores identificaron una serie de recomendaciones para incrementar el grado de penetración de los programas PBM en la práctica clínica diaria y que se agrupan en 5 apartados.

Es importante y necesario detectar y diagnosticar el origen de la anemia preoperatoria en TODOS los pacientes programados para intervenciones quirúrgicas con riesgo hemorrágico, incluidas las embarazadas.

El tratamiento preoperatorio de la anemia debe de iniciarse con antelación e incluir todos los productos hematínicos necesarios para corregir la afección incluyendo el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis si se considera necesario.

No existe justificación para la transfusión de concentrados de hematíes en el preoperatorio en pacientes estables con anemia moderada (Hb 8-10 g/dL) programados para una cirugía con riesgo potencial de hemorragia.

Se recomienda estandarizar criterios restrictivos para la transfusión de hematíes en pacientes quirúrgicas y obstétricas.

la anemia postoperatoria debe tratarse para mejorar los resultados postoperatorios y acelerar la recuperación postoperatoria a corto y medio plazo.

La anemia postoperatoria es una condición muy común, por lo que resulta esencial identificarla y tratarla adecuadamente tras la cirugía para favorecer una recuperación más rápida y satisfactoria tras el alta.

Este fenómeno forma parte del concepto de anemia adquirida en el hospital (AAH), que incluye:

- Anemia ferropénica o mixta, frecuentemente asociada con pérdidas sanguíneas (quirúrgicas o por flebotomías frecuentes).
- Malabsorción y déficit en el aporte nutricional (pérdida de apetito o dificultades alimenticias).
- Proceso inflamatorio derivado de la cirugía, mediado por citocinas y hepcidina.

4.4.1. Tratamiento de la anemia postoperatoria

Debe realizarse un hemograma dentro de las 24-48 horas posteriores a la cirugía. Debido a que el hierro oral no es eficaz en este período, ya que el proceso inflamatorio y la acción de la hepcidina impiden su adecuada absorción, se recomienda lo siguiente:

- Si la hemoglobina (Hb) postoperatoria es <12 g/dL administrar hierro intravenoso.
 - Para estancias hospitalarias previstas mayores a 5 días: hierro sacarosa 200 mg IV cada 48 horas, hasta completar 3 dosis.
 - Para estancias hospitalarias de 5 días o menos: hierro carboximaltosa 500 mg IV en una sola dosis.

Si la Hb es >12 g/dL, pero no se ha evaluado ni optimizado previamente por el equipo de manejo de sangre, se debe revisar el índice de hemoglobina reticulocitaria preoperatoria. Una cifra inferior a ≤ 28 pg indica ferropenia, y el paciente podría beneficiarse de hierro intravenoso (hierro sacarosa 200 mg iv en una dosis única).

Se pueden considerar controles analíticos para medir las reservas de hierro y valorar el grado de reserva. Un esquema de un posible algoritmo de tratamiento está representado en la ***Figura 16.***

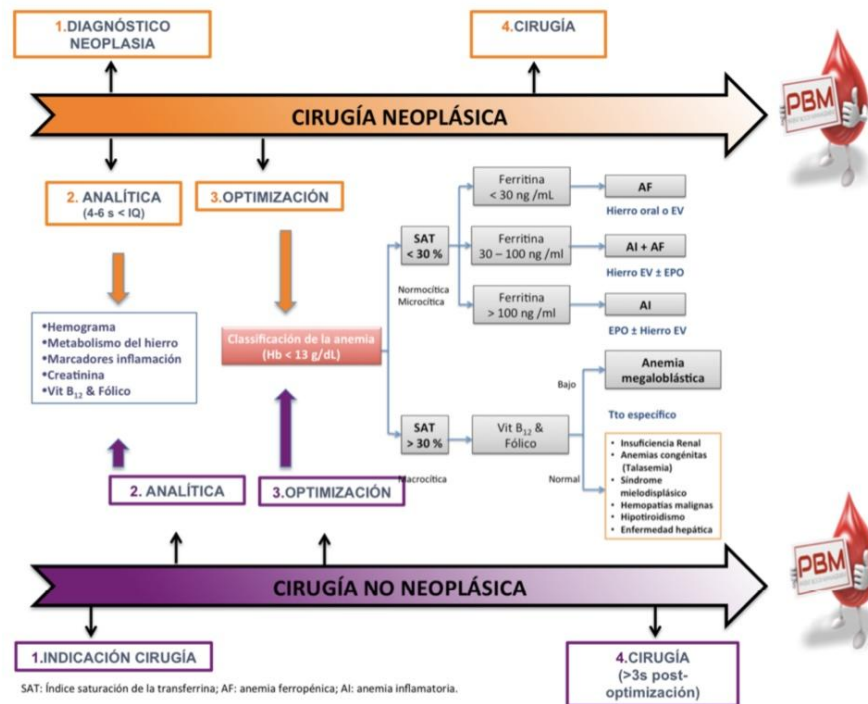


Figura 16. Tomada del MAPBM Patient Blood Management Protocolos. 1. Protocolo para la optimización preoperatoria de la hemoglobina en la cirugía programada (26).

5. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es la causa principal de muerte, así como una barrera mayor para la mejora de la calidad de vida y la esperanza de vida en el mundo. El cáncer colorrectal (CCR), con una prevalencia del 9,6%, es el tercer tipo de cáncer más diagnosticado, y la segunda causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer a nivel mundial (1). El CCR es el tumor con mayor incidencia en España. 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. La mayoría de los casos de CCR se diagnostican tras la aparición de los síntomas. La hematoquecia (9) y la anemia (10) tienen el valor predictivo positivo (VPP) más alto para la detección del CCR. El tratamiento del CCR incluye quimioterapia, radioterapia y cirugía, siendo esta última el pilar fundamental de tratamiento.

La anemia preoperatoria es la alteración más frecuente en los pacientes oncológicos que serán sometidos a cirugía de resección tumoral. Su prevalencia está determinada por el tipo de enfermedad y su tratamiento (27). La prevalencia de anemia perioperatoria en pacientes con CCR se estima entre 30-67% (según la definición de la OMS) en algún momento de la enfermedad. Los tumores digestivos son los que presentan cifras de hemoglobina (Hb) más bajas (28). La anemia preoperatoria en el CCR es muy común y puede ser debida entre otras causas al sangrado crónico, la quimioterapia o radioterapia adyuvantes o a déficits nutricionales entre otras causas (8) (9).

Se ha estudiado mucho en el caso del CCR la relación entre la transfusión y el peor pronóstico en pacientes intervenidos de CCR (29). Esta evidencia, junto con la alta prevalencia de anemia preoperatoria (78) han conducido a la necesidad de desarrollar protocolos específicos por parte del proyecto Patient Blood Management (PBM) o Gestión de Sangre de Paciente para disminuir la necesidad de transfusiones y mejorar los resultados a corto y largo plazo de los pacientes sometidos a cirugía de CCR (74) (75). El PBM consiste en un enfoque multidisciplinario orientado al paciente que agrupa toda la evidencia científica disponible médica y quirúrgica, y cuyo objetivo es mantener la concentración de hemoglobina del paciente, optimizar la hemostasia y minimizar la pérdida sanguínea (79) (80).

Identificar y manejar la anemia perioperatoria es uno de los objetivos más importantes, ya que se ha reflejado que incluso ciertos niveles de anemia están asociados de manera independiente al incremento de la morbilidad operatoria (74) (75). De esta forma, los bajos niveles de hemoglobina preoperatoria son un factor de riesgo independiente y que contribuyen al empeoramiento de los resultados clínicos perioperatorios y a la mayor probabilidad de mortalidad postoperatoria a los 30 días en la cirugía abdominal (81).

La anemia preoperatoria es el factor predictivo primario de la necesidad de transfusión alogénica para tratar la hemorragia de moderada a grave durante la cirugía, así como una causa conocida de anemia postoperatoria (79). En el CCR, las tasas de transfusión perioperatoria oscilan del 21,6 al 65,1% (31). La transfusión de sangre alogénica ha sido asociada al incremento de la

incidencia de complicaciones postoperatorias. La anemia y la transfusión de sangre alogénica perioperatorias se consideran factores de riesgo asociados a resultados adversos (61) (62).

En un estudio reciente Ripollés et al., (82) han demostrado en una cohorte unicéntrica de 680 pacientes con CCR una alta prevalencia de anemia postoperatoria y una menor posibilidad de supervivencia a largo plazo en aquellos pacientes con anemia preoperatoria, postoperatoria y que recibieron transfusión (HR 95 CI 1.55 [1.038-2.318] $p < 0.032$). Además, observaron que aquellos pacientes que recibieron transfusiones sanguíneas tuvieron menor supervivencia que aquellos que no la recibieron, independientemente de si la anemia era pre o postoperatoria.

Se ha observado, en otras investigaciones, que la transfusión perioperatoria de concentrados de hematíes en pacientes con CCR incrementa el riesgo de mortalidad perioperatoria y tiene efectos deletéreos en los resultados clínicos de los pacientes con cáncer (83).

Se conoce que la anemia moderada-severa junto a la transfusión sanguínea puede conducir a un incremento de la respuesta inflamatoria sistémica, disfunción endotelial e inmunosupresión que pueden ser parte de las razones de los efectos negativos sobre los resultados clínicos en el paciente con CCR (84).

Los niveles de Hb preoperatoria más elevados están relacionados con una menor probabilidad de transfusión perioperatoria. Algunos estudios han reflejado una conexión entre los

niveles de Hb basales y la incidencia de complicaciones postoperatorias y mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía (63).

Por otro lado, en un metaanálisis que estudia el efecto de la anemia preoperatoria y su relación con la supervivencia a largo plazo, así como la supervivencia libre de enfermedad (85). Se evaluaron 7 estudios que incluyeron restrictivamente a cáncer de colon o a cáncer rectal observando que la anemia preoperatoria considerando 13gr/dl en hombres y 12 gr/dl en mujeres se asociaba a una disminución de la supervivencia de 1.25 (95% CI 1.00 a 1.55; $p = 0.05$) en el cáncer de colon y de 2.59 (95% CI 1.68 a 4.01; $p < 0.001$) en el cáncer de recto, concluyendo que la anemia preoperatoria se asocia significativamente con una disminución de la supervivencia largo plazo en el cáncer de recto, pero no en los pacientes con cáncer de colon, aunque este metaanálisis se basa principalmente en estudios retrospectivos con una elevada heterogeneidad. Estos resultados justifican una mayor concienciación sobre el impacto de la anemia preoperatoria en la supervivencia a largo plazo.

Por otra parte, en una cohorte retrospectiva de 7346 pacientes de CCR y teniendo como definición de anemia los niveles de hemoglobina de 11 g/dl en mujeres y 12 g/dl en hombres se observó en el análisis de Kaplan-Mier que la supervivencia a los cinco años era menor en el grupo de anemia preoperatoria que en el grupo de no anemia (71.3% vs. 78.6%, $p < 0.001$), además, la anemia preoperatoria era un factor de riesgo independiente para la supervivencia en aquellos pacientes con bajo o moderado riesgo quirúrgico pero no en los pacientes con alto riesgo quirúrgico (86).

Por todo ello, y debido a que el punto de corte preoperatorio de Hb para predecir el incremento de la morbilidad en los pacientes intervenidos de cirugía de CCR sigue siendo incierto, y los datos sobre la influencia y la asociación entre la anemia preoperatoria y la supervivencia a largo plazo no se conoce exactamente, consideramos justificado realizar nuestro estudio.

El objetivo de este estudio es valorar la prevalencia de la anemia preoperatoria y su influencia en los pacientes intervenidos de CCR y tratar de establecer un punto de corte del nivel de Hb a partir del cual aumenta la morbilidad perioperatoria en una amplia cohorte retrospectiva unicéntrica tanto a corto plazo como a largo plazo.

Dada la alta prevalencia de anemia perioperatoria en pacientes intervenidos de CCR consideramos relevante hacer un análisis para tratar de implementar mejoras y ver la importancia de que cifras de Hb que “a priori” no son muy llamativas en la práctica médica habitual se relacionan con una mayor tasa de morbilidad perioperatoria.

6. HIPÓTESIS

La presencia de anemia preoperatoria en pacientes intervenidos de CCR se asocia de forma independiente con un aumento de la morbimortalidad a los cinco años.

7. OBJETIVOS

Objetivo primario

Evaluar la presencia de anemia preoperatoria y su influencia en la morbilidad y mortalidad en pacientes intervenidos de CCR

Objetivos secundarios

- Describir la incidencia de anemia en pacientes intervenidos de CCR
- Establecer un punto de corte del nivel de Hb a partir del cual aumenta la morbilidad y mortalidad perioperatoria basándonos en las características individuales de los pacientes
- Papel de la Hb como biomarcador modificable
- Evaluar la gravedad de anemia y la morbilidad y mortalidad
- Importancia tratamiento óptimo de la anemia en función de su causa

8. METODOLOGÍA

8.1. Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo en el Hospital Universitario Río Hortega entre el período desde el 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre del 2021. Aprobado por la Comisión de Ética del Área Hospitalaria de Valladolid Oeste (PI-24-351 H). Se han seguido las normas STROBE para estudios observacionales. Todos los datos clínicos han sido recogidos cumpliendo con los criterios de la Declaración de Helsinki. Para proteger la privacidad de los pacientes, todos los pacientes se volvieron anónimos cuando la base de datos se cerró y solo el investigador principal estaba habilitado para identificarlos.

Los criterios de inclusión han sido:

- Adultos ≥ 18 años, de ambos sexos, intervenidos de CCR tanto en cirugías urgentes como programadas, durante el periodo arriba mencionado fueron añadidos a este estudio.

Los criterios de exclusión han sido:

- Los pacientes que no tenían datos de anemia, morbilidad y mortalidad fueron excluidos.

8.2. Variables

Los datos recogidos incluyen características de los pacientes (edad, sexo, hábitos tóxicos, índice de masa corporal (IMC), clasificación de la ASA (American Society of Anesthesiologists) de riesgo y comorbilidad anestésica), procedimiento quirúrgico y abordaje, localización tumoral, hemoglobina preoperatoria, complicaciones en postoperatorio inmediato y a los 30 días, transfusión de concentrados de hematíes (CH) intraoperatorios y postoperatorios, reintervenciones, mortalidad y reingresos en la Unidad de Reanimación y mortalidad a los 30 días. La supervivencia de los pacientes tuvo un seguimiento de 5 años. Las complicaciones postoperatorias de los primeros 30 días fueron predefinidas según las definiciones europeas de resultados clínicos operatorios (European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) (87) (*Anexo I*).

8.3. Definición de anemia

Se definió la anemia siguiendo los criterios de la OMS de 1968, según los niveles de hemoglobina (Hb) en función del sexo: ≤ 12 g. dL⁻¹ en mujeres y ≤ 13 g.dL⁻¹ en hombres.

Se ha clasificado la gravedad de la anemia según los criterios de la OMS, tal como se expresa a continuación (25):

- Anemia leve: Hb 11,0 a 11,9 g. dL-1 en mujeres y 11,0 a 12,9 g.dL-1 en varones.
- Anemia moderada: 8,0 a 10,9 g.dL-1 en ambos sexos
- Anemia grave < 8 g.dL-1 en ambos sexos

Para el análisis de la muestra se ha considerado colon derecho desde el ciego hasta el colon transversal, colon izquierdo desde el ángulo esplénico hasta el sigma y recto.

Para el análisis estadístico los pacientes del grupo anemia grave se incluyen dentro del grupo de anemia moderada.

8.4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra que incluye características clínicas y demográficas de los pacientes, las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias y porcentajes y las diferencias entre los grupos independientes se evaluaron usando la prueba de Chi-cuadrado/ Prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Las variables continuas se

describieron con su mediana y el rango intercuartílico (IQR) y las diferencias se evaluaron con el test de U de Mann-Whitney.

La asociación entre los niveles de hemoglobina y la presencia de las diferentes complicaciones y desenlaces fue analizada usando curva ROC (Receiver Operating Characteristics). El punto de corte de la hemoglobina para predecir cada una de estas variables fue obtenido mediante el cálculo del punto de corte óptimo (OOP, acrónimo de Optimal Operating Point) en la curva ROC. Este es denominado como el punto de la curva ROC que tiene una menor distancia a la esquina superior izquierda y se calcula por el teorema de Pitágoras, ya descrito anteriormente (88):

$$OOP = \sqrt{((1 - \text{sensibilidad})^2 + (1 - \text{especificidad})^2)}$$

La relación independiente entre hemoglobina/anemia/gravedad anemia y los diferentes resultados clínicos (transfusión sanguínea intra- y postcirugía, complicaciones) fue evaluada mediante un análisis de regresión logística binaria multivariante. Las variables de ajuste se definieron como aquellos factores que se asociaban independientemente a cada resultado clínico en un modelo de regresión logística univariante con un nivel de significación $p < 0.1$. Para cada resultado clínico esto puede implicar que se incluían variables de ajuste diferentes para el modelo.

La lista de las variables consideradas como posibles variables de ajuste fue:

- Transfusión durante la cirugía: Edad, sexo, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, alcoholismo, índice de masa corporal, cardiopatía, EPOC/asma, coagulopatía, melenas, hematoquecia), tratamientos previos (anticoagulante, antiagregante), cirugía abdominal previa, variables analíticas asociada al momento de cálculo de anemia (leucocitos, albúmina, plaquetas), profilaxis antibiótica, abordaje (abierto/asistido), localización de tumores (colon izquierdo, colon derecho, recto, múltiple), ASA (I, II, III y IV) y transfusión preoperatoria.

- Transfusión postcirugía/complicaciones: Edad, sexo, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, alcoholismo, índice de masa corporal, cardiopatía, EPOC/asma, coagulopatía, melenas, hematoquecia), tratamientos previos (anticoagulante, antiagregante), cirugía abdominal previa, variables analíticas asociada al momento de cálculo de anemia (leucocitos, albúmina, plaquetas), profilaxis antibiótica, abordaje (abierto/asistido), localización de tumores (colon izquierdo, colon derecho, recto, múltiple), ASA (I, II, III y IV) y transfusión intraoperatoria.

Los Odds ratio (OR) fueron calculados en el análisis de regresión multivariante con 95% de intervalo de confianza (CI) para determinar los efectos cuantitativos de cada covariable.

Las curvas de supervivencia fueron construidas acorde con el método de Kaplan-Meier y se compararon usando long-rank test. El análisis de regresión logística multivariante se realizó utilizando el método “Introducir”. El nivel de significación estadística se fijó en 0,05.

Para el análisis estadístico se utilizó IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS INC, Armonk, NY, U.S.A).

9. RESULTADOS

De nuestra muestra inicial que era de 1171 pacientes se excluyó 66 por falta de datos o no cumplir los criterios de inclusión quedando una cohorte final de 1105 pacientes (**Figura 17**: Diagrama de flujo).

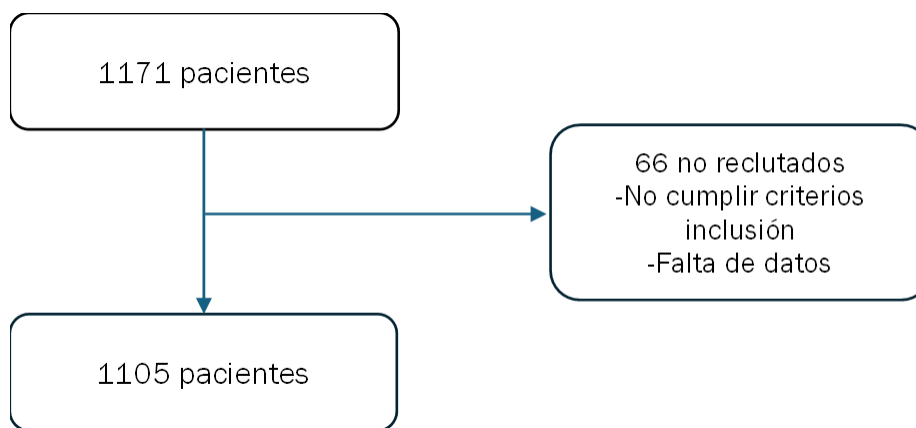


Figura 17. Diagrama de flujo.

Las características generales de la cohorte son:

La edad de los pacientes es de 70 ($\pm 17,0$) [mediana (IQR)] años siendo más prevalente el sexo masculino (62,4 %).

La cifra de Hb media de la cohorte es de 12,7 ($\pm$ 2,7) g.dL-1. (Hb media en varones 13,2 ($\pm$ 2,8) g. dL-1 y Hb media en mujeres 12,1 ($\pm$ 2,3) g.dL-1).

Respecto al diagnóstico oncológico de la muestra, en 993 (89,96%) pacientes se diagnosticó adenocarcinoma, en 95 (8,60%) otras neoplasias y en 27 (1,54%) se realizaron intervenciones tipo Hartmann con posterior diagnóstico oncológico.

El abordaje quirúrgico fue abierto en 497 (44,98%) de los pacientes y asistido (laparoscópica o robótico) en 608 (55,02%). Se trató de una intervención quirúrgica urgente en 96 (8,69%) de los casos.

De nuestra muestra de 1105 pacientes hay 501 (45,3%) anémicos según los criterios de la OMS. En el grupo de anemia la Hb media en mujeres fue de 10,8 ($\pm$ 1,9) g. dL-1 y en los varones de 11,4 ($\pm$ 1,8) g.dL-1.

En el grupo de anemia, los pacientes eran más frecuentemente varones mayores, con más comorbilidades (sobre todo hipertensos, cardiopatas y diabéticos) previas reflejadas en un 50,3% de pacientes clasificados de ASA III, recibían tratamiento con fármacos antitrombóticos o anticoagulantes, y tenían antecedentes de intervenciones quirúrgicas abdominales previas. El resto de las características basales de la cohorte se describen en la **Tabla 5**.

En el grupo de pacientes anémicos 241 (48,1 %) presentaba una localización derecha, 161 (32,1%) localización izquierda y 99 (19,8 %) localizados en el recto.

Características clínicas	Total	Sin anemia	Con anemia	P
No	1105	604 (54.7)	501 (45.3)	
Edad (años) [median (IQR)]	70 (17.0)	67 (15.0)	74 (14.0)	< 0.001
Varón [n (%)]	690 (62.4)	379 (62.7)	311 (62.1)	0.818
Antecedentes [n (%)]				
Hipertensión	570 (51.6)	278 (46.0)	292 (58.3)	< 0.001
Diabetes Mellitus	204 (18.5)	85 (14.1)	119 (23.8)	< 0.001
Dislipemia	273 (24.7)	142 (23.5)	131 (26.1)	0.312
Cardiopatía	197 (17.8)	84 (13.9)	113 (22.6)	< 0.001
Enfermedad pulmonar crónica (EPOC/Asma)	116 (10.5)	51 (8.4)	65 (13.0)	0.014
Inmunodepresión	14 (1.3)	3 (0.5)	11 (2.2)	0.012
Coagulopatía	6 (0.5)	4 (0.7)	2 (0.4)	0.554
Fumador	167 (15.1)	110 (18.2)	57 (11.4)	0.002
Alcoholismo	75 (6.8)	45 (7.5)	30 (6.0)	0.336
Hematoquecia	278 (25.2)	161 (26.7)	117 (23.4)	0.208
Tratamiento anticoagulante previo	87 (7.9)	33 (5.5)	54 (10.8)	0.001
Tratamiento antiagregante previo	130 (11.8)	57 (9.4)	73 (14.6)	0.008
Cirugía abdominal previa	420 (38.0)	211 (34.9)	209 (41.7)	0.021
Melenas	24 (2.2)	12 (2.0)	12 (2.4)	0.643
Medidas preoperatorias [median (IQR)]				
Hemoglobina preoperatoria (g/dL)	12.7 (2.7)	13.9 (1.4)	11.1 (1.5)	< 0.001
Mujeres	12.1 (2.3)	13.3 (1.3)	10.8 (1.9)	< 0.001
Hombres	13.2 (2.8)	14.3 (1.6)	11.4 (1.8)	< 0.001
Leucocitos (células/mm ³)	5800 (2400)	5900 (2175)	5800 (2900)	0.792
Tiempo protrombina	96.0 (15.0)	98.0 (15.0)	93.0 (15.00)	< 0.001
Plaquetas (células x10 ³ /μl)	208.0 (93.0)	201.0 (76.75)	225.0 (119.0)	< 0.001
Albumina	3.7 (0.60)	3.9 (0.5)	3.5 (0.7)	< 0.001
Prealbúmina	22.0 (8.0)	23.0 (7.0)	20.0 (7.0)	< 0.001
ASA score [n (%)]				< 0.001
I	59 (5.3)	37 (6.1)	22 (4.4)	
II	566 (51.2)	362 (59.9)	204 (40.7)	

III	446 (40.4)	194 (32.1)	252 (50.3)	
IV	34 (3.1)	11 (1.8)	23 (4.6)	
Localización de tumores [n (%)]				< 0.001
Colon derecho	404 (36.6)	163 (27.0)	241 (48.1)	
Colon Izquierdo	398 (36.0)	237 (39.3)	161 (32.1)	
Recto	303 (27.4)	204 (33.8)	99 (19.8)	

Tabla 5. Características basales de la cohorte

Los pacientes con anemia tuvieron una mayor tasa de complicaciones, especialmente cardiorrespiratorias e insuficiencia renal, mayor estancia en la unidad de Reanimación y hospitalaria, así como mayor mortalidad hospitalaria y a largo plazo (*Tabla 6: Complicaciones de la cohorte*).

Complicaciones	Total	Sin anemia	Con anemia	p
No	1105	604 (54.7)	501 (45.3)	
Insuficiencia cardiaca	30 (2.7)	9 (1.5)	21 (4.2)	0.006
Insuficiencia Respiratoria	32 (2.9)	10 (1.7)	22 (4.4)	0.007
Insuficiencia Renal	29 (2.6)	9 (1.5)	20 (4.0)	0.010
Infección secundaria	176 (15.9)	91 (15.1)	85 (17.0)	0.390
Infección respiratoria	20 (1.8)	10 (1.7)	10 (2.0)	0.673
Infección urinaria	13 (1.2)	7 (1.2)	6 (1.2)	0.953
Infección vascular	10 (0.9)	6 (1.0)	4 (0.8)	0.695
Infección de la herida quirúrgica	145 (13.1)	72 (11.9)	73 (14.6)	0.194
Sepsis	15 (1.4)	5 (0.8)	10 (2.0)	0.096
Íleo prolongado	113 (10.2)	52 (8.6)	61 (12.2)	0.051
Seroma	38 (3.4)	14 (2.3)	24 (4.8)	0.025
Dehiscencia de herida quirúrgica	38 (3.4)	17 (2.8)	21 (4.2)	0.211
Evisceración	20 (1.8)	11 (1.8)	9 (1.8)	0.975
Colección intraabdominal	44 (4.0)	29 (4.8)	15 (3.0)	0.126
Sangrado abdominal	26 (2.4)	15 (2.5)	11 (2.2)	0.753
Derrame pleural con evacuación	7 (0.6)	3 (0.5)	4 (0.8)	0.529
Fuga anastomótica	58 (5.2)	31 (5.1)	27 (5.4)	0.849
Fistula urinaria	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0.362

Lesión Uretral	2 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0.197
Reintervención	69 (6.2)	33 (5.5)	36 (7.2)	0.239
Desenlace				
Días estancia REA [median (IQR)]	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (1.0)	< 0.001
Días estancia postoperatoria [median (IQR)]	8 (5.0)	8 (5.0)	8 (6.0)	0.003
Morbilidad [n (%)]	381 (34.5)	190 (31.5)	191 (38.1)	0.020
Mortalidad Hospitalaria [n (%)]	19 (1.7)	6 (1.0)	13 (2.6)	0.041
Mortalidad tras el alta [n (%)]	222 (20.1)	84 (13.9)	138 (27.5)	< 0.001
Mortalidad a 1 año de la intervención [n (%)]	68 (6.2)	25 (4.1)	43 (8.6)	0.002
Mortalidad a 3 años de la intervención [n (%)]	122 (11.0)	41 (6.8)	81 (16.2)	< 0.001
Mortalidad a 5 años de la intervención [n (%)]	213 (19.3)	78 (12.9)	135 (26.9)	< 0.001
Mortalidad a más de 5 años de la intervención [n (%)]	24 (2.2)	10 (1.7)	14 (2.8)	0.196

Tabla 6. Complicaciones de la cohorte

Los valores de Hb 11,85 g. dL⁻¹ se asocian con la necesidad de transfusiones durante la cirugía y los valores de Hb 12,05 g. dL⁻¹ en el postoperatorio. Además, se asocia con la presencia de complicaciones durante el ingreso como insuficiencia renal o respiratoria (valores Hb 12,15 g. dL⁻¹); pero no se asocia significativamente con complicaciones como insuficiencia cardíaca o sepsis.

Teniendo en cuenta los criterios de la OMS de la gravedad de la anemia, observamos que el 26,2% presentaban anemia leve, el 18,6 % anemia moderada y el 0,7% anemia grave. Para el análisis estadístico los pacientes del grupo anemia grave se incluyen dentro del grupo de anemia moderada.

Hemos observado una mayor prevalencia y gravedad de anemia en los tumores de localización derecha. Además, a medida que aumenta la gravedad de la anemia, se objetiva un aumento significativo en la tasa de transfusión intraoperatoria y postoperatoria, y un aumento de la morbilidad y aumento de la mortalidad al alta y a largo plazo (*Tabla 7: Gravedad de la anemia*).

	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	p
No [n (%)]	604 (54.5)	287 (26.2)	214 (18.6)	
Trasfusión sanguínea durante la cirugía	9 (1.5)	16 (5.6)	29 (13.6)	< 0.001
Trasfusión sanguínea postoperatoria	44 (7.3)	56 (19.5)	83 (38.8)	< 0.001
Complicaciones	19 (3.1)	24 (8.4)	20 (9.3)	< 0.001
Morbilidad	190 (31.5)	102 (35.5)	89 (41.6)	0.025
Mortalidad Hospitalaria	6 (1.0)	7 (2.4)	6 (2.8)	0.119
Mortalidad tras el alta	84 (13.9)	73 (25.4)	65 (30.4)	< 0.001
Mortalidad a 1 año de la intervención	25 (4.1)	19 (6.6)	24 (11.2)	0.001
Mortalidad a 3 años de la intervención	53 (8.8)	58 (20.2)	53 (24.8)	< 0.001
Mortalidad a 5 años de la intervención	78 (12.9)	71 (24.7)	64 (29.9)	< 0.001
Localización de tumores [n (%)]				< 0.001
Colon derecho	163 (27.0)	115 (40.1)	126 (58.9)	
Colon Izquierdo	237 (39.2)	100 (34.8)	61 (28.5)	
Recto	204 (33.8)	72 (25.1)	27 (12.6)	

Tabla 7. Gravedad de la anemia

En el análisis de curvas ROC para buscar los niveles de Hb preoperatoria que se asocian con la aparición de complicaciones y mortalidad se obtienen los siguientes resultados:

En el área bajo la curva, encontramos que las concentraciones bajas de hemoglobina se asocian con la necesidad de transfusiones durante la cirugía (OOP: 11,85 g. dL⁻¹) y postoperatoria

(OOP: 12,05 g. dL⁻¹). El punto de corte de Hb asociado con mortalidad intrahospitalaria es de 11,65 g. dL⁻¹ y de mortalidad tras el alta hospitalaria es de 12,05 g. dL⁻¹ (**Figura 18 A**). Además, se asocia con la presencia de complicaciones durante el ingreso como insuficiencia respiratoria (OOP: 12,15 g dL⁻¹ AUC 0,61, IC 95% 0,53-0,69; p 0,029) o renal (OOP: 12,15 g. dL⁻¹ AUC 0,64; IC 95% 0,55-0,72; p 0,012) (**Figura 18 B**); pero no se asocia significativamente con complicaciones como insuficiencia cardíaca o sepsis.

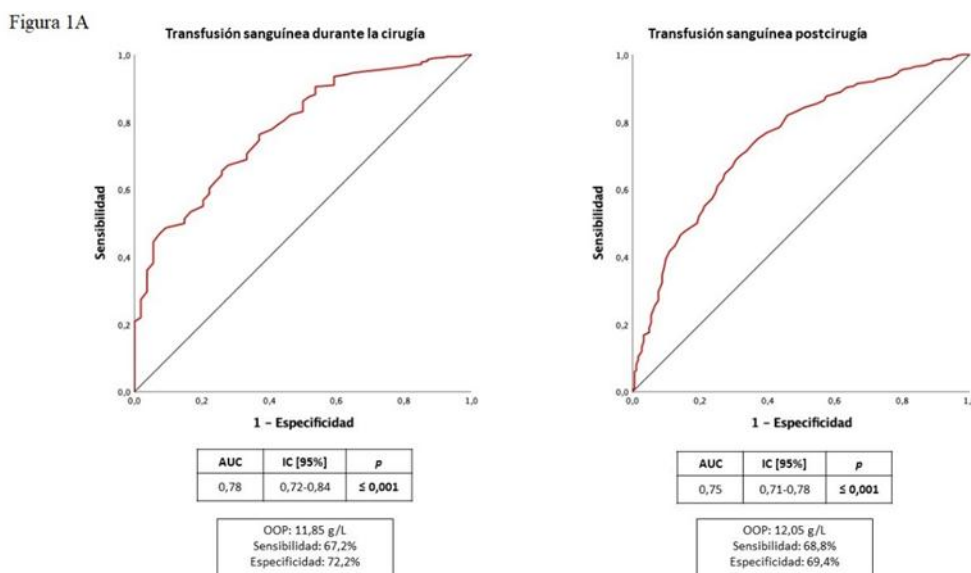


Figura 18 A. Transfusión sanguínea durante la cirugía. AUC 0,22 IC 95% 0,16-0,28 $p \leq 0,001$. OOP 11,95 g dL⁻¹. Sensibilidad 67,2 % y especificidad 72,2 %. Transfusión sanguínea postcirugía. AUC 0,25; IC 95% 0,22-0,29; $p \leq 0,001$. OOP 12,05 g. dL⁻¹ Sensibilidad 68,8% y especificidad 69,4 %.

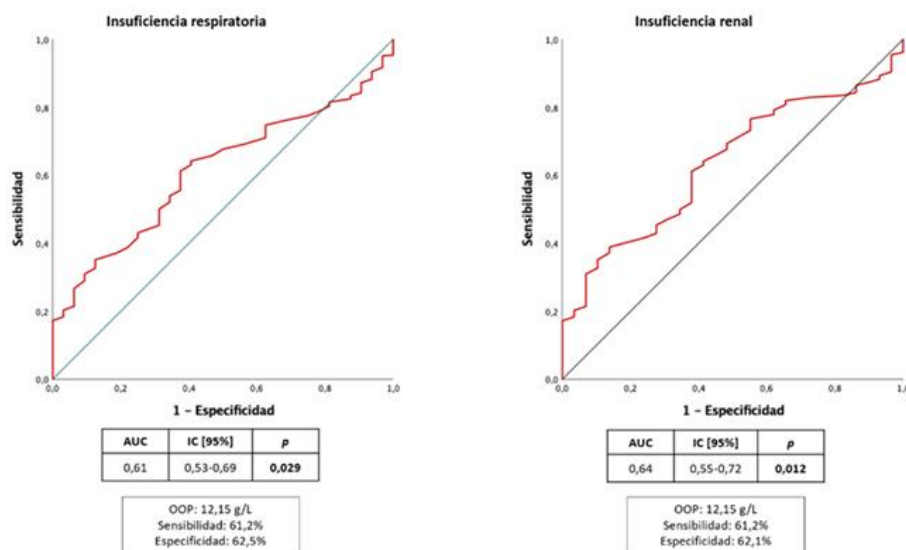


Figura 18 B. Complicaciones asociadas a las cifras de Hb

Para evaluar la asociación entre la aparición de complicaciones postoperatorias y la presencia de anemia, así como los estratos de la OMS para gravedad de la anemia utilizamos un modelo de regresión logística binaria (**Tabla 8 y 9**). En este análisis observamos que la presencia de anemia preoperatoria se asocia con una mayor incidencia de complicaciones (OR 2,76, IC 95% 1,26-6,04, $p = 0,011$). Además, cuando testamos la variable categórica para la gravedad de la anemia en el análisis, vemos que el grupo con presencia de anemia moderada-severa se asocia significativamente con la presencia de complicaciones en comparación con el grupo que no presenta anemia (OR 3,77; IC 95% 1,52-9,37; $p < 0,004$). Por el contrario, el grupo con anemia leve presenta Odds ratios sin diferencias significativas comparado con el grupo de referencia (OR 2,30; IC 95% 0,98-5,37, $p = 0,056$).

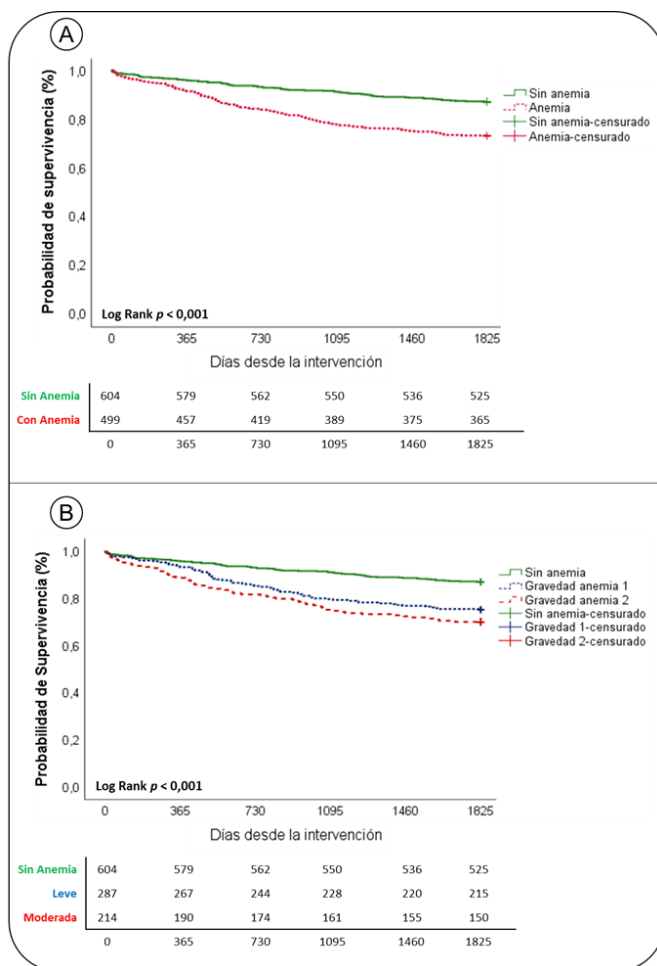
	Multivariante (N=824)				Multivariante (N=824)			
	OR	CI95%		p	OR	CI95%		p
Edad	1,04	1,01	1,08	0,023	1,04	1,01	1,08	0,021
Hipertensión arterial	0,95	0,49	1,84	0,867	0,91	0,47	1,79	0,079
Cardiopatía	2,05	1,02	4,12	0,044	2,12	1,05	4,27	0,035
Profilaxis antibiótica	1,26	0,28	5,75	0,764	1,33	0,29	6,12	0,712
Trasfusión sanguínea durante la cirugía	1,35	0,48	3,80	0,573	1,24	0,43	3,54	0,689
Abordaje (Abierta)	1,28	0,67	2,46	0,455	1,23	0,63	2,38	0,550
Albúmina	0,69	0,40	1,21	0,194	0,77	0,43	1,37	0,366
Anemia	2,76	1,26	6,04	0,011				
Gravedad Anemia (0, ref)					1			
(1)					2,30	0,98	5,37	0,056
(2)					3,77	1,52	9,37	0,004

Tabla 8. Análisis multivariante

	Univariante			
	OR	CI95%		p
Edad	1,07	1,04	1,10	< 0.001
Hipertensión arterial	1,56	0,93	2,64	0,094
Cardiopatía	2,46	1,42	4,26	0,001
Profilaxis antibiótica	0,42	0,19	0,92	0,031
Trasfusión sanguínea durante la cirugía	2,65	1,14	6,12	0,023
Abordaje (Abierta)	2,60	1,87	3,62	< 0.001
Albúmina	0,345	0,28	0,72	< 0.001
Anemia	2,96	1,71	5,15	< 0.001
Gravedad Anemia				
(0, ref)				
(1)	2,81	1,51	5,22	0,001
(2)	3,17	3,17	6,07	< 0,001

Tabla 9. Análisis univariante

Para valorar la relación entre la presencia y la gravedad de la anemia con la supervivencia a los cinco años de la intervención se realizó un análisis de Kaplan-Meier. La probabilidad de supervivencia fue significativamente menor en el grupo que presentaba anemia preoperatoria en comparación con aquellos que no la presentaban (73% vs 87%, $p < 0,001$; respectivamente) (**Figura 19, panel A**). Cuando comparamos los estratos de la OMS para la gravedad de la anemia, observamos como aquellos que presentan anemia moderada preoperatoria tenían significativamente peor Odds ratio (70%) en comparación con los que presentan anemia leve o sin anemia preoperatoria (75% vs 87%, $p < 0,001$; respectivamente) (**Figura 19, panel B**).

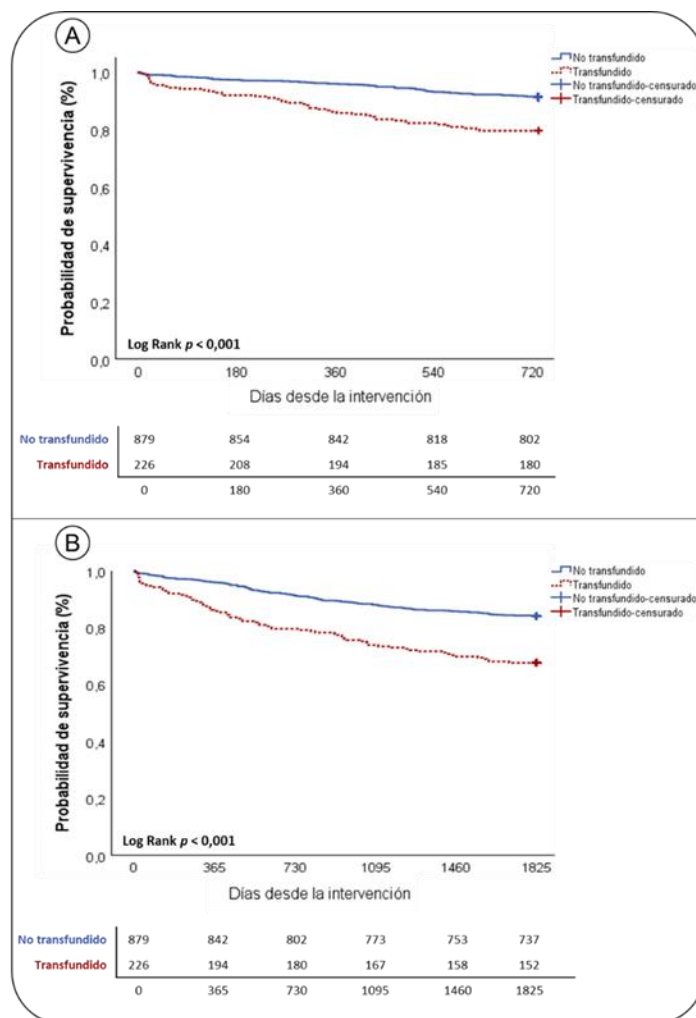


Figuras 19. Supervivencia global según el método de Kaplan-Meier a los cinco años de la intervención para presencia/ausencia de anemia preoperatoria (A) y para los estratos según el tipo de anemia (B).

Para valorar la relación entre la necesidad de transfusión sanguínea en algún momento de la hospitalización (intraoperatoria o postoperatoria) con la supervivencia a los dos y cinco años de la intervención se realizó un análisis de Kaplan-Meier.

La probabilidad de supervivencia a dos años de la intervención fue significativamente menor en el grupo que precisaba de transfusión sanguínea en comparación con aquellos que no la precisaron (91% vs 78%, $p < 0,001$; respectivamente) (**Figura 20, panel A**).

De manera similar, observamos como aquellos pacientes que no recibieron transfusión en algún momento de la hospitalización preoperatoria tenían significativamente mejor Odds ratio en comparación con los que si la recibieron (84% vs 68%, $p < 0,001$; respectivamente) (**Figura 20, panel B**).



Figuras 20. Supervivencia global según el método de Kaplan-Meier a los dos (A) y cinco (B) años de la intervención para necesidad o no de transfusión.

10. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos encontrado que los pacientes que van a ser intervenidos de CCR presentan anemia hasta un 45,3% (501 pacientes) resultados similares a varias series previas (89) (90).

Sin embargo, en una cohorte reciente, la prevalencia de anemia fue solo del 23%, derivado de la definición de anemia que se considera en cada estudio y que tiene por ello relación con los resultados clínicos que se observan (86).

Nuestros resultados demuestran que la anemia preoperatoria se asocia con una mayor incidencia de complicaciones destacando el grupo de pacientes con anemia moderada-severa, así como una menor supervivencia global respecto a los grupos anemia leve o sin anemia (75% vs 87%, $p < 0,001$; respectivamente). Estos resultados sugieren que la presencia de anemia es un factor de riesgo independiente (86) (91) y que podría utilizarse como un sencillo biomarcador modificable que tiene un gran impacto en la supervivencia global de estos pacientes. Son muchos los estudios que han demostrado una asociación significativa entre la anemia preoperatoria y el aumento de mortalidad a largo plazo sobre todo en pacientes con CCR. Dichos resultados han mostrado la importancia de la detección y el tratamiento de la anemia se ha incluido dentro de las guías clínicas (85) (92).

En nuestro análisis de las curvas ROC apreciamos que las concentraciones bajas de Hb se asocian con la necesidad de transfusiones durante el intraoperatorio, así como también en el postoperatorio. Los valores de Hb 11,85 g. dL⁻¹ se asociaron con la necesidad de transfusiones

durante la cirugía y los valores de Hb 12,05 g. dL⁻¹ en el postoperatorio. Además, se asocia con la presencia de complicaciones durante el postoperatorio como insuficiencia renal o respiratoria (valores Hb 12,15 g. dL⁻¹); pero no hemos visto una asociación significativa con complicaciones como insuficiencia cardíaca o sepsis. Al tratarse de un estudio retrospectivo no hemos podido descartar la existencia de complicaciones cardíacas y/o respiratorias asociadas a la transfusión (sobrecarga circulatoria (TACO) o lesión pulmonar aguda (TRALI). Dichos resultados nos tienen que hacer ver la importancia de los programas de optimización perioperatoria y de los protocolos PBM ya que se obtienen resultados adversos con cifras de Hb que en todos los años de práctica clínica no eran tan llamativas “a priori”.

El impacto de la anemia preoperatoria, así como la importancia de su optimización en pacientes con CCR ha sido y es un tema controvertido, en algunas ocasiones motivado por la forma clínica de su presentación. La causa de la anemia y su tratamiento óptimo es un pilar fundamental en el abordaje del paciente con CCR. Esto va a suponer un desafío en el paciente individual ya que puede ser de origen multifactorial (93). La ingesta deficiente o la mala absorción deficiencias nutricionales (por ejemplo, hierro, vitamina B12, folato y proteínas). Varios medicamentos (p. ej., los quimioterápicos y la metformina) provocan una deficiencia nutricional y también contribuyen a reducir la producción de glóbulos rojos. La deficiencia de hierro es la causa más común de la anemia relacionada con el cáncer debida a la deficiencia nutricional y a la pérdida de sangre caracterizada por las bajas reservas de hierro. Además, los pacientes tienen con frecuencia otras enfermedades crónicas que alteran las vías normales de transporte y metabolismo del hierro (47).

Es importante recordar que la mortalidad por CCR difiere según la naturaleza de la primera característica clínica notificada en el caso primario y se ha analizado que la presencia de anemia ferropénica se ha asociado con una estadificación tumoral más avanzada y una mayor mortalidad. En este estudio Stapley et al vieron una asociación entre anemia leve perioperatoria y una supervivencia global reducida a los 3 y 8 años tras la intervención en pacientes con CCR en estadios I-IV (94).

Se han realizado muchos estudios que son muy heterogéneos, en primer lugar, por emplear puntos de corte diferentes de Hb para el diagnóstico de la anemia (en este sentido, la clasificación de la OMS ha permitido una mayor homogeneidad de resultados (25)), y, en segundo lugar, tamaños muestrales muy dispares comparativamente (91). Esto contribuye a la variabilidad de prevalencia entre unas series y otras.

En el año 2002, Dunne et al (95) ya estudiaron la incidencia de anemia preoperatoria en el CCR y evaluaron sus factores de riesgo. En su serie, de 311 pacientes informan que el 46,1% tenía anemia preoperatoria, más frecuente en las localizaciones derechas (96) (97), incidencia que aumenta con la edad y según el estadio tumoral (10). En el mismo estudio (95), determinan que la anemia preoperatoria es un factor de riesgo independiente de mayor morbilidad y, en el paciente con CCR, es un factor predictivo de mal pronóstico.

En una revisión sistemática realizada en 2017 por Wilson MJ et al (85) determinan una prevalencia de anemia del 38-59% en pacientes con cáncer de colon y del 18-50% en pacientes

con cáncer rectal. Incluyeron 12 estudios y 3.588 pacientes intervenidos de cirugía colorrectal, la anemia preoperatoria se asoció significativamente con peor supervivencia global (RR= 1,56; IC95%= 1,30-1,88; $p < 0,001$) así como una peor supervivencia libre de enfermedad (RR= 1,34; IC95%= 1,11-1,61; $p < 0,01$). Concluyen que hay tener una mayor conciencia del impacto que tiene la anemia perioperatoria en la supervivencia global a largo plazo de estos pacientes.

Deng et al (86) concluyen, tras analizar una cohorte retrospectiva de 7436 pacientes reclutados entre enero del 2008 y diciembre del 2014, que la anemia preoperatoria es un factor de riesgo independiente para la supervivencia en pacientes intervenidos de CCR. Además, mencionan que las estrategias para reducir dicha prevalencia de anemia en pacientes con CCR deberían ser recomendadas.

Berardi R et al (98) en el 2006 ya vieron que la anemia, previa a la quimioterapia neoadyuvante, parece ser un factor pronóstico para los pacientes con cáncer rectal y, siendo un factor modificable, es aconsejable su corrección. La anemia pretratamiento neoadyuvante es un biomarcador del empeoramiento de la enfermedad, ya que se asocia a tumores de mayor tamaño y estadio, y la hipoxia tumoral inducida por la anemia, precipita fenotipos tumorales más agresivos, con mayores niveles de factores angiogénicos circulantes. Khan AA et al (99) reflejan que el nivel de Hb previo al tratamiento podría utilizarse como biomarcador de la respuesta de la morfología tumoral rectal a la quimiorradiación neoadyuvante y del riesgo de recidiva local.

Mörner et al (83) es su estudio de cohortes de 496 pacientes vieron que la anemia previa a la cirugía, el sexo, la clasificación de ASA y la clase de estadio pN se asociaron significativamente con un aumento de la mortalidad global independientemente del estadio del tumor.

Las concentraciones bajas de Hb preoperatorios se asociaron a la mortalidad hospitalaria, post-hospitalaria, a un año de la intervención y a los dos años. Al analizar la muestra en función de si han sido transfundidos o no, se observa una menor supervivencia a los dos y cinco años quedando reflejada que el empleo de hemoderivados conlleva un riesgo asociado (31). Las transfusiones de sangre perioperatorias se asocian con una supervivencia más corta después de la resección del CCR. Las prácticas transfusionales perioperatorias restrictivas podrían ser una posible estrategia para reducir las tasas de sepsis y mejorar la supervivencia después de una cirugía de CCR (28). Sin embargo, en un estudio reciente, la transfusión perioperatoria en una cohorte de pacientes con CCR no disminuyó la supervivencia libre de enfermedad (86).

Aunque el papel de la transfusión perioperatoria alogénica de glóbulos rojos en la supervivencia de los pacientes con CCR sigue siendo controvertida, la transfusión sigue siendo la única forma de corregir la anemia de forma rápida y eficaz. En la actualidad, el principal tratamiento de la anemia consiste en transfusiones de glóbulos rojos y otras alternativas a las transfusiones de sangre, como la administración preoperatoria de hierro y vitaminas o suplementos de folato, la donación de sangre autóloga o la administración de eritropoyetina humana recombinante (95). Una iniciativa de reducción de las transfusiones sugirió que la reducción de las transfusiones de sangre no prolongó la supervivencia en pacientes con CCR (100).

El ensayo PREVENNT, un estudio clínico multicéntrico, sugirió que los suplementos de hierro intravenoso en pacientes con anemia antes de una cirugía abdominal electiva abierta no fueron eficaz en la reducción de la necesidad de transfusión de sangre o la mortalidad en el periodo perioperatorio (101).

Una revisión sistemática también indicó que el tratamiento preoperatorio con hierro intravenoso en pacientes anémicos sometidos a cirugía abdominal produce un aumento significativo de los niveles de Hb pero reducir mínimamente la incidencia de transfusiones de sangre alogénica o la mejoría los resultados clínicos (102).

Esto indicaba indirectamente que corregir la anemia antes de la cirugía mediante transfusiones de glóbulos rojos era factible y práctico. Sin embargo, varios estudios demostraron que la transfusión perioperatoria de sangre se asociaba a una peor supervivencia en pacientes sometidos a cirugía de cáncer colorrectal (103).

En una cohorte reciente de pacientes con CCR, Ripollés et al observaron que aquellos pacientes que recibieron transfusiones sanguíneas tuvieron menor supervivencia que aquellos que no la recibieron, independientemente de si la anemia era pre o postoperatoria (82).

No obstante, un estudio que examinaba la interacción entre la anemia preoperatoria y las transfusiones perioperatorias con la mortalidad postoperatoria a corto plazo en pacientes gastrectomía por cáncer reveló que las transfusiones perioperatorias parecían ser beneficiosas sólo para aquellos pacientes con un hematocrito preoperatorio $< 29\%$ (104).

Nuestro estudio ha mostrado que los niveles de Hb preoperatoria se asocian con la mortalidad a corto y largo plazo e incluso la anemia leve se asocia con una mayor incidencia de morbimortalidad. La anemia podría contribuir a peores resultados debido a mecanismos como la alteración del reparto de oxígeno y la función inmune. Esto nos podría ayudar a prestar más atención en la optimización de estos pacientes y a tener en cuenta que incluso niveles de Hb que “a priori” no parecen muy llamativos se asocian con un incremento de eventos adversos.

Por otro lado, la anemia preoperatoria puede contribuir al desarrollo de anemia postoperatoria, que puede también incrementarse con la pérdida sanguínea perioperatoria y la disminución de la eritropoyesis derivada de la inflamación relacionada con la cirugía (105). Tanto la anemia preoperatoria como la anemia postoperatoria se ha asociado en diferentes series a una disminución de los resultados a largo plazo tras la cirugía (86) (106).

La asociación de la anemia postoperatoria y una peor recuperación del paciente también se observó en un análisis de una gran base de datos de pacientes sometidos a cirugía (107). En un análisis post hoc de un ensayo clínico perioperatorio, la anemia postoperatoria se asoció con un mayor riesgo de muerte y discapacidad a los 90 días (108).

La asociación de anemia postoperatoria y mayor riesgo de disminución de supervivencia a largo plazo ha sido observada en una cohorte publicada recientemente, subrayando la importancia de la vigilancia y el manejo precoz de la anemia en el periodo postoperatorio (82).

El mecanismo por el que la anemia postoperatoria retrasa la recuperación postoperatoria se debe posiblemente a los síntomas asociados a esta afección, como el deterioro de la mental y la reducción de la capacidad de ejercicio físico (109).

En los ancianos la anemia, además, se relaciona con una disminución de la capacidad funcional y el desarrollo de fragilidad, factores que puede contribuir al empeoramiento de los resultados clínicos a largo plazo (110) (111).

En el estudio prospectivo internacional (POSTVenTT), que incluyó 5266 pacientes intervenidos de cirugía abdominal mayor en 101 hospitales de 13 países, la anemia postoperatoria tras la cirugía mayor fue muy prevalente (46,3%) y tuvo un impacto negativo en la recuperación del paciente, con un mayor riesgo de reingreso no planificado (223/2340, 9.5% pacientes anémicos versus 73/1332, 5.5% pacientes sin anemia, $P < 0.001$) y una mayor fragilidad a los 30 días. (24.9% anémicos versus 14.8% no anémicos; OR 1.64, 95% 1.35 - 2.01, $P < 0.001$) (112).

El aumento de la adherencia a los programas ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) se asocia con una reducción significativa de las complicaciones postoperatorias, descenso del riesgo de complicaciones moderadas a severas, una menor estancia hospitalaria y una menor mortalidad a los 30 días (74) (75). Como parte de estos programas multidisciplinarios, los protocolos del PBM deberían ser empleados para la optimización de la anemia preoperatoria (113-116).

Aunque se ha dispuesto de protocolos para la anemia perioperatoria durante algún tiempo, no han sido plenamente implantados en la práctica clínica (74) (58). Esto podría explicar por qué no ha variado significativamente el porcentaje de pacientes anémicos con CCR desde el 2002 y muestra que sigue habiendo mucho espacio para la mejora. Todo esto supone que aún hay muchos puntos de mejora, muchas series sin programas ERAS ni protocolos PBM, y aunque los protocolos están escritos aún no hay suficiente adhesión en la práctica clínica habitual como ya ha sido reflejado previamente en el estudio POWER 2 (117). Dicho estudio suscita la concienciación sobre la importancia de implementar programas educativos centrados en estrategias para mejorar el primer pilar de PBM, que es optimizar la eritropoyesis incluyendo la masa de glóbulos rojos y las reservas de hierro. Su objetivo principal es detectar y tratar la anemia preoperatoria y las deficiencias de hierro antes de una cirugía o procedimiento médico invasivo.

Su importancia radica, como ya se ha comentado previamente, en reducir las transfusiones sanguíneas y sus riesgos asociados, mejorar la recuperación postoperatoria, menor riesgo de

infecciones y complicaciones, una mejor tolerancia al tratamiento oncológico adyuvante, así como el impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Evidencias científicas robustas respaldan que la implementación de protocolos para optimizar el manejo de la sangre durante el proceso perioperatorio, incluyendo la recuperación postoperatoria, disminuye las complicaciones postquirúrgicas y reduce la duración de la hospitalización. No nos podemos olvidar que la anemia postoperatoria puede exacerbar una anemia preoperatoria y que también va a estar asociadas con el aumento de la morbilidad postoperatoria.

Nuestro reto actual consiste en reconocer que un programa PBM es transversal a toda organización y supone una transformación de la cultura organizativa. Requiere de un abordaje conjunto por parte de clínicos, gestores y reguladores. Existe escaso conocimiento de la variabilidad en la práctica transfusional y el PBM en los centros sanitarios y de su repercusión en la seguridad. Los hospitales interesados en desarrollar un programa de PBM carecen de información y metodología sobre qué se requiere, por donde comenzar y como implementarlo y esto supone una barrera importante para conseguir su adecuada implementación y funcionamiento.

Y no podemos olvidar que *“Time is gold for anemic patients waiting for CRC resection”* (50).

10.1 Fortalezas y Limitaciones del Estudio

La fuerza de nuestro estudio radica en el gran tamaño de la muestra y el largo seguimiento, lo que nos ha permitido modificar nuestra práctica diaria y adaptarnos a la evolución de la medicina. Nuestro estudio no está exento de debilidades y limitaciones: se trata de un estudio observacional unicéntrico, retrospectivo y a largo plazo en el que puede haber habido alguna pérdida de datos relevantes durante el seguimiento. El hecho de que se trate de un estudio observacional significa que no existe un protocolo estricto para el tratamiento de la anemia perioperatoria, que depende del médico a cargo del paciente. Además, en nuestra cohorte, no tenemos constancia del uso de programas de PBM. Esto se debe probablemente a la falta de infraestructura adecuada y de tiempo para una correcta optimización preoperatoria. Por otro lado, no se ha realizado un análisis separado según el tipo de cirugía, que ha ido evolucionando hacia procedimientos mínimamente invasivos, laparoscópicos o robóticos, lo que puede ser un sesgo en la influencia de la anemia en los resultados clínicos en el paciente de cirugía colorrectal.

Otra limitación importante es que la anemia también puede ser un marcador de la gravedad de la enfermedad en tumores más avanzados, lo que puede ser un factor de confusión. En cuanto a la transfusión perioperatoria, los criterios han evolucionado desde los primeros días, cuando eran más liberales, hasta el establecimiento de criterios restrictivos para evitar transfusiones de sangre innecesarias.

Por último, no hemos relacionado el nivel de anemia postoperatoria con los resultados clínicos, y como hemos comentado, la anemia postoperatoria se relaciona con disminución de la supervivencia a largo plazo, de las readmisiones hospitalarias no planeadas y de la fragilidad de los pacientes. Los estudios futuros deberían explorar las intervenciones para corregir la anemia preoperatoria y su impacto en los resultados.

10.2 Futuros estudios

Este estudio nos abre muchas puertas para futuras investigaciones cuyo centro sea la optimización de la cifra de Hb de cara a disminuir la morbimortalidad asociado a estos procesos.

Creo que pese a que existen programas de optimización preoperatoria con protocolos de PBM en la práctica seguimos fallando en su aplicación correcta. Hemos visto que desde el 2002 la tasa de pacientes anémicos intervenidos de CCR es bastante similar a las actuales.

Esto nos puede servir para tratar de hacer una reflexión sobre nuestra práctica habitual, tanto desde gestión como médica, y tratar de adaptarla a las evidencias actuales.

11. CONCLUSIONES

En nuestro estudio hemos encontrado que los pacientes que van a ser intervenidos de CCR presentan anemia hasta un 45,3% (501) resultados similares a varias series previas. Nuestros resultados demuestran que la anemia preoperatoria se asocia con una mayor incidencia de complicaciones destacando el grupo de pacientes con anemia moderada-severa, así como una menor supervivencia global respecto a los grupos anemia leve o sin anemia (75% vs 87%, $p < 0,001$; respectivamente).

Los valores de Hb 11,85 g. dL⁻¹ se asociaron con la necesidad de transfusiones durante la cirugía y los valores de Hb 12,05 g. dL⁻¹ en el postoperatorio. Además, se asocia con la presencia de complicaciones durante el postoperatorio como insuficiencia renal o respiratoria (valores Hb 12,15 g. dL⁻¹); pero no hemos visto una asociación significativa con complicaciones como insuficiencia cardiaca o sepsis.

En nuestro estudio en el que hemos analizado el umbral de Hb asociado con el aumento de complicaciones en una amplia cohorte de pacientes con cáncer colorrectal, hemos observado que una cifra de Hb menor de 11,65 g dL⁻¹, se asocia con un aumento de la mortalidad hospitalaria y una cifra menor o igual a 12,05 g dL⁻¹, no considerada como anemia en la mujer en edad fértil, se asocia con un aumento de la mortalidad tras el alta. Es decir, la anemia, aunque leve se asocia con mayor tasa de complicaciones, estancias y mortalidad.

Nuestro estudio muestra que hay que considerar al menos la cifra de 13 como dintel de Hb óptima preoperatoria, sin exclusión de género, poniendo especial hincapié en los varones, mayores, anticoagulados y antiagregados ya que es un biomarcador modificable que aumenta la morbimortalidad en pacientes oncológicos.

Importancia de implementar programas educativos centrados en estrategias para mejorar el primer pilar de PBM, que es optimizar la eritropoyesis incluyendo la masa de glóbulos rojos y las reservas de hierro. Su objetivo principal es detectar y tratar la anemia preoperatoria y las deficiencias de hierro antes de una cirugía o procedimiento médico invasivo.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751
2. La prevalencia del cáncer en España a 31-12-2020 [pdf]: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2021 [consultado 09 Ene 2024]. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/7e2ebf44-6440-4c69-b4ebff37d4f5420.pdf>.
3. Las cifras del cáncer en España 2024: Sociedad Española de Oncología Médica; 2024 [consultado 05 Feb 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes/seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
4. Las cifras del cáncer en España 2025: Sociedad Española de Oncología Médica; 2025. SEOM. ISBN: 978-84-09-69154-8. Depósito legal: M-2567-2025.
5. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2024 [pdf]: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2024 [consultado 11 Feb 2024]. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/031b5800-a7fe4c2b8a09a38d046365df.pdf>.
6. Global Cancer Observatory [Internet]. The International Agency for Research on Cancer; 2024 [consultado en febrero 2024 y revisado en septiembre 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>.
7. Sociedad Española de Oncología Médica (2025). La cifra del cáncer en España 2025. SEOM. Depósito legal: M-2567-2025. ISBN: 978-84-09-69154-8.

8. Wu Z, Li Y et al. Colorectal Cancer Screening Methods and Molecular Marker for Early Detection. 2020 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33353503/>.
9. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E, Konstadoulakis MM, et al. Perioperative Erythropoietin Administration in Patients With Gastrointestinal Tract Cancer: Prospective Randomized Double-Blind Study. *Ann Surg*. 2003 Mar ;237(3):417-21.
10. Durán L, Moral V, Basora M, José Colomina M, Vicente Llau J, Andrés Sánchez C, et al. Estudio epidemiológico de la anemia preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía oncológica en España. *Estudio RECIRON. Cirugía Española*. Enero de 2009;85(1):45-52.
11. Amri R, Bordeianou L, Sylla P, Berger D. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23784448/>.
12. Leijssen L, Dinaux A, Kunitake H, Bordeianou L, Berger D. Detrimental impact of symptom-detected colorectal cancer [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06798-8>.
13. Tuner JR. Tubo digestivo. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editores. *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. 10ª ed. Barcelona. Elsevier; 2021. p. 814-818.
14. Edge S, Byrd, DR, Compton, CC, et al. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York: Springer; 2010. LIBRO
15. Datta S, Chowdhury S, Roy HK. Metabolism, microbiome and colorectal cancer. *Aging*. 2017 Apr 28;9(4):1086–7.

16. 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.
17. Balaguer F. Genética del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct 1; 36:73–9.
18. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology*. 2010 jun;138(6):2044.
19. Valle L. Genetic predisposition to colorectal cancer: Where we stand and future perspectives. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Aug 7;20(29):9828–49.
20. 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.
21. Quintero E; ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado de cáncer colorrectal? *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32(8):565-576.
22. Microcirugía trasanal (TEM) y cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS). *CIR ESP*. 2012; 90(7):418:420).
23. Moraleda Jiménez JM. *Pregrado de hematología*, 4ª Edición. 2017. Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. ISBN: 978-84-79889-874-8. Depósito legal: M-3874-2017.
24. World Health Organization. Guidance on implementing patient blood management to improve global blood health status. 2024. ISBN 978-92-4-010466-2 (electronic version).

25. World Health Organization. 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. <https://iris.who.int/handle/10665/85839>
26. Barquero M; Bisbe E; Basora C; Colomina MJ y Jericó C. Protocolo para la optimización preoperatoria de la hemoglobina en la cirugía programada. MAPBM Patient Blood Management Protocolos
27. Rasmussen S, Haastrup PF, Balasubramaniam K, Elnegaard S, Christensen R dePont, Storsveen MM, et al. Predictive values of colorectal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. Br J Cancer. marzo de 2019;120(6):595-600.
28. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract. mayo de 2011;61(586):e231-43.
29. Aquina CT, Blumberg N, Becerra AZ, Boscoe FP, Schymura MJ, Noyes K, et al. Association Among Blood Transfusion, Sepsis, and Decreased Long-term Survival After Colon Cancer Resection. Ann Surg. agosto de 2017;266(2):311-7.
30. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. Am J Med. abril de 2004;116(7):58-69.
31. Kwon HY, Kim BR, Kim YW. Association of Preoperative Anemia and Perioperative Allogenic Red Blood Cell Transfusion with Oncologic Outcomes in Patients with Nonmetastatic Colorectal Cancer. Curr Oncol. 1 de junio de 2019;26(3):357-66.
32. Lazarowski AJ, Vitale AA, Auzmendi JA, Pomilio AB. Hierro: desde la homeostasis a la muerte por ferroptosis Acta Bioquím Clín Latinoam 2022; 56 (4): 491-513

33. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014 Feb;19(2):164–74.
34. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, van Barneveld T, Terink R, Dors N, Brons PP, Knoers NV, Swinkels DW. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood*. 2014 Jun 19;123(25):3873-86. doi: 10.1182/blood-2014-01-548776. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24665134.
35. Perel C, Bevacqua RJ (2016). Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia cardíaca*, 11(2), 78-97.
36. Muñoz Gómez M, Campos Garríguez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología* 2005; 25 (1): 9-19. *Nefrología* 2005; 25 (1): 9-19.
37. Wessling-Resnick M. Iron transport. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 129-52.
38. Forrellat Barrios Mariela. Regulación del metabolismo del hierro: dos sistemas, un mismo objetivo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2016 Mar; 32(1): 4-14.
39. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 627-62.
40. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:1-8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.1.
41. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011;434:365–81.

42. Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1), 24-38. Ganz, T. (2013). Systemic iron homeostasis. *Physiological Reviews*, 93(4), 1721-1741.

43. Anderson, G. J., & Frazer, D. M. (2017). Current understanding of iron homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(suppl_6), 1559S-1566S.

44. Camaschella, C. (2019). Iron deficiency. *Blood*, 133(1), 30-39.

45. García Erce JA et al. "Patient Blood Management" en la Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal. *Cir Esp*. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.02.001>

46. García Erce JA et al. Déficit de hierro y anemia perioperatoria en manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso. Editorial: Ambos Marketing Services. Barcelona, febrero 2018. ISBN:978-84-945945-6-4

47. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra041809>.

48. Stabler SP, Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60

49. Muñoz M, García-Erce J, Remacha Á. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21177268/>

50. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3934467/>.

51. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567147/>.

52. Muñoz M, Villar I, García-Erce J. An update on iron physiology [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754509/>.

53. Koch M, Antolovic D, Reissfelder C, Rahbari N, Holoch J, Michalski I et al. Leucocyte-depleted blood transfusion is an independent predictor of surgical morbidity in patients undergoing elective colon cancer surgery-a single-center analysis of 531 patients [Internet]. 2011 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21153884/>.

54. Mortensen F, Jensen L, Sørensen H, Pedersen L. Cause-specific mortality associated with leukoreduced, buffy coat-depleted, or no blood transfusion after elective surgery for colorectal cancer: a posttrial 15-year follow-up study [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2010.02825.x>

55. Theusinger O, Madjdpour C, Spahn D. Resuscitation and transfusion management in trauma patients: emerging concepts [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914428/>

56. Serrano-Trenas J, Font Ugalde P, Muñoz Cabello L, Castro Chofles L, Serrano Lázaro P, Carpintero Benítez P. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: a single-center randomized controlled trial [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630042/>.

57. Hwan Kim Y, Hoon Chung H, Kang S, Cheol Kim S, Tae Kim Y. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with

menorrhagia: a phase IV, open-label, prospective, randomized study [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332985/>

58. Killip S, Bennet JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007;75:671-8.

59. Selvan Gurusamy K, Nagendran M, Broadhurst J, Anker S, Richards T. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25550190/>.

60. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. Am J Med. abril de 2004;116(7):58-69.

61. McSorley ST, Tham A, Dolan RD, Steele CW, Ramsingh J, Roxburgh C, et al. Perioperative systematic inflammatory response and poorer outcomes following surgery for colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2020;27:833-43, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-019-07984-7>. PMID: 31664621; PMCID: PMC7000540

62. Pang YQ, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2019; 17:7, <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-018-1551-y>.

63. Abad-Motos A, Ripollés-Melchor J, Jericó C, Bisbe E, Basora M, Colomina MJ, et al., POWER2 Study Investigators Group. Identification of the haemoglobin level associated with a lower risk of complications after total hip and knee arthroplasty. Acta Anaesthesiol Scand. 2023;67:629-39, <http://dx.doi.org/10.1111/aas.14217>

64. Patient Blood Management Guidelines: module 2 – perioperative. Canberra: National Blood Authority; 2012 (<https://www.blood.gov.au/module-2-perioperative-patient-blood-management-guidelines>, accessed 04 February 2025).

65. Kietaiabl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40:226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803.

66. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, the European Association of Cardiothoracic Surgery et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018. 32: 88–120. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.026.

67. Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD et al. STS/SCA/AmSECT/SABM update to the clinical practice guidelines on patient blood management. *Ann Thorac Surg.* 2021;112:981–1004. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.033.

68. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43:3826–24. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.

69. Shander A, Corwin HL, Meier J, Auerbach M, Bisbe E, Blitz J et al. Recommendations from the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg.* 2023;277:581–90. doi: 10.1097/SLA.0000000000005721.

70. The 2007 national blood collection and utilization survey report. Washington (DC): The United States Department of Health and Human Services;

2007.(<https://www.hhs.gov/oidp/topics/blood-tissue-safety/surveys/national-blood-collection-and-utilization-survey/index.html>, accessed 04 February 2025).

71. Guideline for the management of anaemia in the perioperative pathway. London: Centre for Perioperative Care (CPOC); 2022 (<https://cpoc.org.uk/guidelines-resources-guidelines/anaemia-perioperative-pathway>, accessed 04 February 2025).

72. Hands K, Daru J, Evans C, Kotze A, Lewis C, Narayan S et al. Identification and management of preoperative anaemia in adults: A British Society for Haematology Guideline update. *Br J Haematol*. 2024;205:88–89. doi: 10.1111/ bjh.19440.

73. Moral V, Abad Motos A, Jericó C, Antelo Caamaño ML, Ripollés Melchor J, Bisbe Vives E et al. Management of peri-surgical anemia in elective surgery. Conclusions and recommendations according to Delphi-UCLA methodology. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2024;71:454–65. doi: 10.1016/j.redare.2024.04.015.

74. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R, Aldecoa C, Abad-Motos A, Logroño-Egea M, et al. Association between use of enhanced recovery after surgery protocol and postoperative complications in colorectal surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) study. *JAMA Surg*. 2019;154:725.

75. Ripollés-Melchor J, Abad-Motos A, Cecconi M, Pearse R, Jaber S, Slim K, Francis N, Spinelli A, Joris J, Ioannidis O, Zarzava E, Şentürk NM, Koopman S, Goettel N, Stundner O, Vymazal T, Kocián P, El-Hussuna A, Pędziwiatr M, Gudaityte J, Latkauskas T, Santos MD, Machado H, Zahorec R, Cvetković A, Miric M, Georgiou M, Díez-Remesal Y, Jammer I, Mena GE, Zorrilla-Vaca A, Marino MV, Suárez-de-la-Rica A, García-Erce JA, Logroño-Ejea M, Ferrando-Ortolá C, De-Fuenmayor-Valera ML, Ugarte-Sierra B, de Andrés-Ibañez J, Abad-

Gurumeta A, Pellino G, Gómez-Ríos MA, Poggioli G, Menzo-Wolthuis A, Castellano-Paulis B, Galán-Menéndez P, Aldecoa C, Ramírez-Rodríguez JM; EuroPOWER Study Investigators Group; Spanish Perioperative Audit and Research Network (RedGERM-SPARN); Francophone Group for Enhanced Recovery After Surgery (GRACE). Association between use of enhanced recovery after surgery protocols and postoperative complications in colorectal surgery in Europe: The EuroPOWER international observational study. *J Clin Anesth.* 2022 Sep;80:110752. doi: 10.1016/j.jclinane.2022.110752. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35405517.

76. Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CHC, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005;24:466-477. Kehlet H, Wilmore D. Fast-track surgery. *Br J Surg.* 2005;92:3-4.

77. Kehlet H, Wilmore D. Multimodal strategies to improve surgical outcomes. *Am J Surg.* 2002;183:630-641.

78. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Preoperative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia.* 2017;72:826---34.8.

79. Shander A, Hardy JF, Ozawa S, Farmer SL, Hofmann A, Frank SM, Kor DJ, Faraoni D, Freedman J; Collaborators. A Global Definition of Patient Blood Management. *Anesth Analg.* 2022 Sep 1;135(3):476-488. doi: 10.1213/ANE.0000000000005873. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35147598.

80. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, Fergusson DA, Gombotz H, Habler O, Monk TG, Ozier Y, Slappendel R, Szpalski M. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth*. 2011 Jan;106(1):13-22. doi: 10.1093/bja/aeq361. PMID: 21148637; PMCID: PMC3000629.

81. Hardy PY, Degesve M, Joris J, Coimbra C, Decker E, Hans G. Impact of Preoperative Anemia on Outcomes of Enhanced Recovery Program After Colorectal Surgery: A Monocentric Retrospective Study. *World J Surg*. 2021 Aug;45(8):2326-2336. doi: 10.1007/s00268-021-06161-w. Epub 2021 May 17. PMID: 34002269.

82. Ripollés-Melchor J, Abad-Motos A, Fuenmayor-Valera ML, Ruiz-Escobar A, Abad-Gurumeta A, Paseiro-Crespo G, Fernández-Valdés-Bango P, León-Bretscher A, Soto-García P, Jericó-Alba C, García-Erce JA. Postoperative anaemia is associated with poor long term postoperative outcomes after elective colorectal oncologic surgery within an enhanced recovery after surgery pathway. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2025 Feb 18:501724. doi: 10.1016/j.redare.2025.501724. Epub ahead of print. PMID: 39978593.

83. Mörner ME, Edgren G, Martling A, Gunnarsson U, Egenvall M. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer-a Swedish cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Feb;32(2):223-232. doi: 10.1007/s00384-016-2678-3. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27770250; PMCID: PMC5285411.

84. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, Macciò A. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted

Mechanism-Based Approach. *Front Physiol.* 2018 Sep 20;9:1294. doi: 10.3389/fphys.2018.01294. PMID: 30294279; PMCID: PMC6159745.

85. Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, Park HC, Bonjer HJ, Jeekel J, Zwaginga JJ, Schipperus M. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017 Mar;26(1):96-104. doi: 10.1016/j.suronc.2017.01.005. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28317592.

86. Deng Y, Weng M, Zhang J. Preoperative anemia and long-term survival in patients undergoing colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2023 Apr 4;21(1):122. doi: 10.1186/s12957-023-03005-w. PMID: 37013545; PMCID: PMC10071685.

87. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, Leva B, Rhodes A, Hoeft A, Walder B, Chew MS, Pearse RM; European Society of Anaesthesiology (ESA) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); European Society of Anaesthesiology; European Society of Intensive Care Medicine. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Feb;32(2):88-105. doi: 10.1097/EJA.000000000000118. PMID: 25058504.

88. Almansa R, Ortega A, Ávila-Alonso A, Heredia-Rodríguez M, Martín S, Benavides D, et al. Quantification of Immune Dysregulation by Next-generation Polymerase Chain Reaction to Improve Sepsis Diagnosis in Surgical Patients. *Ann Surg.* marzo de 2019;269(3):545-53.

89. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large,

multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40:2293–306.

90. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007;47:1468–80.

91. Bruns ERJ, Borstlap WA, van Duijvendijk P, van der Zaag-Loonen HJ, Buskens CJ, van Munster BC, Bemelman WA, Tanis PJ. The Association of Preoperative Anemia and the Postoperative Course and Oncological Outcome in Patients Undergoing Rectal Cancer Surgery: A Multicenter Snapshot Study. *Dis Colon Rectum*. 2019 Jul;62(7):823-831. doi: 10.1097/DCR.0000000000001360. PMID: 31188183.

92. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg*. 2011 Feb;212(2):187-94. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.013. PMID: 21276532.

93. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liumbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus*. 2015;13:370–9.

94. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer*. 2006 Nov 20;95(10):1321-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6603439. Epub 2006 Oct 24. PMID: 17060933; PMCID: PMC2360591.

95. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res*. 2002 Feb;102(2):237-44. doi: 10.1006/jsre.2001.6330. PMID: 11796024.

96. Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, Klintrup K, Karhu T, Mäkelä J, et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep.* 18 de enero de 2018;8(1):1126.

97. Fjørtoft I, Furnes B, Hausken T, Storli KE, Eide GE, Søndena K. Pre-operative anaemia in colon cancer patients became normal after more than a year post-operatively but did not influence oncological outcome in the final analysis. *Scand J Gastroenterol.* junio de 2013;48(6):663-71.

98. Berardi R, Braconi C, Mantello G, Scartozzi M, Del Prete S, Luppi G, et al. Anemia may influence the outcome of patients undergoing neo-adjuvant treatment of rectal cancer. *Ann Oncol.* noviembre de 2006;17(11):1661-4.

99. Khan AA, Klonizakis M, Shabaan A, Glynne-Jones R. Association between pretreatment haemoglobin levels and morphometric characteristics of the tumour, response to neoadjuvant treatment and long-term outcomes in patients with locally advanced rectal cancers. *Colorectal Dis.* octubre de 2013;15(10):1232-7.

100. Van Osdol AD, Borgert AJ, Kallies KJ, Froman JP, Bottner WA, Shapiro SB. Long-term outcomes of an integrated transfusion reduction initiative in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Am J Surg.* 2015;210:990–4.

101. Abbott TEF, Gillies MA. The PREVENNT randomised, double-blind, controlled trial of preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery: an independent discussion. *Br J Anaesth.* 2021 Jan;126(1):157-162. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.053. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33066972.

102. Moon T, Smith A, Pak T, Park BH, Beutler SS, Brown T, Kaye AD, Urman RD. Preoperative anemia treatment with intravenous iron therapy in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review. *Adv Ther.* 2021;38:1447–69].

103. Tamini N, Gianotti L, Darwish S, Petitto S, Bernasconi D, Oldani M, Uggeri F, Braga M, Nespoli L. Do preoperative transfusions impact prognosis in moderate to severe anaemic surgical patients with colon cancer? *Curr Oncol.* 2021;28:4634–44., Kwon YH, Lim HK, Kim MJ, Park JW, Ryoo SB, Jeong SY, Park KJ. Impacts of anemia and transfusion on oncologic outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:1311–20.

104. Kouyoumdjian A, Trepanier M, Al Shehhi R, Cools-Lartigue J, Ferri LE, Lee L, Mueller CL. The effect of preoperative anemia and perioperative transfusion on surgical outcomes after gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Res.* 2021;259:523–31.

105. Gómez-Ramírez S, Jericó C, Muñoz M. Perioperative anemia: Prevalence, consequences and pathophysiology. *Transfus Apher Sci.* 2019 Aug;58(4):369-374. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.011. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31416710.

106. Weng M, Guo M, Li T, Zhou C, Sun C, Yue Y, Liao Q, Cai S, Lu X, Zhou D, Miao C. Anemia tolerance versus blood transfusion on long-term outcomes after colorectal cancer surgery: A retrospective propensity-score-matched analysis. *Front Oncol.* 2022 Aug 15;12:940428. doi: 10.3389/fonc.2022.940428. PMID: 36046042; PMCID: PMC9421070.

107. Warner MA, Hanson AC, Plimier C, Lee C, Liu VX, Richards T, Kor DJ, Roubinian NH. Association between anaemia and hospital readmissions in patients undergoing major surgery

requiring postoperative intensive care. *Anaesthesia*. 2023 Jan;78(1):45-54. doi: 10.1111/anae.15859. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074010; PMCID: PMC9742142.

108. Myles PS, Richards T, Klein A, Wood EM, Wallace S, Shulman MA, Martin C, Bellomo R, Corcoran TB, Peyton PJ, Story DA, Leslie K, Forbes A; RELIEF Trial Investigators. Postoperative anaemia and patient-centred outcomes after major abdominal surgery: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2022 Sep;129(3):346-354. doi: 10.1016/j.bja.2022.06.014. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35843746.

109. Dugan C, MacLean B, Cabolis K, Abeyesiri S, Khong A, Sajic M, Richards T; Women's Health research Collaborative. The misogyny of iron deficiency. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76 Suppl 4:56-62. doi: 10.1111/anae.15432. PMID: 33682094.

110. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging*. 2016 Mar 17;11:319-26. doi: 10.2147/CIA.S90727. PMID: 27051279; PMCID: PMC4803240.

111. Esquinas-Requena JL, García-Nogueras I, Hernández-Zegarra P, Atienzar-Núñez P, Sánchez-Jurado PM, Abizanda P. Anemia y fragilidad en ancianos españoles. Estudio FRADEA [Anemia and frailty in older adults from Spain. The FRADEA Study]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021 May-Jun;56(3):129-135. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2021.01.010. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33771359.

112. Macpherson KJ; POSTVenTT International Collaborative. Postoperative anaemia increases unplanned readmission: an international prospective cohort study of patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Surg*. 2024 Jul 2;111(7):znae158. doi: 10.1093/bjs/znae158. PMID: 39431881; PMCID: PMC11238848.

113. Jericó Alba C, Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, García-Erce JA. Evaluación y tratamiento de la anemia de forma previa a la cirugía: un reto por mejorar. Cir Esp. febrero de 2019;97(2):121-2.

114. Ripollés-Melchor J, Carli F, Coca-Martínez M, Barbero-Mielgo M, Ramírez-Rodríguez JM, García-Erce JA. Committed to be fit. The value of preoperative care in the perioperative medicine era. Minerva Anesthesiol [Internet]. Abril de 2018 [citado 1 de marzo de 2024]; 84(5). Disponible en: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R02Y2018N05A0615>.

115. García Erce JA, Laso Morales MJ. «Patient blood management» en la Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal. Cir Esp. noviembre de 2017;95(9):552-4.

116. Casans Francés R, Ripollés Melchor J, Calvo Vecino JM; Grupo Español de Rehabilitación Multimodal GERM/ERAS-Spain. Is it time to integrate patient blood management in ERAS guidelines? Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015 Feb;62(2):61-3. doi: 10.1016/j.redar.2014.12.005.

117. Abad-Motos A, Ripollés-Melchor J, Jericó C, Basora M, Aldecoa C, Cabellos-Olivares M, et al. Patient Blood Management en artroplastia primaria de cadera y rodilla. Encuesta entre los investigadores del estudio POWER.2. Rev Esp Anesthesiol Reanim. mayo de 2020;67(5):237-44.

13. ANEXO I

Complicación	Definición	Escala de Gravedad
Insuficiencia Renal Aguda	• Leve: elevación de la creatinina sérica 1,5 – 1,9 veces sobre el valor basal en 7 días o $\geq 0,3$ mg/dL ($30 \mu\text{mol/L}$) en 48 h. Diuresis $\leq 0,5$ mL/kg/h en 6 – 12 h. • Moderada: elevación de la creatinina sérica 2,0 – 2,9 veces sobre el valor basal en 7 días. Diuresis de $\leq 0,5$ mL/kg/h durante 12 h. • Grave: elevación de la creatinina sérica 3 veces sobre los valores basales en 7 días o aumento de la creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dL ($\geq 350 \mu\text{moles/L}$) con una elevación aguda de $>0,5$ mg/dL ($>50 \mu\text{moles/L}$) o inicio de Terapia de Sustitución Renal. Diuresis de $\leq 0,3$ mL/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h.	Incluida en la definición.
Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)	Insuficiencia Respiratoria o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran comenzando la primera semana tras la cirugía; y una radiografía de tórax o una tomografía computarizada que demuestre opacidades bilaterales que no se explican completamente por derrames, colapso lobar/pulmonar o nódulos; y la insuficiencia respiratoria no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva (por ej. Ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático si hay un factor riesgo presente.	• Leve: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200 – 300 mmHg con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O. • Moderada: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100 – 200 mmHg con PEEP ≥ 5 cmH₂O. • Grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg con PEEP ≥ 5 cmH₂O.
Neumonía	Radiografía de Tórax con infiltrados nuevos o progresivos y persistentes, o consolidación, o cavitación, y al menos uno de los siguientes: a) Fiebre ($>38^\circ\text{C}$) sin otra causa conocida. b) Leucopenia (<4000 leucocitos/mm³) o leucocitosis (>12000 leucocitos/mm³) c) En adultos >70 años: alteración del estado mental sin ninguna otra causa reconocida y al menos dos de las siguientes: - Nueva aparición de esputo purulento o cambio en sus	• Leve: produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. • Moderada: complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. • Grave: produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y / o la limitación funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.

	características, o aumento de las secreciones respiratorias o aumento de las demandas de succión. - Nueva aparición o empeoramiento de la tos o disnea o taquipnea. - Roncus o sonido respiratorios bronquiales. - Empeoramiento del intercambio de gases (hipoxia, aumento de oxígeno o demanda del ventilador).	
Parada Cardíaca	El cese de la actividad mecánica como lo confirma la ausencia de signos de circulación. Los cambios en el ECG pueden corroborar la parada cardíaca.	Ninguno: Binario (Sí/No)
Arritmia	Evidencia electrocardiográfica (ECG) de alteración del ritmo cardíaco.	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. -Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o la limitación funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Trombosis venosa profunda	Un nuevo coágulo de sangre o trombo dentro del sistema venoso. Se requiere un examen sistemático en los ensayos en los que la trombosis venosa profunda es una medida de resultado importante. Las pruebas diagnósticas apropiadas incluyen ecografía, venografía, tomografía computarizada o resonancia magnética.	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. -Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o la limitación funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Accidente cerebrovascular	Evento cerebral embólico, trombótico o hemorrágico con disfunción motora, sensorial o cognitiva residual persistente (p. ej; hemiplejía, hemiparesia, afasia, déficit sensorial, memoria deteriorada).	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. -Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico.

		-Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o la limitación funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Edema pulmonar	Evidencia de acumulación de líquido en los alveolos debido a una alteración de la función cardíaca.	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Embolismo pulmonar	Un nuevo coágulo de sangre o trombo dentro del sistema arterial pulmonar. Guía: Las pruebas de diagnóstico apropiadas incluyen gammagrafía y la angiografía por tomografía computarizada. La medición del dímero D en plasma no se recomienda como prueba de diagnóstico en las primeras tres semanas posteriores a la cirugía.	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Infección del sitio quirúrgico (superficial)	Infección que involucra solo la incisión quirúrgica superficial que cumple con los siguientes criterios: 1) La infección ocurre dentro los 30 días posteriores a la cirugía 2) Implica solo la piel y los tejidos subcutáneos de la incisión 3) El paciente tiene al menos uno de los siguientes: a. Drenaje purulento de la incisión superficial b. Organismos aislados de un cultivo de líquido o tejido obtenido de manera aséptica de la incisión superficial y al menos uno los siguientes signos o síntomas de	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.

	infección: dolor o sensibilidad, hinchazón localizada, enrojecimiento o calor, incisión superficial abierta deliberadamente por el cirujano y es cultivo positivo o no cultivado. Un cultivo negativo no cumple con este criterio. c. Diagnóstico de una infección incisional en el sitio quirúrgico por un cirujano o un médico de cabecera.	
Infección del sitio quirúrgico (profunda)	Una infección que involucra partes superficiales y profundas de la incisión quirúrgica y cumple con los siguientes criterios: 1) La infección ocurre dentro de los 30 días posteriores a la cirugía sino se deja un implante quirúrgico o un año si el implante está colocado. 2) La infección parece estar relacionada con el procedimiento quirúrgico e involucra los tejidos blandos profundos de la incisión (por ejemplo, las capas fascial y muscular). 3) El paciente tiene al menos uno de los siguientes: a. Drenaje purulento desde la incisión profunda pero no desde el componente de órgano/espacio del sitio quirúrgico. b. El cirujano abre una incisión profunda espontáneamente o es deliberadamente abierta y tiene un cultivo positivo o no se realizaron cultivos mientras el paciente presenta al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) o dolor localizado o sensibilidad. Un	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.

	hallazgo de cultivo negativo no cumple este criterio. c. Se encuentra un absceso u otra evidencia de infección que involucra la incisión profunda en el examen directo durante la cirugía o en el examen histológico o radiológico. d. Diagnóstico de una infección incisional profunda en el sitio quirúrgico por un cirujano o un médico tratante.	
Infección del sitio quirúrgico (órgano/espacio)	Una infección que involucra cualquier parte del cuerpo excluyendo las fascias o las capas musculares y cumple con los siguientes criterios: 1) Infección ocurre dentro de los 30 días posteriores a la cirugía. 2) La infección parece estar relacionada con el procedimiento quirúrgico e involucra cualquier parte del cuerpo excluyendo la incisión en la piel, la fascia o las capas musculares que se abre o manipula durante el procedimiento quirúrgico. 3) El paciente tiene al menos uno de los siguientes criterios: a. Drenaje purulento a través de uno de los drenajes que se coloca en la incisión en el órgano/espacio. b. Organismos aislados de un cultivo de líquido o tejido obtenido asépticamente en el órgano/espacio. c. Un absceso u otra evidencia de infección que involucre al órgano/espacio que se encuentra en el examen directo, durante la	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.

	reoperación o en el examen histopatológico o radiológico. d. Diagnóstico de una infección en el sitio quirúrgico de un órgano/espacio por parte de un cirujano o un médico tratante.	
Bacteriemia	Una infección que no está relacionada con la infección en otro sitio y que cumple con alguno de los siguientes criterios: 1) El paciente tiene un patógeno reconocido cultivado a partir de hemocultivos que no está relacionado con una infección en otro sitio. 2) El paciente tiene al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofríos o hipotensión y al menos uno de los siguientes: a. Contaminante común de la piel cultivado a partir de dos o más hemocultivos extraídos en ocasiones separadas. b. Contaminante común de la piel que se cultiva a partir de al menos un hemocultivo de un paciente con una vía intravascular y un médico comienza la terapia antimicrobiana. c. Prueba de antígeno en sangre positiva.	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Infarto de miocardio	Aumento de los valores de biomarcadores cardíacos plasmáticos (preferiblemente troponina cardíaca) con al menos u valor por encima del límite de referencia superior al percentil 99 y al menos uno de los siguientes criterios: -Síntomas de isquemia -Nuevos o supuestos nuevos cambios de ECG del segmento ST o de onda T o nuevo bloqueo de rama izquierda. -Desarrollo de ondas Q patológicas en ECG.	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte.

	-Evidencia radiológica o ecocardiográfica de nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía del movimiento de la pared regional. -Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o autopsia.	Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Infección del tracto urinario	Una infección asociada con al menos uno de los siguientes signos o síntomas que deben identificarse dentro de un periodo de 24 horas: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), urgencia, frecuencia, disuria, sensibilidad suprapúbica, dolor del ángulo costovertebral o sensibilidad sin causa reconocida y un cultivo de orina positivo de ≥ 105 unidades formadoras de colonias/ml con no más de dos especies de microorganismos.	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Íleo paralítico	No tolerar alimentos sólidos o no defecar durante tres o más días después de la cirugía.	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Delirium	Delirium puede identificarse utilizando la lista de verificación de detección de delirium de cuidados intensivos. Los pacientes son primero evaluados por un nivel alterado de conciencia. Aquellos con una respuesta a la estimulación leve o moderada, una respuesta exagerada a la estimulación o la vigila normal se evalúan completamente. Los pacientes reciben un punto por cada uno de los siguientes criterios: falta de atención, desorientación, alucinaciones, psicosis, agitación o retraso psicomotor, lenguaje o estado de ánimo inapropiado, alteración del ciclo sueño/vigilia o fluctuación de los síntomas.	Integrado en la definición
Dehiscencia de sutura	Fugas de contenido luminal de una conexión quirúrgica entre dos vísceras huecas. El contenido luminal puede	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no

	surgir ya sea a través de la herida o en el sitio de drenaje, o pueden recoger cerca de la anastomosis, causando fiebre, absceso, septicemia, trastorno metabólico y/o insuficiencia de múltiples órganos. La fuga de contenido luminal del sitio de la anastomosis en un área localizada adyacente, detectado por imágenes, en ausencia de síntomas y signos clínicos deberían ser registrados como una fuga subclínica.	requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. -Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
Hemorragia postoperatoria	Pérdida de sangre que se produce dentro de las 72 horas posteriores al final de la cirugía, lo que normalmente resultaría en una transfusión de sangre.	-Leve: Cualquier signo de hemorragia (cualquier sangrado que sea más de lo esperado incluido el sangrado que solo se identificó en un estudio por imágenes), que no cumple con los criterios para el tipo moderado-grave, pero requiere al menos uno de los siguientes puntos: 1) Intervención médica no quirúrgica por parte de un profesional de la salud (los ejemplos incluyen detener el tratamiento antiplaquetario, los medicamentos antitrombóticos, la compresión en el sitio del sangrado, el uso de agentes reversores como vitamina K o protamina). 2) Requiere hospitalización o mayor nivel de atención. 3) Requiere evaluación rápida con pruebas como: Hemograma, análisis de orina, coagulación, endoscopia y tomografía. -Moderada: 1)Sangrado con disminución de la Hb de ≥ 3 a ≤ 5 g.dL⁻¹ (relacionada con el sangrado). 2)Cualquier necesidad de transfusión debido a sangrado evidente. 3) Disminución de la Hb ≥ 5g.dL⁻¹ (relacionada con el sangrado). 4)Sangrado que requiere intervención quirúrgica para su control. 5) Sangrado que requiere el uso de agentes vasoactivos. -Grave: Transfusión de ≥ 5 unidades de glóbulos rojos en un periodo de 48 horas.
Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia gastrointestinal se define como una evidencia clínica o	-Leve: Produce solo un daño temporal y generalmente no

	endoscópica inequívoca de sangre en el tracto gastrointestinal. El sangrado gastrointestinal superior (o hemorragia) es el que se origina proximal al ligamento de Treitz, en la práctica desde el esófago, el estómago y el duodeno. La hemorragia digestiva baja es aquella que se origina en el intestino delgado o colon.	requeriría un tratamiento clínico específico. - Moderada: Complicación más grave pero que no suele causar daño permanente o limitación funcional. Por lo general requiere tratamiento clínico. - Grave: Produce una prolongación significativa de la estancia hospitalaria y/o limitación de la funcional permanente o la muerte. Casi siempre requiere tratamiento clínico.
--	--	---

