



Universitat Autònoma de Barcelona

**Ferroterapia endovenosa en la optimización de la hemoglobina
en el postoperatorio de cirugía neoplásica colorrectal: Influencia de las pautas posológicas
en la tolerabilidad, el cumplimiento terapéutico y la efectividad de tratamiento**

María Jesús Laso Morales

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Tesis Doctoral



**Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia**

**Ferroterapia endovenosa en la optimización de la hemoglobina
en el postoperatorio de cirugía neoplásica colorrectal:
Influencia de las pautas posológicas en la tolerabilidad, el
cumplimiento terapéutico y la efectividad de tratamiento**

Autora

María Jesús Laso Morales

Directoras

Dra Caridad Pontes García

Dra Roser Vives Vilagut

Año 2019

Tesis Doctoral



**Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia**

**Ferroterapia endovenosa en la optimización de la hemoglobina
en el postoperatorio de cirugía neoplásica colorrectal:
influencia de las pautas posológicas en la tolerabilidad, el
cumplimiento terapéutico y la efectividad del tratamiento**

Autora

María Jesús Laso Morales

Directoras

Dra Caridad Pontes García

Dra Roser Vives Vilagut

Año 2019

Tesis Doctoral



**Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia**

**Ferroterapia endovenosa en la optimización de la hemoglobina
en el postoperatorio de cirugía neoplásica colorrectal:
influencia de las pautas posológicas en la tolerabilidad, el
cumplimiento terapéutico y la efectividad del tratamiento**

Memoria presentada para optar al título de Doctora en Farmacología
por la Universitat Autònoma de Barcelona

Dra Caridad Pontes García
Directora de tesis

Dra Roser Vives Vilagut
Directora de tesis

Dr Ignasi Gich
Tutor de tesis

María Jesús Laso Morales
Doctoranda

Año 2019

*Mi tesis doctoral va dedicada a los pacientes,
la razón de mi pasión por la medicina.*

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral es fruto del entusiasmo y la ilusión por ser buen médico, hacer un buen ejercicio de la medicina y no abandonar nunca la gran responsabilidad con la que me comprometí hace 28 años: anteponer siempre en mi trabajo el bien para los pacientes.

Pero todo ello no lo consigue uno solo:

sin la participación de cada uno de los colaboradores del estudio, que tan amablemente asumieron de forma desinteresada la larga y dura tarea de la recogida de datos y que tanto valoraré siempre, Marc Fradera, Dra. Laura Mora, Dra Anna Pallisera, Dra Sheila Serra, Dra Inma Roig, Dr Fernando Martínez, Dr Federico Carol, Dra Novella Caló, Dra Andrea Vallejo, Dra Ana Valle, Dra Marta Barquero, Dr Alberto Izquierdo y las enfermeras Flori Fernández y Mireia Planas; sin la incondicional paciencia y comprensión de mi familia, con tantísimas horas robadas de nuestra vida; sin el constante e inestimable soporte emocional de mis grandes compañeras y amigas, Elena y Yolanda; sin todo ello, no hubiera tenido ni fuerza ni valor para llevarlo a cabo. Mi eterno agradecimiento a todos ellos.

Una mención especial a los dos pilares que sustentan esta tesis doctoral, las Dras Caridad Pontes y Roser Vives, quienes han sido capaces de transmitirme la seriedad, rigurosidad y experticia necesarias para la práctica de la investigación. Han hecho un trabajo inconmesurable.

Expreso mi gratitud a la Dra Carmen Díaz, quien me inició en esta línea de investigación con afán y tenacidad.

Y, mi más profundo agradecimiento a mis maestros: la Dra Elvira Bisbe, experta y referente de alto nivel con quien tengo la fortuna de mantenerme en constante aprendizaje; el Dr José-Antonio García-Erce, tan cercano a pesar de la distancia, por sus brillantes y constructivas aportaciones desde el conocimiento más profundo sobre mi línea de investigación; y el Dr Manuel Muñoz, quien, con enorme generosidad, me ha hecho partícipe de la dura y ardua tarea de la publicación científica.

1 RESUMEN

1.1 Resumen

La anemia postoperatoria tras cirugía de cáncer colorrectal aumenta la morbi-mortalidad. Las transfusiones de sangre tienen numerosos inconvenientes y efectos adversos. Las guías clínicas recomiendan la suplementación con hierro intravenoso (IV) antes y/o después de la intervención para reducir las necesidades transfusionales, aunque no existe evidencia robusta al respecto.

En el momento de plantear este proyecto, existían dos opciones farmacológicas de hierro IV en nuestro centro: hierro sacarosa para administración de dosis repetidas cada 48 horas, y hierro carboximaltosa que permite administrar dosis únicas elevadas y es más cara. La priorización por motivos de sostenibilidad del hierro sacarosa coincidió con la implementación de un programa “Fast-track” de alta postquirúrgica precoz en cirugía colorrectal. La preocupación por una posible infradosificación en los pacientes con alta precoz que impidiese recibir la totalidad de la dosis fraccionada, y sus potenciales consecuencias, motivaron la revisión de las evidencias disponibles. Al constatar la ausencia de datos comparativos entre ambas pautas de hierro IV se consideró necesaria una comparación directa.

La ausencia de datos previos aconsejó aproximar el proyecto en dos fases, una retrospectiva para describir la práctica habitual y poder diseñar adecuadamente la comparación prospectiva, y un ensayo clínico controlado comparativo.

El estudio observacional incluyó 159 pacientes intervenidos en el año 2013. Tras la cirugía por cáncer colorrectal, un 87% de los pacientes tenían anemia, y solo un 34% de los pacientes que tenían indicación de hierro IV lo recibieron, con dosis medias de 467 mg. A los 30 días de la cirugía la prevalencia de anemia fue del 49,7%.

A continuación se realizó un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, abierto, que comparó la pauta de administración fraccionada de 200 mg/48 h de hierro sacarosa hasta cubrir déficit de hierro seguida de prescripción de hierro oral al alta, con la pauta de dosis única de 1 g de hierro carboximaltosa, para comprobar si la segunda se asociaba a mejorías en la concentración de hemoglobina de 0,75 g/dL o superiores al cabo de 30 días de la cirugía respecto de la primera.

Se cribaron 373 pacientes de los cuales 101 se incluyeron en el ensayo entre septiembre de 2015 y mayo de 2018. La pauta de hierro sacarosa no se completó en el 90% de los pacientes, con dosis totales medias administradas de 556 mg vs 995 mg en el grupo carboximaltosa. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el cambio de hemoglobina entre los días 1 y 30 postquirúrgicos, con mejorías en ambos grupos en torno a 2,5 g/dL. Tampoco se observaron diferencias en diversas variables secundarias de eficacia. No se pudo rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias.

No hubo efectos adversos atribuibles al hierro IV, ni diferencias en la calidad de vida, aunque esta valoración se realizó con numerosas limitaciones. No se observaron diferencias en el número de transfusiones, la duración de la estancia hospitalaria ni en los reingresos hospitalarios. Sin embargo, los pacientes tratados con hierro sacarosa presentaron una tasa de infecciones mayor que los tratados con hierro carboximaltosa, aunque este resultado se obtuvo en el contexto de múltiples comparaciones no ajustadas

por multiplicidad de análisis. Aparentemente, el efecto de la optimización preoperatoria en pacientes con déficit de hierro, previa a la cirugía, podría ser de mayor importancia que la dosis de hierro administrada a pacientes anémicos en el postoperatorio inmediato.

En resumen, hemos establecido que, tanto una pauta fraccionada como una pauta de administración única de hierro IV son efectivas en el tratamiento de la anemia postoperatoria en cirugía por cáncer colorrectal. En conjunto, los resultados observados podrían cuestionar algunos aspectos clave de la ferroterapia perioperatoria.

1.2 Resum

L'anèmia postoperatòria després de cirurgia de càncer colorectal augmenta la morbi-mortalitat. Les transfusions de sang tenen nombrosos inconvenients i efectes adversos. Les guies clíniques recomanen la suplementació amb ferro intravenós (IV) abans i/o després de la intervenció per a reduir les necessitats transfusionals, encara que no existeix evidència robusta sobre aquest tema.

En el moment de plantejar aquest projecte, existien dues opcions farmacològiques de ferro IV en el nostre centre: ferro sacarosa per a administració de dosis repetides cada 48 hores, i ferro carboximaltosa que permet administrar dosis úniques elevades i és més cara. La prioritització per motius de sostenibilitat del ferro sacarosa va coincidir amb la implementació d'un programa "Fast-track" d'alta postquirúrgica precoç en cirurgia colorectal. La preocupació per una possible infradosificació en els pacients amb alta precoç que impedis rebre la totalitat de la dosi fraccionada, i les seves potencials conseqüències, van motivar la revisió de les evidències disponibles. En constatar l'absència de dades comparatives entre les dues pautes de ferro IV es va considerar necessaria una comparació directa.

L'absència de dades prèvies va aconsellar aproximar el projecte en dues fases, una retrospectiva per a descriure la pràctica habitual i poder dissenyar adequadament la comparació prospectiva, i un assaig clínic controlat comparatiu.

L'estudi observacional va incloure 159 pacients intervinguts l'any 2013. Després de la cirurgia per càncer colorectal un 87% dels pacients tenien anèmia, i només un 34% dels

pacients que tenien indicació de ferro IV el van rebre, amb dosis mitjanes de 467 mg. Als 30 dies de la cirurgia la prevalença d'anèmia va ser del 49,7%.

A continuació es va realitzar un assaig clínic aleatoritzat, de grups paral·lels, obert, que va comparar la pauta d'administració fraccionada de 200 mg/48 h de ferro sacarosa fins a cobrir dèficit de ferro seguida de prescripció de ferro oral a l'alta, amb la pauta de dosi única d'1 g de ferro carboximaltosa, per a comprovar si la segona s'associava a millores en la concentració d'hemoglobina de 0,75 g/dl o superiors al cap de 30 dies de la cirurgia respecte de la primera.

Es van cribar 373 pacients dels quals 101 es van incloure en l'assaig entre setembre de 2015 i maig de 2018. La pauta de ferro sacarosa no es va completar en el 90% dels pacients, amb dosis totals mitjanes administrades de 556 mg vs 995 mg en el grup carboximaltosa. Els resultats no van mostrar diferències significatives en el canvi d'hemoglobina entre dies 1 i 30 postquirúrgics, amb millores en tots dos grups entorn de 2,5 g/dl. Tampoc es van observar diferències en diverses variables secundàries d'eficàcia. No es va poder rebutjar la hipòtesi nul·la d'absència de diferències.

No es van veure efectes adversos atribuïbles al ferro IV, ni diferències en la qualitat de vida, encara que aquesta valoració es va realitzar amb nombroses limitacions. No es van observar diferències en el nombre de transfusions, la durada de l'estada hospitalària ni en els reingressos hospitalaris. No obstant això, els pacients tractats amb ferro sacarosa van presentar una taxa d'infeccions major que els tractats amb ferro carboximaltosa, encara que en el context de múltiples comparacions no ajustades per multiplicitat d'anàlisi. Aparentment, l'efecte de l'optimització preoperatòria en pacients amb dèficit de ferro,

previa a la cirurgia, podria ser de major importància que la dosi de ferro administrada a pacients anèmics en el postoperatori immediat.

En resum, hem establert que tant una pauta fraccionada com una pauta d'administració única de ferro intravenós són efectives en el tractament de l'anèmia postoperatoria en cirurgia per càncer colorectal. En conjunt, els resultats observats podrien qüestionar alguns aspectes clau de la ferroterapia perioperatoria.

1.3 Summary

Postoperative anemia after colorectal cancer surgery increases morbidity and mortality. Blood transfusions have numerous disadvantages and adverse effects. Clinical guidelines recommend intravenous iron supplementation before and / or after the intervention to reduce transfusion requirements, although there is no robust evidence in this regard.

At the time of setting this project, two pharmacological options of IV iron were available in our hospital: iron sucrose for administration of repeated doses every 48 hours, and iron carboxymaltose that allows to administer high single doses and is more expensive. Iron sucrose was prioritized for sustainability reasons at the same time that a "Fast-track" program of early post-surgical discharge in colorectal surgery was implemented. The concern about possible underdosing in patients for whom early discharge prevented receiving the full fractioned dose, and its potential consequences, motivated the review of the available evidence. Because of the lack of comparative data between both iron IV options, a direct comparison was deemed necessary.

The absence of previous data recommended to approach the project in two steps: a retrospective study to describe the usual practice and to support the design of the prospective comparison, and a comparative controlled clinical trial.

The observational study included 159 patients who underwent surgery in 2013. After surgery for colorectal cancer, 87% of the patients had anemia, and only 34% of the patients who had an IV iron indication received it, with a mean dose of 467 mg. At 30 days after surgery, the prevalence of anemia was 49.7%.

Then, a randomized open-label, parallel-group clinical trial compared two treatments: a fractioned dosing with 200 mg / 48 h of iron sucrose up to cover iron deficiency, and followed by oral iron prescription at patient discharge, and a single iron carboxymaltose dose of 1g, to test whether the single dose improved hemoglobin concentration by 0.75 g / dL or more at 30 days after surgery, as compared to the fractioned dosing.

We screened 373 patients of which 101 were included in the trial between September 2015 and May 2018. The iron sucrose regimen was incomplete in 90% of patients, with mean total doses administered of 556 mg vs 995 mg in the group carboxymaltose. The results showed no significant differences in the change of hemoglobin between days 1 and 30 postsurgical, with improvements in both groups about 2.5 g / dL. No differences were observed in a number of secondary efficacy variables. The null hypothesis of absence of differences could not be rejected.

There were no adverse effects attributable to iron IV, nor differences in quality of life, although this assessment was made with numerous limitations. There were no differences in the number of transfusions, length of hospital stay or hospital readmissions. However, patients treated with iron sucrose had a higher infection rate than those treated with iron carboxymaltose, although in the context of multiple comparisons not adjusted for multiplicity of analyses. Apparently, the effect of preoperative optimization in patients with iron deficiency, prior to surgery, could be of greater importance than the dose of iron administered to anemic patients in the immediate postoperative period.

In summary, we have established that both a fractioned regimen and a single intravenous iron administration regimen are effective in the treatment of postoperative anemia in

colorectal cancer surgery. The observed results may question some key aspects of perioperative ferrotherapy.

2 INDICE

2.1 Tabla de contenido

1	RESUMEN.....	11
1.1	Resumen	11
1.2	Resum	14
1.3	Summary.....	17
2	INDICE.....	20
2.1	Tabla de contenido	20
2.2	Indice de tablas y figuras.....	23
2.3	Abreviaturas.....	25
3	INTRODUCCION.....	27
3.1	El cáncer colorrectal	27
3.1.1	Epidemiología del cáncer colorrectal.....	27
3.1.2	Clínica, diagnóstico y estadiaje del cáncer colorrectal.....	30
3.1.3	Tratamiento del cáncer colorrectal.....	39
3.1.4	Tratamiento de la enfermedad metastásica.	41
3.1.5	Pronóstico.....	43
3.2	Anemia en el cáncer colorrectal.....	45
3.2.1	Metabolismo del hierro.....	45
3.2.2	Anemia en el cáncer colorrectal	48
3.2.3	Tratamiento de la anemia perioperatoria en el cáncer colorrectal.....	54
3.2.4	Ferroterapia.....	63
3.2.5	Protocolo de ferroteapia perioperatoria en nuestro centro	68
3.3	Justificación del proyecto.....	71
4	HIPOTESIS Y OBJETIVOS	75
4.1	Hipótesis	75
4.1.1	Estudio observacional	75
4.1.2	Ensayo clínico	75
4.2	Objetivos.....	75
4.2.1	Estudio observacional	75
4.2.2	Ensayo clínico	76
5	METODOLOGIA.....	78

5.1	Estudio observacional.....	78
5.1.1	Diseño	78
5.1.2	Pacientes	78
5.1.3	Obtención de los datos	79
5.1.4	Variables.....	79
5.1.5	Aspectos éticos	81
5.1.6	Análisis estadístico.....	81
5.2	Ensayo clínico	82
5.2.1	Diseño del estudio e intervenciones.....	82
5.2.2	Población de estudio.....	83
5.2.3	Aleatorización.....	85
5.2.4	Procedimientos del estudio.....	86
5.2.5	Variables del estudio.....	88
5.2.6	Recogida y gestión de datos.....	90
5.2.7	Método estadístico	91
6	RESULTADOS	94
6.1	Estudio observacional.....	94
6.1.1	Población estudiada.....	94
6.1.2	Prevalencia de anemia postoperatoria	94
6.1.3	Ferrotterapia.....	95
6.1.4	Cambios en la Hb desde el diagnóstico hasta el POP30.....	97
6.1.5	Transfusiones.....	99
6.1.6	Complicaciones.....	99
6.2	Ensayo clínico	99
6.2.1	Disposición de pacientes.....	99
6.2.2	Características basales de los pacientes	101
6.2.3	Tratamiento del estudio.....	106
6.2.4	Variable principal	107
6.2.5	Variable secundaria clave.....	108
6.2.6	Otras variables secundarias.....	109
6.2.7	Análisis exploratorios.....	118
6.2.8	Análisis de interacciones.....	133
7	DISCUSIÓN	135
7.1	Estudio observacional.....	136

7.1.1	Discusión de los resultados principales.....	136
7.1.2	Coherencia con otros estudios	138
7.2	Ensayo clínico	142
7.2.1	Discusión de los resultados principales.....	143
7.2.2	Discusión de otras variables de eficacia.....	146
7.2.3	Discusión de variables de seguridad	161
7.3	Interpretación de los resultados en contexto	173
7.3.1	Validez del estudio.....	173
7.3.2	Limitaciones del trabajo	174
7.4	Resumen final y consideraciones futuras	178
8	CONCLUSIONES	181
8.1	Estudio observacional.....	181
8.2	Ensayo clínico	181
9	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	184
10	ANEXOS.....	200
10.1	Anexo 1	200
10.1.1	Cuestionario de calidad de vida.....	200
10.1.2	Clasificación de complicaciones postoperatorias de Clavien	201
10.1.3	Clasificación ASA. Sistema de clasificación del estado físico.....	202
10.2	Anexo 2. Resultados del ensayo clínico por estratos.....	203
10.2.1	Características basales de los pacientes por grupos de tratamiento y estrato	203
10.2.2	Optimización preoperatoria con hierro IV por grupo de tratamiento y estrato ...	204
10.2.3	Dosis de los tratamientos administrados por grupo de tratamiento y estrato	204
10.2.4	Resultados principales por grupo de tratamiento y estrato	205
10.3	Anexo 3. Publicación estudio observacional.....	206
10.4	Anexo 4. Publicación del protocolo del ensayo clínico.....	207

2.2 Índice de tablas y figuras

Figura 1. Incidencia de cáncer (excepto melanoma) en España, periodo 1993-2010. 28

Figura 2. Imágenes colonoscópicas de adenocarcinomas colorrectales 33

Tabla 3. Clasificación TNM (American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer) 37

Tabla 4. Clasificación TNM. Agrupación por estadios..... 38

Tabla 5. Supervivencia según el estadio AJCC y edad en el momento del diagnóstico 44

Figura 6. Principales mecanismos que contribuyen a la anemia en pacientes con cáncer 49

Tabla 7. Características analíticas de los tipos de anemia 51

Tabla 8. Resumen de las evidencias disponibles sobre la eficacia de la optimización preoperatoria con hierro en CCR 57

Tabla 9. Recomendaciones del *International Consensus Statement on the management of postoperative anaemia (Muñoz M. 2018 (a))* 61

Tabla 10. Características y posología de los distintos preparados de hierro IV disponibles en España .. 67

Figura 11. Guía para el manejo de la anemia perioperatoria tras cirugía de CCR, Hospital de Sabadell (2012) 70

Tabla 12. Estudio observacional: datos obtenidos de las historias clínicas..... 80

Figura 13. Diseño del estudio..... 83

Tabla 14. Criterios de inclusión y exclusión 84

Tabla 15. Criterios de retirada del estudio..... 85

Tabla 16. Evaluaciones y desarrollo del estudio 88

Figura 17. Prevalencia de anemia postoperatoria – estudio observacional..... 95

Figura 18. Tratamientos con hierro perioperatorios – estudio observacional 96

Tabla 19. Cambios en los niveles de Hb entre el diagnóstico y el día de la cirugía en función de la optimización preoperatoria con hierro IV 97

Tabla 20. Cambios en los niveles de Hb entre el POP1 y el POP30 en función del tratamiento postoperatorio con hierro IV 98

Figura 21. Anemia al diagnóstico, precirugía y POP 1 y 30..... 98

Figura 22. Disposición de pacientes..... 100

Tabla 23. Pérdidas hemáticas estimadas durante la cirugía 103

Tabla 24. Optimización preoperatoria con hierro IV por grupo de tratamiento 104

Tabla 25. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio por grupo de tratamiento . 105

Tabla 26. Dosis total de hierro IV administrada en el postoperatorio por grupo de tratamiento..... 107

Tabla 27. Cambios en los niveles de Hb desde POP1 y POP4 al POP30 por grupo de tratamiento (objetivo primario)	108
Tabla 28. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 13 g/dL el día POP30 por grupo de tratamiento	109
Tabla 29. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11 y 12 g/dL el día POP30 por grupo de tratamiento.....	109
Figura 30. Hb y metabolismo del hierro en los diferentes tiempos a lo largo del estudio por grupo de tratamiento.....	111
Tabla 31. Transfusiones postquirúrgicas por grupo de tratamiento	112
Tabla 32. Días de estancia hospitalaria por grupo de tratamiento.....	113
Tabla 33. Acontecimientos adversos clasificados según Clavien* y reingresos por grupo de tratamiento	116
Tabla 34. Resultados de la valoración de la calidad de vida (QLQ-C30 v.3).....	118
Tabla 35. Cambio en el grado de anemia durante el periodo postoperatorio	119
Tabla 36. Cambio en el % de saturación de transferrina durante el periodo postoperatorio.....	121
Tabla 37. Cambio en la concentración de ferritina durante el periodo postoperatorio.....	122
Tabla 38. Evolución de los valores hematológicos según sexo.....	123
Tabla 39. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 por sexo	124
Tabla 40. Evolución de los valores hematológicos según tratamiento neoadyuvante.....	125
Tabla 41. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según tratamiento neoadyuvante	125
Tabla 42. Evolución de los valores hematológicos según optimización preoperatoria.....	127
Tabla 43. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según optimización preoperatoria.....	127
Tabla 44. Evolución de los valores hematológicos según el estrato.....	129
Tabla 45. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según estrato.....	129
Tabla 46. Evolución de los valores hematológicos según el tipo de resección quirúrgica.....	131
Tabla 47. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según tipo de resección...	131
Tabla 48. Evolución de los valores hematológicos según estadiaje tumoral.....	132
Tabla 49. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según estadiaje tumoral ..	133
Tabla 50. Cambios en los valores de Hb desde el POP1 al POP30 por grupos de tratamiento según diferentes variables.....	134

2.3 Abreviaturas

AECC	Asociación Española Contra el Cáncer
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANCOVA	análisis de covarianza
ANOVA	analysis of variance
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CA 19-9	antígeno carbohidrato 19-9
CCR	cáncer colorrectal
CEA	antígeno carcinoembrionario
CEIC	Comité de Ética de Investigación Clínica
CCHH	concentrados de hematíes
CRD	cuaderno de recogida de datos
CXM	carboximaltosa
DNA	ácido desoxirribonucleico
dL	decilitro
DPD	dihidropirimidina deshidrogenasa
DE	desviación estándar
EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico
Fe	hierro
Ft	ferritina
g	gramo
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hb	hemoglobina
HCIS	Historia Clínica Informatizada
HDD	hospital de día
IC	intervalo de confianza
ICO	Institut Català d' Oncologia
INE	Instituto Nacional de Estadística
RCT	Randomized Controlled Trial

RMN	resonancia magnética nuclear
SAC	sacarosa
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
Sat Transferrina	saturación transferrina
TAC	tomografía axial computerizada
TRIM	transfusion-related immune modulation
TNM	Tumor, nódulos, metástasis
UE	Unión Europea
WHO	World Health Organization
ITT	intención de tratar
ITTm	intención de tratar modificada
IV	intravenoso
Kg	kilos
NCCN	National Comprehensive Cancer Neetwork
mg	miligramos
mL	mililitros
ng	nanogramos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	odds ratio
PBM	patient blood management
PET	tomografía por emisión de positrones
POP 1, 4 y 30	día 1, 4 y 30 de postoperatorio
Postop	postoperatorio
PP	por protocolo
Preop	preoperatorio
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire
QTP	quimioterapia

3 INTRODUCCION

3.1 El cáncer colorrectal

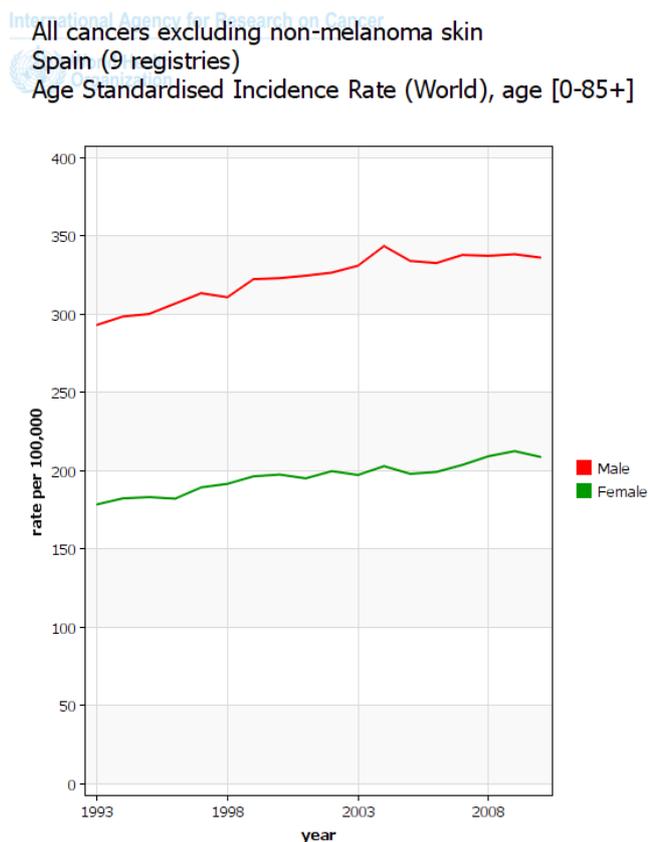
3.1.1 *Epidemiología del cáncer colorrectal*

El cáncer es un proceso patológico de crecimiento y diseminación celular incontrolados que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo, que suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, y tiene una incidencia en continuo crecimiento en todo el mundo (GLOBOCAN [Internet], 2019). De acuerdo con la última información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en diciembre de 2018, correspondiente al año 2017, los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España (26,7% de los fallecimientos), por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28,8% de las muertes) (Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet], 2019).

Las estimaciones poblacionales mundiales indican que el número de nuevos casos de cáncer aumentará en las dos próximas décadas, con proyecciones que alcanzan los 29,5 millones en 2.040 (Ferlay J. [Internet], 2019). El número absoluto de cánceres diagnosticados en España continúa en aumento desde hace décadas, probablemente en relación con el crecimiento y envejecimiento de la población, ya que la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer, y también en relación con el incremento en la prevalencia de factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad y el sedentarismo, entre muchos otros.

También se ha relacionado el aumento en la incidencia de algunos tipos de cáncer, como el colorrectal y los de mama, cérvix o próstata, con el aumento de la detección precoz (Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), [Internet], 2019). (Figura 1)

Figura 1. Incidencia de cáncer (excepto melanoma) en España, periodo 1993-2010.



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 27.4.2019

Fuente: IARC (International agency for research on cancer). [Internet], 2019

El CCR es el segundo tumor maligno en frecuencia en los países desarrollados, seguido del de próstata en hombres y del de mama en mujeres. Según el informe de marzo de 2018, publicado por el Observatorio del Cáncer de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), el CCR es el más frecuentemente diagnosticado en la población española (15% del total-34.331 casos detectados en 2017 (Observatorio del Cáncer [Internet], 2019). La Sociedad

Española de Oncología Médica (SEOM) estima que en 2019, con 44.937 nuevos casos, los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España serán los de colon y recto, seguidos de los tumores de próstata (34.394), mama (32.536), pulmón (29.503) y vejiga urinaria (23.819) (Sociedad Española de Oncología Médica- SEOM [Internet], 2019).

En cuanto a la localización, aproximadamente un 70% del total de CCR diagnosticados corresponden a cáncer de colon, y el 30% restante se localizan en el recto.

El CCR es el resultado de la combinación de factores ambientales y genéticos. Entre los factores ambientales, existe evidencia de que la dieta influye en el desarrollo de CCR; una dieta hipocalórica, rica en grasas de origen cárnico y pobre en calcio, folatos y fibra incrementa el riesgo de CCR. El consumo tabaco (número de cigarrillos y tiempo de exposición) y el alcohol también han sido descritos como factores de riesgo, así como la vida sedentaria y la obesidad. Otro factor relacionado con el desarrollo de CCR es la edad. Aproximadamente, el 90% de los pacientes con CCR tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, y el 75% edades superiores a 65 años (Wolpin BM et al, 2007); la media de edad de los pacientes con cáncer de colon es de 70 años en el momento del diagnóstico, tanto en el caso de los hombres como en las mujeres, y la media de edad de los pacientes con cáncer de recto en el momento del diagnóstico se sitúa en los 68 años en el caso de los hombres, y en los 69 años en las mujeres (Institut Català d' Oncologia (ICO) [Internet], 2019). Las condiciones médicas que incrementan el riesgo de CCR son la enfermedad inflamatoria intestinal y la presencia de pólipos adenomatosos.

En cuanto a los factores genéticos, las personas con antecedentes familiares de CCR, con síndromes polipósicos hereditarios (poliposis adenomatosa familiar) o con Síndrome de Lynch (cáncer colorectal hereditario sin poliposis) tienen una incidencia mayor de CCR, considerándose de alto riesgo (Observatorio del Cáncer [Internet], 2019).

De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2017, el CCR fue la novena causa de muerte en España, con 11.406 defunciones (Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet], 2019). La tasa de supervivencia global a 5 años para el CCR en países occidentales es de aproximadamente el 55 %, pero varía de acuerdo al grado de evolución de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Así, la supervivencia a 5 años está en torno al 90% en pacientes con enfermedad localizada, pero baja hasta un 13% en caso de enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico (Siegel R. 2014)(Howlader N. 2013). La supervivencia de los pacientes ha mejorado en los últimos 10 años, en parte por la disponibilidad de tratamientos más efectivos, pero también por el adelanto en el diagnóstico precoz de la enfermedad y los programas de cribaje que permiten el diagnóstico en fases de mejor pronóstico (Adam R. 2010).

3.1.2 Clínica, diagnóstico y estadiaje del cáncer colorrectal

El CCR suele ser clínicamente silente en las fases iniciales de la enfermedad, por lo que el diagnóstico se produciría, en estos casos, en el marco de programas de cribado y detección precoz.

Las manifestaciones clínicas aparecen cuando el crecimiento del tumor es suficientemente relevante, o cuando se produce diseminación a distancia.

Existen diferentes formas de presentación clínica en el momento del diagnóstico de un CCR:

1- Signos y síntomas que motivan la realización de pruebas diagnósticas.

Esta forma de presentación clínica representa de un 70% a un 90% de los diagnósticos de CCR. Los signos y síntomas pueden ser inespecíficos, como dolor abdominal, pérdida de peso, astenia y anorexia. De los signos y síntomas locales, los más frecuentes pueden variar en función de la localización del tumor: los tumores de colon derecho están relacionados con la anemia secundaria a la hemorragia crónica y oculta; los tumores de colon izquierdo suelen asociarse a cambios del ritmo deposicional, hematoquecia o rectorragias; y los tumores rectales pueden presentarse como rectorragias y trastornos defecatorios, como la urgencia y el tenesmo.

Los signos y síntomas más frecuentemente relacionados con la afectación a distancia son a nivel del hígado, ya que éste es el primer órgano afectado por diseminación hematológica de células tumorales al drenar la circulación venosa intestinal directamente al sistema portal (Moreno CC. 2016). En el momento del diagnóstico aproximadamente el 25% de los pacientes presentan metástasis y casi el 50% de los pacientes con CCR las desarrollará en algún momento (Cutsem EV. 2014). Hasta en un 50% de los pacientes la localización hepática es la única. Estas pueden manifestarse por dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia o ictericia. El tórax también puede presentar metástasis, sobre todo de tumores del recto inferior. Sólo un 2-4 % de los pacientes se presentan con metástasis pulmonares únicas, suelen ser asintomáticas y pueden ser un hallazgo incidental en una radiografía de tórax. (Institut Català d' Oncologia (ICO) [Internet], 2019)

2- Complicaciones agudas que requieren atención urgente.

En un pequeño porcentaje de casos, los primeros signos y síntomas del CCR son complicaciones graves del tumor; la más frecuente suele ser la oclusión intestinal. La

segunda es perforación del tumor. Cuando se produce perforación, puede ser cubierta, manifestándose como un plastrón. En ocasiones puede fistulizar a órganos vecinos como vejiga, útero, vagina; otras, se presenta clínicamente como una peritonitis localizada o difusa. Raramente se presentan con sangrado agudo masivo intestinal (Moreno CC. 2016).

3- Enfermedad asintomática diagnosticada mediante cribado.

Los programas de cribado poblacional en España se ofrecen a la población entre 50 y 69 años, y consisten en un estudio de sangre oculta en heces bianual, así como la realización de colonoscopia en caso de hallazgos positivos. El cribado ha demostrado detectar un gran número de casos asintomáticos en un estadio precoz, lo que ha mejorado el pronóstico del CCR. Por ejemplo, en Estados Unidos se ha detectado un descenso progresivo de la mortalidad por esta enfermedad en los últimos 10 años, hecho que no se justifica por cambios en el estilo de vida, que en realidad han empeorado, por ello se atribuye a las actuaciones de prevención y diagnóstico precoz, cada vez más extendidas y aceptadas entre la población americana, y que alcanzan actualmente a más del 50% de las personas mayores de 50 años (Observatorio del Cáncer [Internet], 2019).

En el caso de aparición de signos o síntomas que sugieran sospecha de CCR, y en ausencia de cuadros urgentes tributarios de intervención quirúrgica, debe hacerse una correcta exploración física con tacto rectal. Las exploraciones complementarias a realizar deben ir encaminadas al diagnóstico del tumor y a descartar tumores sincrónicos, la existencia de metástasis a distancia y la invasión a órganos vecinos.

La prueba diagnóstica de elección es la colonoscopia, que permite la obtención de una biopsia del tumor para estudio anatomopatológico y marcaje del tumor con tinta china para localización intraoperatoria del mismo. La colonoscopia debe ser completa para

descartar tumores sincrónicos, presentes en un 3 a 5% de los casos. Vistos a través del endoscopio, la mayoría de los tumores son masas endoluminales que surgen de la mucosa y protuyen en la luz intestinal. Las masas pueden ser exofíticas o polipoides, y pueden rezumar o sangrar en el caso de lesiones friables, necróticas o ulceradas (Figura 2).

Figura 2. Imágenes colonoscópicas de adenocarcinomas colorrectales

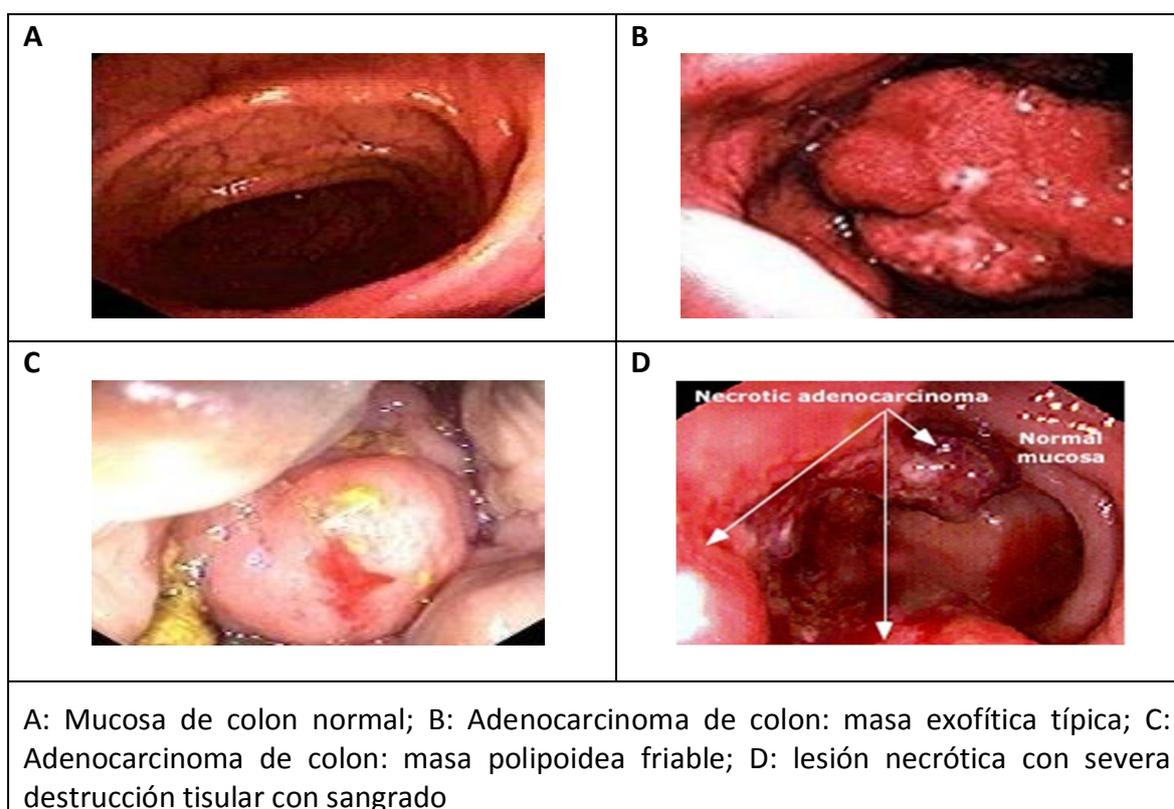


Imagen extraída de Finlay A, 2018. Graphic 74346 Version 1.0 y 55563 Version 1.0

El estudio inicial de laboratorio, en algunos casos, pone de manifiesto la presencia de anemia asociada al tumor. La elevación de las gammaglutamiltransferasas y de fosfatasas alcalinas puede sugerir la presencia de lesiones hepáticas. Los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 pueden emplearse, pero no tienen una alta sensibilidad, puesto que también se elevan en enfermedades benignas y puede no aparecer en los tumores en estadio precoz. De hecho, según la American Society of Clinical Oncology (ASCO) estos marcadores no

deben utilizarse como cribado en el diagnóstico de CCR, sin embargo, el CEA tiene valor en el seguimiento (Locker GY. 2006).

Una vez obtenido el diagnóstico de CCR, para establecer la estrategia terapéutica y el pronóstico debe determinarse la extensión local y la presencia de metástasis a distancia. Para ello, en los tumores de colon, se realiza una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica y una radiografía de tórax. En los tumores rectales, se realiza una TC torácica, dado el riesgo de presentar metástasis pulmonares.

La resonancia magnética nuclear (RMN) hepática está indicada en aquellos pacientes en los que las imágenes de las lesiones por TC son dudosas, así como en casos en los que hay que tomar la decisión de una potencial resección hepática. La tomografía por emisión de positrones (PET)-TC se reserva para aquellos casos en los que es necesario rastrear enfermedad extraperitoneal que pueda contraindicar la cirugía o para el proceso de decisión del tratamiento de la recidiva local.

En el cáncer de recto, es importante determinar la localización del tumor y su extensión para determinar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de una escisión local, o si requieren una resección radical, asociada o no a quimio-radioterapia neoadyuvante. La ecografía endorectal y la RMN pélvica permiten valorar el nivel de invasión de la pared rectal y la presencia de ganglios linfáticos regionales sospechosos. Además, la RMN pélvica permite valorar relación del tumor con el mesorecto y con la reflexión peritoneal. La rectoscopia rígida permite conocer con precisión la altura del tumor respecto al margen anal y determinar la técnica quirúrgica (Jessup JM. 2017).

El sistema de estadiaje más aceptado para el CCR es el TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). La última edición es de 2017 (Jessup JM. 2017). Existen cuatro tipos distintos de estadiaje en función del tipo de información que considera y el momento en que se realiza:

Estadiaje clínico: en el momento del diagnóstico y previamente a ninguna intervención terapéutica

Estadiaje patológico: tras una intervención quirúrgica terapéutica o exploratoria, y combina los resultados del estadiaje clínico con las observaciones y resultados quirúrgicos (Weisenberg E. 2017).

Estadiaje post-tratamiento o post-neoadyuvancia: tras administrar un tratamiento quimioterápico sistémico y/o radioterapia, previamente a la cirugía o cuando el paciente no es operado, y se valora empleando los criterios clínicos y/o patológicos (Jessup JM. 2017).

Re-estadiaje: para determinar la extensión de la enfermedad en caso de recaída tras un tratamiento inicial. Emplea también los criterios clínicos y/o patológicos (Jessup JM. 2017).

En general, los estadijes se basan en un sistema que tiene 3 componentes clave de información, referidos a tumor primario (T), afectación de los nódulos regionales (N) y presencia de metástasis a distancia (M), utilizados para describir la extensión y diseminación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Cada componente se gradúa en función del nivel de afectación, de modo que la combinación de los tres elementos define los estadios del 0 al IV, que permiten la estratificación del pronóstico de cara a la selección del tratamiento.

Los estadios 0 y I describen tumores que en el momento del diagnóstico son *in situ* o no han superado la capa muscular propia, respectivamente. A partir del estadio II, o bien el tumor ha superado la muscular propia y por tanto alcanza los tejidos pericólicos, o bien aparece extensión de la enfermedad a ganglios u otros órganos. En el estadio II el tumor es localmente extenso pero en ausencia de afectación ganglionar, y se distinguen los subestadios A y B en función del grado de invasión local del tumor. El estadio III se caracteriza por afectación ganglionar regional, y se distinguen A, B y C en función de la invasión local y de la extensión de la afectación nodular. El estadio IV se define en base a la detección de metástasis a distancia (tabla 3 y tabla 4)

Tabla 3. Clasificación TNM (American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer)

Categorías	Descripción
Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no puede evaluarse
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (intraepitelial o mucoso)
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor atraviesa la muscular propia y llega a la subserosa o al tejido pericolónico ó perirrectal no peritonealizado
T4	Invasión extensa >15mm por fuera de la muscular propia.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios regionales
N2	Hay metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
MX	La presencia de metástasis a distancia no puede evaluarse
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia

Tabla 4. Clasificación TNM. Agrupación por estadíos

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4	N0	M0
Estadio IIIA	T1,T2	N1	M0
Estadio IIIB	T3,T4	N1	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N2	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Histológicamente, más del 95% de las neoplasias malignas colorrectales son adenocarcinomas (Guía Clínica Oncosur, 2007). Sólo un 3 % son carcinomas escamosos, tumores carcinoides, linfomas, sarcomas o melanomas, entre otros.

La determinación en las biopsias del estado mutacional KRAS, NRAS y BRAF, marcadores de ausencia de respuesta al tratamiento con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y la determinación de la inestabilidad en microsatélites, que señala la deficiencia en los enzimas de reparación del DNAs y actúa como predictor de una mala respuesta al tratamiento quimioterápico con fluoropirimidinas, ayuda en la elección del tratamiento quimioterápico (Taberero J. 2017). Existen otros biomarcadores de sensibilidad o toxicidad a la quimioterapia, como los polimorfismos de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que pueden predecir fracaso al tratamiento con fluorouracilo, el fenotipaje para la glucuronosiltransferasa del UDP 1^a1 (UGT1A1) que puede predecir una

mayor toxicidad por irinotecan, u otros en investigación, que pueden también ser de utilidad en la toma de decisiones del tratamiento (Cutsem EV. 2014).

3.1.3 Tratamiento del cáncer colorrectal

El tratamiento del CCR depende principalmente del estadio o extensión del cáncer y debe ser discutido en un comité multidisciplinar. Hay que distinguir entre el cáncer de colon y el de recto.

Tratamiento del cáncer de colon

La cirugía con exéresis del tumor primario y de los ganglios linfáticos es el tratamiento básico del cáncer de colon con intención curativa. La extensión de la resección del colon debe corresponder al drenaje linfovascular de la localización del tumor con ligadura central del pedículo vascular. La colectomía laparoscópica en manos expertas presenta resultados oncológicos comparables a los de la cirugía abierta, así como los de morbimortalidad. Además, la recuperación postoperatoria es más rápida que con laparotomía.

La resección endoscópica es una alternativa razonable a la cirugía radical en aquellos casos de estadiaje precoz (pT1) localizados en un pólipo, siempre y cuando los márgenes sean negativos y no existan factores de riesgo (tumor budding, invasión angiolinfática y/o perineural).

Tratamiento del cáncer de recto

El recto está localizado en la región pélvica. Sus límites anatómicos son caudalmente el anillo ano-rectal y cranealmente el promontorio sacro, en la región denominada "unión recto-sigmoidea", a veces difícil de definir. El abordaje quirúrgico local del recto es complejo y está condicionado por varios factores que tienen significación pronóstica: la

altura del tumor respecto al margen anal, la penetración del tumor en el espesor de la pared del recto, la afectación de la fascia propia del recto (mesorecto), metástasis en los ganglios linfáticos regionales y la presencia de lesiones sincrónicas en el colon.

En los pacientes en los que el cáncer está localizado en la pared del recto, sin evidencia de adenopatías, la exéresis local con resección de la pared completa del recto mediante cirugía endoscópica transanal, proporciona resultados oncológicos equivalentes a los de la cirugía radical. Para el resto de pacientes, con tumores que infiltran más allá de la muscular propia o que presentan adenopatías, es necesaria una cirugía radical con la exéresis en bloque del recto y el mesorecto. La escisión del mesorecto puede ser completa o parcial, en función de la altura del tumor respecto al margen anal.

El riesgo de recurrencia locorregional tras la cirugía radical del cáncer de recto, oscila entre el 15-45% (Kapiteijn E. 2001). Por ello, en la mayoría de pacientes con cáncer rectal en estadios II o III se recomienda hacer tratamiento con radioterapia y quimioterapia neoadyuvante asociado a la cirugía radical (Institut Català d' Oncologia (ICO) [Internet], 2019).

La neoadyuvancia consiste en un tratamiento de radio-quimioterapia, o sólo radioterapia en pacientes con comorbilidad importante, destinado a reducir la masa tumoral previamente a la cirugía, con la finalidad de facilitar su resección y disminuir la tasa de recurrencia local. Además, ha demostrado un aumento en la supervivencia (Priego P. 2008).

Tratamiento adyuvante del CCR

La quimioterapia adyuvante consiste en un tratamiento citostático postquirúrgico, tras una cirugía radical y curativa, destinado a evitar la recidiva tumoral y micrometástasis clínicamente ocultas en el momento del tratamiento inicial. Está indicada en pacientes con estadio III (nódulos positivos), evidenciándose una reducción de la mortalidad en un 30%. Sin embargo en muchos centros, pacientes jóvenes con estadio II de CCR con características asociadas a alto riesgo de recidiva (tumores poco diferenciados, obstrucción y perforación) reciben quimioterapia adyuvante de forma rutinaria. Los regímenes de quimioterapia más ampliamente utilizados combinan el 5-Fluorouracilo, Leucovorin, asociados a Oxaliplatino o Irinotecan. También se utiliza la Capecitabina oral.

3.1.4 Tratamiento de la enfermedad metastásica.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con CCR presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Los lugares más frecuentes de las metástasis son el hígado, los pulmones y el peritoneo.

Metástasis hepáticas.

La resección quirúrgica es la única estrategia terapéutica potencialmente curativa para los pacientes con metástasis hepáticas por CCR. La tasa de supervivencia a los 5 años es del 40% (Alan P. [Internet], 2019). Actualmente, los consensos multidisciplinares definen como metástasis hepáticas técnicamente resecables aquellas que pueden ser resecadas en su totalidad con márgenes libres, dejando un remanente hepático suficiente para mantener el funcionalismo hepático, es decir, que permite preservar al menos un 30% del hígado, o una ratio de tejido hepático residual respecto del peso del paciente $> 0,5$ (por ejemplo >300

g de hígado para un paciente de 60 kg). Cuando la resección hepática necesaria comporta un futuro remanente hepático insuficiente, la embolización portal preoperatoria puede rescatar para la cirugía hasta un 16% de los enfermos.

Cuando el tamaño de los nódulos es el motivo de considerar al paciente irresecable, la disminución del diámetro del tumor inducida por la quimioterapia neoadyuvante, puede rescatar casi un 20% de los casos para la resección.

Los criterios oncológicos o pronósticos se utilizan para identificar pacientes en los que la quimioterapia neoadyuvante sea más apropiada, inicialmente, que la cirugía. El número de lesiones y la presencia o sospecha de enfermedad extra-hepática, entre otros criterios, se utilizan como predictores de la probabilidad de alcanzar la curación o una mayor supervivencia libre de enfermedad (Cutsem EV. 2014).

Según las últimas guías de cáncer CCR (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet], 2019), se considera que el factor pronóstico en estos pacientes viene marcado por la enfermedad hepática, por lo que, siempre que el tumor primario sea asintomático, tras la neoadyuvancia se debe realizar cirugía inversa, es decir, primero la cirugía hepática y posteriormente la resección del tumor colorrectal. Sólo si la enfermedad metastásica es limitada, se puede hacer una resección simultánea del tumor de colon e hígado (Cutsem EV. 2014).

Metástasis pulmonares

Unicamente el 2-4% de pacientes con cáncer CCR desarrollan metástasis pulmonares aisladas. La cirugía es el único tratamiento curativo y suele realizarse tras la cirugía del tumor primario (y de las metástasis hepáticas en caso de estar presentes). La evaluación de

estos pacientes está encaminada a descartar la presencia de enfermedad/recidiva extrapulmonar y determinar la posibilidad de resear las lesiones pulmonares.

Metástasis peritoneales

La carcinomatosis peritoneal se desarrolla en más del 40% de los pacientes con CCR, de manera sincrónica en un 5-6% de los tumores de colon y en un 1-2% de los tumores de recto, en un 10% de manera aislada, sin otras metástasis a distancia, y es la forma de recurrencia tumoral en más del 25% (Nissan A. 2009).

Hasta hace poco, esta entidad era considerada un estadio prácticamente terminal, reservando la cirugía para el tratamiento de las complicaciones. En la actualidad, la terapia combinada de quimioterapia endovenosa preoperatoria de inducción, cirugía citoreductora y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal peroperatoria se considera el tratamiento estándar de la carcinomatosis peritoneal. En CCR, son tributarios a esta terapia combinada, los pacientes con un Índice de Carcinomatosis Peritoneal < 20, con respuesta a la quimioterapia, sin enfermedad extraperitoneal, con menos de 3 metástasis hepáticas y sin enfermedad ganglionar retroperitoneal voluminosa (Riss S. 2013)(Karunasena E. 2018).

3.1.5 Pronóstico

Aunque aproximadamente un 70-80% de los pacientes tienen enfermedad aparentemente localizada en el momento del diagnóstico, la presencia de micrometástasis indetectables con las técnicas actuales es la causa de recidiva y muerte en la mitad de ellos, y es mayor cuanto más extensa es la enfermedad en el momento del diagnóstico, de modo que la

supervivencia a 5 años se correlaciona directamente con el estadio (Crooke H. 2018) (tabla 5).

Tabla 5. Supervivencia según el estadio AJCC y edad en el momento del diagnóstico

Edad (años)	Estadio según AJCC	Nº de casos	Supervivencia a 1 año		Supervivencia a 5 años	
			Supervivencia (%)	IC 95%	Supervivencia (%)	IC 95%
20-64	I	26.341	98,3	98,1 a 98,5	95,2	94,7 a 95,6
	IIA	21.68	98,2	97,9 a 98,4	89,6	89,0 a 90,2
	IIB	4.169	90,7	89,7 a 91,6	67,6	65,8 a 69,4
	IIIA	4.433	98,2	97,7 a 98,6	91,3	90,0 a 92,4
	IIIB	17.945	96,1	95,8 a 96,4	76,9	76,0 a 77,7
	IIIC	11.853	93,5	93,0 a 94,0	61,8	60,7 a 62,8
	IV	30.669	64,7	64,1 a 65,2	14,2	13,7 a 14,7
≥65	I	33.848	92,5	92,1 a 92,9	89,1	88,3 a 89,8
	IIA	33.564	91,9	91,5 a 92,3	84,4	83,5 a 85,1
	IIB	5.972	75,9	74,6 a 77,1	55,0	53,0 a 56,9
	IIIA	3.872	92,2	91,0 a 93,2	85,1	82,8 a 87,1
	IIIB	20.198	85,6	85,0 a 86,1	64,6	63,6 a 65,7
	IIIC	11.376	77,4	76,5 a 78,2	45,5	44,2 a 46,8
	IV	30.246	39,1	38,5 a 39,7	7,4	7,0 a 7,8

A pesar de que el CCR continua siendo una enfermedad con mal pronóstico, en la última década, la supervivencia de los pacientes con CCR ha mejorado sustancialmente. Así, por ejemplo, la supervivencia global media del CCR metastásico tratado en el marco de ensayos clínicos de fase III y en series o grandes registros observacionales es de aproximadamente 30 meses, más del doble que hace 20 años (Cutsem EV. 2014).

Sin embargo, no está claro qué mejoras y cambios estratégicos en el tratamiento y manejo de los pacientes son responsables de la mejoría observada en estos resultados. Se han producido mejoras en la detección más temprana de la enfermedad, en la eficacia de las terapias sistémicas y en la selección de pacientes basada en biomarcadores, pero también

la optimización del manejo de los pacientes con enfermedad avanzada ha permitido y facilitado la resección de enfermedad metastásica, de modo que es posible ofrecer a un mayor número de pacientes la posibilidad de curación y/o una supervivencia duradera sin recaída (Cutsem EV. 2014). Por ello, y considerando que la estrategia que actualmente consigue un mayor impacto clínico es la cirugía, es importante trabajar en todos aquellos aspectos que puedan permitir optimizar las condiciones del paciente para obtener los mejores resultados quirúrgicos.

3.2 Anemia en el cáncer colorrectal

La anemia es un descenso patológico de la masa eritrocitaria, clásicamente definida como una concentración de hemoglobina (Hb) a nivel del mar de 13 g/dL en los hombres y 12 g/dL en las mujeres no embarazadas (WHO [Internet], 2019). Esta definición clásica de la anemia se ha reconsiderado en el contexto periquirúrgico, basándose en que las mujeres tienen un menor volumen sanguíneo circulante que los hombres, por lo tanto, a iguales pérdidas hemáticas, las mujeres tienen proporcionalmente mayor pérdida de sangre, y esto les adjudica un riesgo más elevado de transfusión sanguínea. Por esta razón el valor de Hb de 12 g/dL se considera subóptimo (Muñoz M. 2015(a)). En base a este concepto, el valor que define la anemia en el paciente quirúrgico es el de Hb menor de 13 g/dL en ambos sexos.

3.2.1 Metabolismo del hierro

El hierro es un metal de transición, y el cuarto elemento químico más abundante en la corteza terrestre. Solo existe en una pequeña proporción en los organismos vivos, pero es esencial para la respiración celular y en diversos procesos metabólicos. En condiciones

normales, el cuerpo humano de un varón adulto contiene unos 4.000 mg de hierro, de los que 2.500 están en los eritrocitos, 1.000 están almacenados en los macrófagos esplénicos y hepáticos, y el resto está distribuido en diversas proteínas como la mioglobina, los citocromos u otras ferroproteínas. Solo unos 3 mg circulan por el plasma unidos a la proteína transferrina, constituyendo el hierro circulante que suple los diversos depósitos intracelulares (Waldvogel-Abramowski S. 2014). En las mujeres en edad menstrual y en las mujeres embarazadas, los valores observados del hierro son sistemáticamente menores que en los varones, aunque existe controversia sobre si se trata de valores de normalidad menores o una situación ampliamente extendida de déficit de hierro (Waldvogel-Abramowski S. 2014).

El hierro es un elemento esencial para la formación de la Hb, proteína constituida por el grupo hemo (protoporfirina + un átomo ferroso). Sus funciones incluyen principalmente el transporte de gases diatómicos, y destacadamente del oxígeno, a los tejidos, así como diversas funciones biológicas, incluyendo la catálisis química en diversos procesos metabólicos y la transferencia de electrones en reacciones de oxidación, peroxidación o reducción, claves para la respiración celular (Nelson DL. 2015).

El hierro se absorbe a nivel de la mucosa intestinal y pasa a la circulación para unirse a la transferrina, proteína transportadora que llevará al hierro a las células diana, principalmente a los eritroides. En condiciones fisiológicas normales, solo se ocupa un 30-40% de la capacidad de unión de la transferrina (índice de saturación de la transferrina). Una vez en los eritroblastos, la mayor parte del hierro se utilizará para la síntesis de la Hb. Los eritrocitos tienen una permanencia promedio en la circulación de 120 días, a partir de los cuales se degradan y desaparecen. El hierro de los eritrocitos sufre un proceso de

reciclaje en el organismo: los macrófagos del bazo, del hígado y de la medula ósea fagocitan los eritrocitos viejos, liberando el hierro que contienen para incorporarlo al principal depósito de hierro endógeno, la ferritina.

Cada día se pierden aproximadamente entre 1 y 2 mg de hierro, a través de la descamación cutánea y entérica, y mediante pérdidas sanguíneas menores. Estas pérdidas se compensan mediante la absorción intestinal de hierro. Una dieta normal europea suele contener unos 15 mg de hierro, de los que solamente se absorbe aproximadamente un 10%. El hierro hemo de origen animal se absorbe mucho mejor que las formas iónicas procedentes de origen vegetal y de los cereales, ya que las últimas a menudo son queladas por los taninos y fitatos vegetales que dificultan su absorción. Por lo tanto, el reciclaje del hierro existente en el organismo constituye la principal fuente para mantener una correcta homeostasis (Waldvogel-Abramowski S. 2014).

Son varios los mecanismos postulados como reguladores de la homeostasis del hierro. De ellos, la hormona hepcidina se considera actualmente como la principal reguladora del metabolismo del hierro, sobre el que tiene un papel inhibitor. La hepcidina es un péptido que se comporta como reactante en fase aguda, y que se sintetiza en el hígado en respuesta a la inflamación e infección. Actúa sobre los enterocitos disminuyendo la absorción del hierro, y sobre los macrófagos bloqueando la liberación del hierro procedente de los hematíes fagocitados y por tanto su disponibilidad para transporte. Por tanto, la hepcidina tiene un efecto negativo sobre la eritropoyesis (Waldvogel-Abramowski S. 2014).

3.2.2 Anemia en el cáncer colorrectal

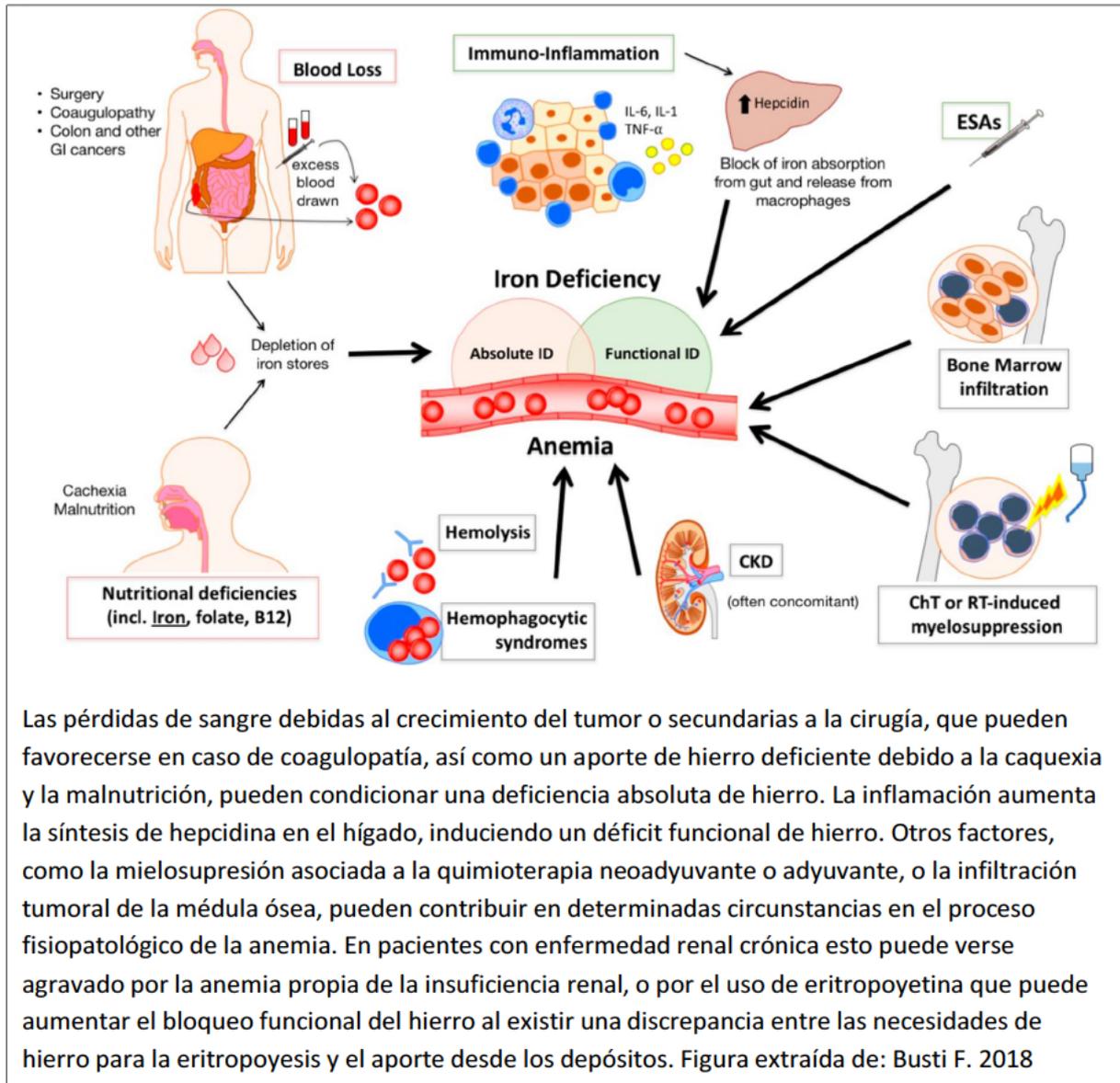
Los pacientes diagnosticados de CCR presentan anemia con elevada frecuencia, con o sin déficit de hierro. Así, la prevalencia de anemia preoperatoria en este tipo de pacientes puede alcanzar el 70%, según las series (Musallam KM. 2011)(Shander A. 2004). Un estudio observacional retrospectivo describió la prevalencia de anemia en 3.342 pacientes sometidos a cirugía mayor electiva, entre ellas cirugía neoplásica colorrectal (735 pacientes). En estos pacientes la prevalencia de la anemia en el momento del diagnóstico era del 40%, y la de deficiencia de hierro superior al 80% de los casos (Muñoz M. 2017(a)). En otro estudio observacional retrospectivo realizado por nuestro grupo de trabajo, observamos que en una muestra de 571 pacientes intervenidos de CCR, el 56% presentaba anemia en el momento del diagnóstico del CCR (Laso MJ. 2017).

La etiología de la anemia en el CCR es multifactorial. Por una parte, la presencia de inflamación sistémica ocasionada por la misma neoplasia, conlleva un incremento de los niveles de la hormona hepcidina la cual comporta un déficit funcional de hierro debido al secuestro de éste por parte de los macrófagos, desembocando todo ello en una eritropoyesis ineficaz. Este proceso fisiopatológico caracteriza a la llamada anemia inflamatoria. Por otra parte, se produce deficiencia de hierro debido a las pérdidas intestinales que ocurren por la ulceración del tumor y a la malnutrición derivada de la enfermedad neoplásica (Clevenger B. 2015).

Por su parte, el procedimiento quirúrgico, no solo genera pérdidas sanguíneas, sino que también conlleva una respuesta inflamatoria sistémica que se suma a los factores causantes de anemia inflamatoria. A ello se puede añadir un componente aplásico y

proinflamatorio cuando el tratamiento del paciente incluye quimioterapia o radioterapia (Muñoz M. 2014) (Figura 6).

Figura 6. Principales mecanismos que contribuyen a la anemia en pacientes con cáncer



Los parámetros más utilizados para caracterizar el tipo de anemia son el hemograma y el metabolismo de hierro. Aunque la mayoría de los pacientes con CCR que presentan anemia tiene asociado un déficit absoluto de hierro (Muñoz M. 2017(a)), en algunos casos, predomina la anemia propia de trastornos crónicos ó inflamatoria. En ocasiones, el estudio

de laboratorio pone de manifiesto la presencia de déficit de hierro sin encontrarse asociado a valores de Hb infranormales. El diagnóstico de deficiencia de hierro se determina mediante los parámetros incluidos en el estudio metabólico del hierro, como son la ferritina y el porcentaje de la saturación de la transferrina, entre otros. Así, un valor de ferritina < 30 ng/mL y/o un porcentaje de saturación de la transferrina < 20 , son indicativos de déficit absoluto de hierro (Bisbe E. 2015), y se pueden acompañar o no de anemia. Hay que considerar que la ferritina es una proteína reactante de fase aguda, y que, por tanto, se eleva en presencia de mediadores inflamatorios; así, en presencia de inflamación, valores de ferritina < 100 ng/mL determinan presencia de déficit de hierro (Bisbe E. 2015). Teniendo en cuenta este concepto, valores de ferritina > 100 ng/mL en una situación inflamatoria, podrían enmascarar una situación de déficit de hierro (déficit funcional de hierro). En estos casos, con la determinación de proteína C reactiva podríamos estimar el estado inflamatorio y su influencia en la ferritina, y un valor de saturación de la transferrina por debajo de 20% sería el indicador diagnóstico del déficit de hierro (Muñoz M. 2014) (tabla 7).

Tabla 7. Características analíticas de los tipos de anemia

TIPO DE ANEMIA	PARAMETROS ANALITICOS	VALORES
FERROPENICA (déficit absoluto hierro)	Hb	< 13 g/dL
	Ferritina	< 30 ng/mL
	Sat de Transferrina	< 20%
INFLAMATORIA (déficit funcional hierro)	Hb	< 13 g/dL
	Ferritina	> 100 ng/mL
	Sat de Transferrina	< 20%
	Proteína C Reactiva	≥ 5 mg/dL
INFLAMATORIA CON FERROPENIA	Hb	< 13 g/dL
	Ferritina	30 - 100 ng/mL
	Sat de Transferrina	< 20%
	Proteína C Reactiva	≥ 5 mg/dL

Hb: hemoglobina; Sat de transferrina: saturación de transferrina

Las consecuencias clínicas de la anemia preoperatoria en la cirugía neoplásica de colon son negativas. Numerosos estudios han descrito que la anemia se asocia a un aumento del riesgo de padecer fallos orgánicos e infecciones en el periodo postoperatorio, a una prolongación de la estancia hospitalaria y a una peor calidad de vida (Fowler AJ. 2015)(Leichtle W. 2011)(Musallam KM. 2011). Además, se ha establecido que un nivel bajo de Hb en el preoperatorio es un factor de riesgo independiente para requerir transfusión de concentrados de hematíes en el perioperatorio de cirugías con pérdidas hemáticas esperadas > 500 mL, como es el caso de la cirugía neoplásica colorrectal (Musallam KM. 2011)(Muñoz M. 2017(b)). La transfusión sanguínea, aumenta de forma rápida y eficaz el nivel de Hb, pero, a su vez, comporta sus propios riesgos y complicaciones empeorando significativamente los resultados postoperatorios (García-Erce, 2017). Todo ello se traduce en un aumento sustancial de la morbi-mortalidad perioperatoria.

En un estudio que utilizó datos sobre 227.425 pacientes quirúrgicos provenientes del registro prospectivo del *American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program*, se evaluó la morbi-mortalidad en los 30 días post-cirugía en función de los valores del hematocrito pre-quirúrgico. Se observó que un 30,4% de los pacientes cumplían criterios de anemia preoperatoria, y que esto se asociaba a un incremento significativo del 42% de la mortalidad a 30 días (OR 1,42; IC 95% 1,31 a 1,54) y del 35% de la morbilidad a 30 días (OR 1,35; IC95% 1,30 a 1,40), considerando una variable compuesta por complicaciones cardíacas, respiratorias, del sistema nervioso central, del tracto urinario, de la herida quirúrgica, sepsis y tromboembolismos venosos. En el contexto de otros factores de riesgo de morbi-mortalidad, la anemia fue un determinante de riesgo mayor que el resto de los factores (Musallam KM. 2011).

En la línea de la asociación de la transfusión de sangre alogénica a resultados negativos en el perioperatorio, en cirugía de CCR, dos metaanálisis han cuantificado la asociación entre las transfusiones sanguíneas perioperatorias y el riesgo de infecciones postcirugía, de prolongación de la estancia hospitalaria, de mortalidad y de recurrencia del cáncer. Así, el metaanálisis de Acheson et al (Acheson AG. 2012), resume 55 publicaciones con datos sobre un total de 20.795 pacientes intervenidos por CCR, y concluye que la transfusión perioperatoria se asocia a un aumento significativo del riesgo del 72% para la mortalidad por cualquier causa (OR 1,72; IC95% 1,55 a 1,91), del 71% para la mortalidad relacionada con el cáncer (OR 1,71; IC95% 1,43 a 2,05), del 327% para las infecciones postoperatorias (OR 3,27; IC95% 2,05 a 5,20) y del 408% para las reintervenciones quirúrgicas (OR 4,08; IC95% 2,18 a 7,62); la estancia hospitalaria media fue significativamente más prolongada en los pacientes transfundidos, con una diferencia de casi 4 días (17,8 (DE 4,8) vs 13,9 (DE

4,7). Por su parte, el meta-análisis de Amato et al (Amato A. 2006) resume los resultados de 36 publicaciones incluyendo datos de 12.127 pacientes, y concluye que las transfusiones perioperatorias en cirugía del CCR se asocia a un aumento de riesgo significativo del 42% de recurrencia del cáncer (OR 1,42; IC 95% 1,20 a 1,67); este aumento del riesgo podría ser algo más marcado en los pacientes intervenidos de tumores rectales (OR 2,03; IC 95%, 1,61 a 2,57) que en aquellos intervenidos de tumores colónicos (OR 1,64; IC 95%, 1,36 a 1,98).

Se han propuesto múltiples mecanismos por los que las transfusiones se asocian a estas complicaciones. Es conocido que la manipulación del tumor durante la resección quirúrgica aumenta la carga circulante de células malignas; los fármacos anestésicos volátiles y opioides pueden tener un efecto supresor sobre los linfocitos citotóxicos y la respuesta de estrés e inflamatoria a la lesión celular quirúrgica altera el equilibrio entre las respuestas inmunes Th1 y Th2, generando un entorno proclive al crecimiento tumoral. Por lo tanto, el ambiente fisiológico postoperatorio puede favorecer la siembra y proliferación de las células tumorales circulantes. En este contexto, se ha descrito que la sangre transfundida tiene efectos inmunomoduladores propios (TRIM, por las siglas en inglés *transfusion-related immune modulation*), que incluyen la supresión de la actividad de las células citotóxicas y monocitos, la liberación de prostaglandinas inmunosupresoras, la inhibición de la producción de interleucina 2 y la supresión de la actividad de las células T, todos ellos factores que podrían potenciar este entorno “protumoral”. De hecho, estos efectos inmunosupresores de las transfusiones se habían llegado a utilizar con intención terapéutica para reducir el rechazo en los trasplantes alogénicos de riñón, cuando aún no se disponía de fármacos inmunosupresores efectivos (Cata JP. 2013).

Por otra parte, aunque la transfusión de sangre es una intervención extremadamente útil en determinadas circunstancias críticas, y se maneja con muchas medidas de seguridad, continúa planteando riesgos potenciales de incompatibilidad, transmisión de agentes infecciosos, coagulopatías y reacciones de hipersensibilidad. De ahí que las estrategias destinadas a minimizar la necesidad de transfundir sangre en el periodo perioperatorio sean una prioridad clínica (Cata JP. 2013). En este sentido se considera prioritario tanto la detección precoz y la optimización preoperatorias de los pacientes anémicos como el tratamiento de la anemia en el postoperatorio.

3.2.3 Tratamiento de la anemia perioperatoria en el cáncer colorrectal

3.2.3.1 Preoperatorio

En el contexto de cirugía electiva, es recomendable detectar y evaluar la anemia preoperatoria lo más precozmente posible para iniciar el tratamiento más apropiado en cada paciente. La implementación de los programas de PBM (*Patient Blood Management*) ha supuesto un abordaje del paciente desde una visión multidisciplinar, centrando los cuidados perioperatorios desde el preoperatorio hasta la recuperación completa del paciente tras la cirugía. El PBM es una estrategia dirigida al mejor tratamiento de los pacientes quirúrgicos, aunque se puede extrapolar a los pacientes médicos, cuyo objetivo principal y basado en la evidencia, es mejorar los resultados del paciente limitando el uso de la transfusión de sangre alogénica a aquellos casos de necesidad absoluta (Shander A. 2012)(Shander A. 2016)(García-Erce JA. 2017). La optimización preoperatoria de la anemia constituye uno de los aspectos clave del PBM (García-Erce JA. 2015)(Bisbe E. 2015).

En cirugía de CCR electiva tiene especial relevancia identificar y tratar la anemia preexistente, ya que desde el diagnóstico hasta la cirugía suelen pasar por lo menos 4 semanas, con lo que se dispone de tiempo suficiente para estudiar la causa de la anemia y poder actuar corrigiendo los posibles déficits hematopoyéticos y así afrontar la cirugía en las mejores condiciones posibles. Una buena preparación en este sentido permite minimizar los requerimientos transfusionales (Gombotz H. 2014)(Muñoz M. 2015(a))(Bisbe E. 2015).

Puesto que la anemia en este tipo de pacientes es en gran parte debida a déficit absoluto o funcional de hierro, la ferrotterapia preoperatoria es considerada como una estrategia útil para minimizar el riesgo de requerimiento de transfusión sanguínea (Leal Noval SR. 2013)(Bisbe E. 2015)(Ng O. 2015)(Borstlap WA. 2015)(Keeler BD. 2014). Tanto la suplementación con hierro oral como la administración parenteral de hierro corrigen la deficiencia absoluta de hierro, aunque hay que tener en cuenta que el tratamiento con hierro oral en los pacientes con cáncer es un procedimiento terapéutico poco efectivo. Además de ser mal tolerado desde el punto de vista digestivo, la absorción intestinal del hierro está disminuida secundariamente a un aumento de los niveles de la hormona hepcidina, reguladora del metabolismo del hierro, con motivo de la inflamación asociada al propio proceso tumoral. Por otra parte, la asimilación del hierro oral, en términos generales, es lenta, requiriéndose por lo menos 3 meses para la restauración de los depósitos de hierro, y el tiempo de que se dispone en el preoperatorio en este tipo de pacientes puede ser insuficiente para restaurar de forma adecuada el valor de la hemoglobina (Clevenger B. 2015)(Muñoz M. 2015(b)).

En cambio, se ha descrito que la administración de hierro parenteral aumenta la respuesta eritropoyética, y en comparación con las transfusiones sanguíneas, tiene una baja frecuencia de efectos adversos (Leal Noval SR. 2013)(Gómez-Ramirez S. 2019). Se conoce también que el uso de hierro IV en el preoperatorio disminuye las transfusiones sanguíneas perioperatorias y los efectos adversos asociadas a las mismas (Muñoz M. 2015 (b))(Auerbach M. 2016), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica (Theusinger OM. 2007)(Cuenca J. 2004) y en pacientes obstétricas y de cirugía ginecológica (Kochlar PK. 2012). En el caso de pacientes con CCR que presentan anemia preoperatoria, se ha descrito que la administración de hierro IV 3-4 semanas antes de la cirugía se asocia a un incremento de los valores de la Hb y a una disminución de las necesidades de transfusión sanguínea durante el periodo perioperatorio (Bisbe E. 2011)(Calleja JL. 2015)(Laso MJ. 2017).

La tabla 8 muestra un resumen de las evidencias disponibles sobre la utilización de hierro oral y parenteral en la optimización de los pacientes anémicos previamente a la cirugía en pacientes con CCR.

Tabla 8. Resumen de las evidencias disponibles sobre la eficacia de la optimización preoperatoria con hierro en CCR

Estudio (año)	Diseño	Pacientes	Valor basal Hb (g/dL)	Medicamento y dosis (mg)	Duración (semanas)	ΔHb (g/dL)	Transfusión (% ó U/pt)
<i>Hierro oral</i>							
Okuyama M. et al. (2005)	OBS	Hierro: 32	8,1±1,4	CF (200 mg/día)	≥ 2	2,0	9,4%
		No hierro: 84	8,0±1,6			0,9	27,4%
Lidder PG. et al. (2007)	ECA	Hierro: 23	13,4±1,9	SF (200 mg /8h)	2-8	-0,3	26%
		No hierro:22	12,4±2,1			-0,6	59%
Quinn M. et al. (2010)	OBS	Hierro: 103	12 [10-14]	SF (200 mg /8h)	1-9	ND	0,69 U/pt
		No hierro: 167	ND			ND	1,69 U/pt
Ferrari P. et al. (2012)*	ECA	BF:12	11,6±1,6	BF (28-14 mg/día)	4 (8)	0,8 (1,4)	NS
		SF:12	11,3±1,2	SF (105 mg/día)		0,7 (1,4)	
<i>Hierro intravenoso</i>							
Díaz C. et al. (2011) [§]	OBS	HS:173	10,6	HS (920 mg)	3-4	0,7	12%
		Hierro oral: 65	11,7	SF (100 mg/día)		0,3	17%
Bisbe E. et al. (2011) [¶]	OBS	HS: 30	10,1±1,2	HS (100-200 mg, 3-9 dosis)	2-6	0,9	40%
		HC:15	9,2±1,0	HC (500-1.000 mg, 1-3 dosis)		2,5	7%
Hernández et al. (2011)	OBS	HC: 24	9,1±1,0	HC (1.000 mg, 1 dosis)	ND	2,2	0,5 U/pt
		No hierro: 34	9,7±0,9			0,0	2,4 U/pt
Calleja et al. (2016)	OBS	HC: 111	9,6±1,4	HC (500-1.000mg; 1-2 dosis)	2-6	1,4	9,9%
		Hierro oral: 151	10,0±1,2			0,5	38,7%
Froessler et al. (2016) [¶]	ECA	HC: 38	10,7±1,3	HC (15 mg/kg, max 1.000 mg)	1-2	0,8	12,5%
		TH: 32	10,6±1,4	TH (oral o IV, o no hierro)		0,1	31,2%
Keeler et al (2017)	ECA	HC: 55	10,4	HC (500-1.000 mg; 1-2 dosis)	2-5	1,5	18,2%; 0,6 U/pt
		Hierro oral: 61	10,1	SF (200 mg /12 h)		0,5	23,0%; 0,7 U/pt

ECA: ensayo clínico aleatorizado; OBS: observacional; CF: citrato ferroso; SF: sulfato ferroso; BF: bisglicinato ferroso; HS: hierro sacarosa; HC: hierro carboximaltosa; ΔHb: incremento desde la basal; ND: no disponible; * 12 CCR y 12 otros cánceres; [§] Datos reanalizados; [¶] 30 CCR y 54 otras cirugías; [¶] 50 CCR y 20 otras cirugías mayores abdominales; NS: no significación estadística; U/pt: unidades de sangre por paciente

3.2.3.2 Postoperatorio

No hay evidencias que den soporte a la utilización del hierro IV para el tratamiento de la anemia postoperatoria después de la cirugía de CCR. En un estudio retrospectivo de cohortes se describió que, la administración de una dosis media de 600 mg de hierro IV sacarosa a los pacientes que tenían una Hb < 11 g/dL el día 1 de postoperatorio, no se asoció a un aumento del valor de la Hb al alta hospitalaria respecto de un grupo control que no había recibido hierro IV, tras una estancia media de 17 días (Titos-Arcos JC. 2012).

Solamente se han identificado tres estudios que hayan realizado una comparación prospectiva y aleatorizada de la administración de hierro IV respecto del tratamiento con hierro oral en pacientes con anemia postoperatoria. Sólo uno de ellos es controlado con placebo y aleatorizado en condiciones de doble ciego, y ninguno de ellos se ha realizado en una población de pacientes intervenidos de CCR.

El estudio multicéntrico coreano FAIRY (Kim YW. 2017) incluyó 454 pacientes que se sometieron a gastrectomía por neoplasia y que se aleatorizaron, en condiciones de doble ciego, a recibir hierro carboximaltosa o placebo el 5º día de postoperatorio si tenían una Hb < 10 g/dL. La variable principal fue la proporción de pacientes con un incremento de Hb de 2 g/dL o más respecto de los valores basales, y/o un valor de Hb de 11 g/dL o más al cabo de 12 semanas. La proporción de respondedores fue significativamente superior en el grupo de hierro carboximaltosa que en el de placebo (92,2% vs 54,0%, respectivamente; diferencia de 38,2%; IC95% de 33,6% a 42,8%). Los pacientes en el grupo de hierro carboximaltosa requirieron menos tratamientos adicionales de la anemia que los del grupo placebo, pero no se observaron diferencias en los parámetros de calidad de vida. Hubo una

frecuencia algo mayor de acontecimientos adversos en el grupo con tratamiento activo que en el de placebo (Kim YW. 2017).

Bisbe et al (Bisbe E. 2014) comparó la administración de hierro carboximaltosa respecto del tratamiento con hierro oral en un ensayo clínico aleatorizado a simple ciego en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla que mostraban anemia postoperatoria. La variable principal mostró diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron niveles de Hb ≥ 12 g/dL el día 30 del postoperatorio, favorable al grupo que recibió tratamiento con hierro carboximaltosa respecto de los pacientes tratados con hierro oral (42,3% vs 23,5%).

Kalafallah et al (Kalafallah et al 2016) comparó en un estudio aleatorizado no cegado, la administración de hierro carboximaltosa con el tratamiento habitual según práctica clínica en un grupo de pacientes que presentaban déficit de hierro tras diversos tipos de cirugía, con representación mayoritaria de pacientes intervenidos de cirugía ortopédica mayor (prótesis total de rodilla, prótesis total de cadera y cirugía espinal). Los pacientes con Hb < 12 g/dL y ferritina < 100 ng/mL ó % de saturación de transferrina < 20 , se aleatorizaron el día 1 del postoperatorio, de forma abierta, a recibir 1 g de hierro carboximaltosa o a seguir en observación con monitorización de Hb y transfusión sanguínea si lo requerían. El estudio observó que los pacientes que habían recibido hierro IV tuvieron un incremento de la Hb a las 4 semanas de la cirugía 0,78 mg/dl mayor (IC 95% de 3,79 a 11,90) que los pacientes del grupo control. Estos resultados se asociaron a diferencias también significativas en el hierro sérico, la saturación de la transferrina y la concentración de ferritina. Se transfundieron significativamente menos unidades de sangre en el grupo que recibió hierro carboximaltosa que en el grupo control.

3.2.3.3 Guías de práctica clínica

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica en cuanto al uso de hierro IV en el postoperatorio de cirugía neoplásica colorrectal consideran las limitaciones existentes en la cantidad y calidad de la evidencia disponible, y expresan reservas en cuanto a la probable ineficacia del uso del hierro oral en el postoperatorio inmediato en base a las dificultades de absorción de éste (Leal Noval SR. 2013)(Vaglio S. 2017). Uno de los documentos más recientes es una declaración de consenso internacional sobre el manejo de la anemia postoperatoria después de procedimientos quirúrgicos mayores (Muñoz M. 2018(a)). El documento también reconoce la ausencia de evidencias sólidas respecto de la utilización de hierro IV, pero, en base a consensos de expertos, reúne unas recomendaciones clínicas (tabla 9).

Tabla 9. Recomendaciones del *International Consensus Statement on the management of postoperative anaemia* (Muñoz M. 2018 (a))

Recomendaciones del <i>International Consensus Statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures</i>
1. En todos los procedimientos quirúrgicos en los que se prevea una pérdida de sangre de moderada a elevada (> 500 mL) o una duración de > 2 horas, debe investigarse la presencia de anemia postoperatoria.
2. En el postoperatorio de cirugía mayor no complicada debe monitorizarse en nivel de Hb hasta el día 3 de postoperatorio con el fin de detectar la posible anemia (Hb < 13 g/dL en los hombres y < 12 g/dL en las mujeres)
3. En el postoperatorio, el déficit de hierro debería considerarse cuando la concentración de ferritina es < 100 ng/mL ó cuando es < 300 y el porcentaje de saturación de transferrina es < 20.
4. Si la administración de hierro IV en el postoperatorio es necesaria y no hay contraindicaciones, debería administrarse utilizando dosis altas en una única sesión para replecionar los depósitos.
5. En pacientes no cancerosos que presenten anemia postoperatoria severa en un contexto de inflamación con bloqueo de la eritropoyesis se sugiere considerar la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis.
6. Se recomienda el uso restrictivo de las transfusiones en la anemia postoperatoria teniendo en cuenta un umbral de Hb 7-8 g/dL dependiendo de las comorbilidades del paciente y de la estabilidad clínica
7. Se recomienda la creación de un grupo de expertos en <i>Patient Blood Management</i> en cada hospital.

El objetivo del documento de consenso de Muñoz et al (Muñoz M. 2018(a)) es proporcionar recomendaciones prácticas para el diagnóstico y manejo de la anemia y el déficit de hierro con el fin de mejorar la recuperación del paciente, reducir la necesidad de transfusión sanguínea y mejorar los resultados.

3.2.3.4 Documentos de consenso internacionales en el manejo de la anemia en el paciente quirúrgico

Recientemente, se ha publicado el documento de recomendaciones de la Conferencia de Consenso de Frankfurt de 2018 sobre *Patient Blood Management* (Mueller MM. 2019). Este documento de Frankfurt comunica los resultados de un proceso en el que, a partir de una serie de 17 preguntas en 3 áreas (anemia preoperatoria, umbrales de transfusión de sangre alogénica e implementación de programas de PBM), se realizó una búsqueda bibliográfica, revisión sistemática de la literatura con meta-análisis siguiendo la metodología GRADE y un proceso de consenso por paneles de expertos, destinado a emitir recomendaciones clínicas basadas en la evidencia. Se analizaron 145 estudios, incluyendo 63 ensayos clínicos y 82 estudios observacionales.

Entre las recomendaciones finales se incluyen 4 recomendaciones clínicas y 3 de investigación para la anemia perioperatoria, incluida una recomendación de nivel máximo: detectar y manejar la anemia con suficiente anticipación antes de una cirugía electiva mayor.

También se recomienda, basado en una evidencia moderada, utilizar la suplementación con hierro en pacientes adultos con anemia por deficiencia de hierro en el preoperatorio de cirugía electiva, para reducir la tasa de transfusión de hematíes.

Esta recomendación se basa en 4 estudios que incluyeron un total de 226 pacientes (3 pequeños ensayos clínicos aleatorizados y 1 estudio observacional). Dos de estos estudios estudiaron la eficacia de un tratamiento con hierro oral durante 2 semanas en el preoperatorio de cirugía de CCR (Lidder PG. 2007)(Okuyama M. 2005). En ambos estudios

las transfusiones perioperatorias fueron menores entre los pacientes que recibieron suplementos orales de hierro que en aquellos que no los recibieron. Otros dos estudios evaluaron la administración de hierro IV, con resultados discordantes. Un estudio de hierro sacarosa, controlado con placebo en 60 pacientes que se sometieron a cirugía de CCR, no observó ninguna diferencia en la incidencia de transfusión en el perioperatorio (Edwards TJ. 2009). El otro estudio incluyó 72 pacientes con deficiencia de hierro y anemia que se sometieron a cirugía mayor abdominal; se observó una reducción de transfusiones perioperatorias en comparación con el estándar de tratamiento (Froessler B. 2016). El panel de expertos concluyó que la evidencia es insuficiente para recomendar puntos de corte para los niveles de hierro, tipo de hierro a administrar, dosis o vía de administración. En definitiva, tanto en los documentos de consenso internacional para el manejo de la anemia en el paciente quirúrgico (Muñoz M. 2017(b))(Muñoz M. 2018(a)) como en el documento de Frankfurt del 2019 (Mueller MM. 2019), así como en otros documentos de opinión recientes (Zeller MP. 2019), se destaca, tanto la relativa escasez de evidencias sólidas para responder muchas de las preguntas formuladas, como la necesidad de realizar investigación adicional para poder mejorar la consistencia de las recomendaciones de actuación clínicas.

3.2.4 Ferroterapia

El objetivo de la ferroterapia es corregir el déficit de hierro, ya sea absoluto o funcional. En aquellas situaciones en que existe un componente inflamatorio (déficit funcional de hierro), como las neoplasias y los mismos procedimientos quirúrgicos, la intención del tratamiento es salvar el bloqueo de la movilización del hierro para la formación de hematíes que se produce por presencia de la hormona hepcidina.

3.2.4.1 Hierro oral

La administración de suplementos orales de hierro constituye el método menos invasivo de reposición de los depósitos férricos. Se recomiendan dosis diarias entre 150 y 200 mg de hierro elemental para el tratamiento de la deficiencia de hierro en adultos. Las formulaciones de hierro oral más utilizadas incluyen varias sales ferrosas (sulfato, fumarato, succinato, gluconato), que presentan mínimas diferencias respecto a su absorción y perfil de tolerabilidad. Otros preparados de sales férricas o ferrosas incluyen quelatos de aminoácidos, hierro carbonilo, complejo de hierro III polimaltosa y productos de liberación prolongada. Los complejos de polimaltosa tienen menos interacciones de absorción con la comida, leche u otros fármacos, y una tolerabilidad algo mejor que otras sales.

La principal desventaja del tratamiento con hierro oral reside en la elevada frecuencia de efectos adversos gastrointestinales a que se asocia, con incidencias entre un 10 y un 40%, principalmente de dolor abdominal, náuseas-vómitos, diarrea y/o estreñimiento. Esta mala tolerabilidad se traduce en problemas de adherencia, con tasas de incumplimiento terapéutico superiores al 10 o 20% (Cançado RD. 2011)(Muñoz M. 2018(b))(Tolkien Z. 2015).

En el caso de los pacientes con CCR, la absorción oral de hierro frecuentemente no puede compensar las pérdidas continuas debidas al tumor. En este tipo de pacientes, además, en que otra de las causas de anemia es la inflamación, el efecto del aumento de la hormona hepcidina, reguladora del metabolismo férrico, disminuye de manera importante la absorción intestinal y la movilización de los depósitos de hierro desde los macrófagos del sistema retículo-endotelial, dificultando que la ferroterapia oral sea eficaz. La

biodisponibilidad del hierro ferroso es del 10-15%, y la del hierro férrico es de un tercio a una cuarta parte de la del hierro ferroso. Si añadimos la disminución de la absorción duodenal secundaria al aumento de la hepcidina, la absorción de hierro puede ser tan solo de unos 2 a 16 mg diarios. Para alcanzar una repleción de los depósitos se requieren de 1.000 a 2.000 mg de hierro, por lo que pueden ser necesarios de 3 a 6 meses de tratamiento oral para reponer las reservas de hierro de la mayoría de los pacientes (Clevenger B. 2015). Las limitaciones de la utilización de la vía oral para la ferroterapia en los pacientes anémicos con CCR han dado un lugar preponderante a la administración de hierro por vía parenteral (Madrazo Z. 2011)(Leal-Noval SR. 2013)(Díaz-Cambronero O. 2015)(Muñoz M. 2018(b))(Ripollés-Melchor J. 2017)(Vaglio S. 2017).

3.2.4.2 Hierro intravenoso

La administración parenteral de hierro iónico tiene una toxicidad aguda inaceptable resultante de la liberación de hierro libre bioactivo. Existen preparaciones de hierro IV complejas que solventan este problema. Están formadas por un núcleo central (*core*) de hierro elemental recubierto por una capa glucídica que estabiliza el complejo y ralentiza la liberación del hierro. Los distintos preparados difieren en el tamaño del núcleo férrico y la identidad y densidad de la cubierta de carbohidratos. El peso molecular del complejo está en relación con el tamaño del núcleo y su cubierta, y determina su velocidad de degradación. La velocidad de degradación, a su vez, determina la liberación de hierro elemental a partir del complejo; una liberación acelerada del hierro elemental del complejo puede sobresaturar la capacidad de unión de la transferrina plasmática, con posibilidad de reacciones anafilactoides por exceso de «hierro libre», por lo que la dosis que se

administra, y el ritmo de infusión dependen de la velocidad de degradación. Por lo tanto, los complejos de mayor peso molecular son los que permiten administrar dosis mayores con seguridad (Madrazo Z. 2009)(Lyseng-Williamsom KA. 2009)(Muñoz M. 2015(a))(Bisbe E. 2014).

Los complejos actúan como profármacos, ya que transportan el hierro en el complejo de forma inactiva, y éste debe ser liberado del complejo para poder incorporarse a los depósitos y ser utilizado por el organismo de manera efectiva. Los complejos de hierro son fagocitados por las células del sistema retículo endotelial tras su administración intravascular, y es en el interior celular donde éste complejo es degradado, liberando el hierro bivalente, el cual se almacena como ferritina o se libera al plasma, donde se oxida a hierro trivalente por la ceruloplasmina y se incorpora a la transferrina.

Comparado con la ferroterapia oral, el hierro IV permite administrar dosis más elevadas de hierro en periodos más breves. El perfil de seguridad es distinto al del hierro oral: no tiene efectos gastrointestinales, sin embargo, tiene efectos adversos por hipersensibilidad y relacionados con el lugar de administración. Las reacciones menores al hierro IV más frecuentes son sensación de opresión torácica, eritema facial, prurito y urticaria. La incidencia de eventos adversos graves estaría en torno a < 1:250.000 dosis administradas. (Leal Noval SR. 2013)(Gómez-Ramírez S. 2019).

Globalmente, el hierro IV es más efectivo y necesita menos tiempo para repleccionar los depósitos en comparación con los suplementos de hierro orales. En el caso de los pacientes con CCR, caracterizados por tener un déficit funcional de hierro, responden más satisfactoriamente a la administración de hierro parenteral, sobre todo en el postoperatorio (Muñoz M. 2018(a)), de modo que se considera que cuando la vía oral es

inefectiva (por ejemplo, en inflamación, necesidad de repleción rápida de los depósitos de hierro, pérdidas sanguíneas) es preferible el hierro IV. La mayoría de los grupos de expertos en el manejo de la anemia perioperatoria recomiendan esta vía de administración (Leal-Noval SR. 2013)(Goodnough LT. 2011)(Vaglio S. 2017)(NICE guidelines [Internet], 2015).

Existen diferentes formulaciones de hierro IV; las más utilizadas en nuestro medio son las de hierro sacarosa y hierro carboximaltosa (Madrado Z. 2009)(González MV. 2016)(Muñoz M. 2018(b)). La tabla 10 resume las características y la posología de los diferentes preparados de hierro IV disponibles en España.

Tabla 10. Características y posología de los distintos preparados de hierro IV disponibles en España

Tipo de Fe IV	Fe Sacarosa (Venofer®)	Fe Dextrano Bajo PM (Cosmofer®)	Fe Carboximaltosa (Ferrinject®)	Fe Isomaltosa (Monoferro®)
Peso molecular	34-60 kDa	73-103	160	1000
Concentración	20 mg/mL	50 mg/mL	50 mg/mL	100 mg/mL
Dosificación	100-200 mg	100-200 mg	15-20 mg/kg	20 mg/kg
Dosis máx/infusión	200 mg	20 mg/kg	1.000 mg	20 mg/kg
Tiempo infusión	30 min	60 min	15 min	60 min
Readministración	48 horas	48-72 horas	7 días	2-7 días

PM: peso molecular; min: minutos

El hierro sacarosa tiene un peso molecular entre 30 y 60 kDa, y es el complejo de hierro que cuenta con más información publicada. Se ha descrito su uso en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria intestinal, *by-pass* gástrico, anemia inducida por quimioterapia, por sangrado uterino y en el periparto. Utilizando hierro sacarosa, se pueden administrar un máximo de 200 mg de hierro elemental en una administración de 1 hora de duración; la administración no puede repetirse hasta pasadas 48 horas, lo que significa una dosis máxima de 600 mg por semana y varias infusiones para un tratamiento.

El hierro carboximaltosa es una solución coloidal de nanopartículas que consiste en un núcleo de oxohidróxido de hierro trivalente estabilizado con carboximaltosa. Tiene un peso molecular 5 veces mayor que el hierro sacarosa, y una mayor estabilidad del complejo. Utilizando hierro carboximaltosa pueden administrarse hasta 1.000 mg de hierro elemental en una sola sesión de 15-20 minutos, con una dosis máxima de 20 mg/kg. La dosis puede repetirse con intervalos de 7 días en base al déficit de hierro calculado.

Tanto el hierro dextrano como el hierro isomaltosa se han asociado a una incidencia de reacciones de hipersensibilidad mayores que otros hierros; en concreto existe una alerta de seguridad respecto al hierro isomaltosa del año 2017 por la que se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con este medicamento por el riesgo elevado de reacciones de hipersensibilidad, hasta que se aclaren aspectos de seguridad (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, [Internet] 2017).

3.2.5 Protocolo de ferroterapia perioperatoria en nuestro centro

En 2012 se estableció en nuestro hospital una *Guía Clínica para el manejo de la anemia perioperatoria en los pacientes con CCR* que incluía recomendaciones para el tratamiento de la anemia y déficit de hierro tanto del pre como del postoperatorio.

En este protocolo, la optimización preoperatoria, se basaba en la administración de hierro sacarosa de forma ambulatoria en dosis repetidas de 200 mg a todos aquellos pacientes que presentaban al diagnóstico un valor de Hb < 13 g/dL o valores de metabolismo de hierro compatibles con ferropenia, según el déficit de hierro calculado mediante la fórmula de Ganzoni. En aquellos pacientes que no podían desplazarse, se pautaba hierro oral hasta el momento de la cirugía.

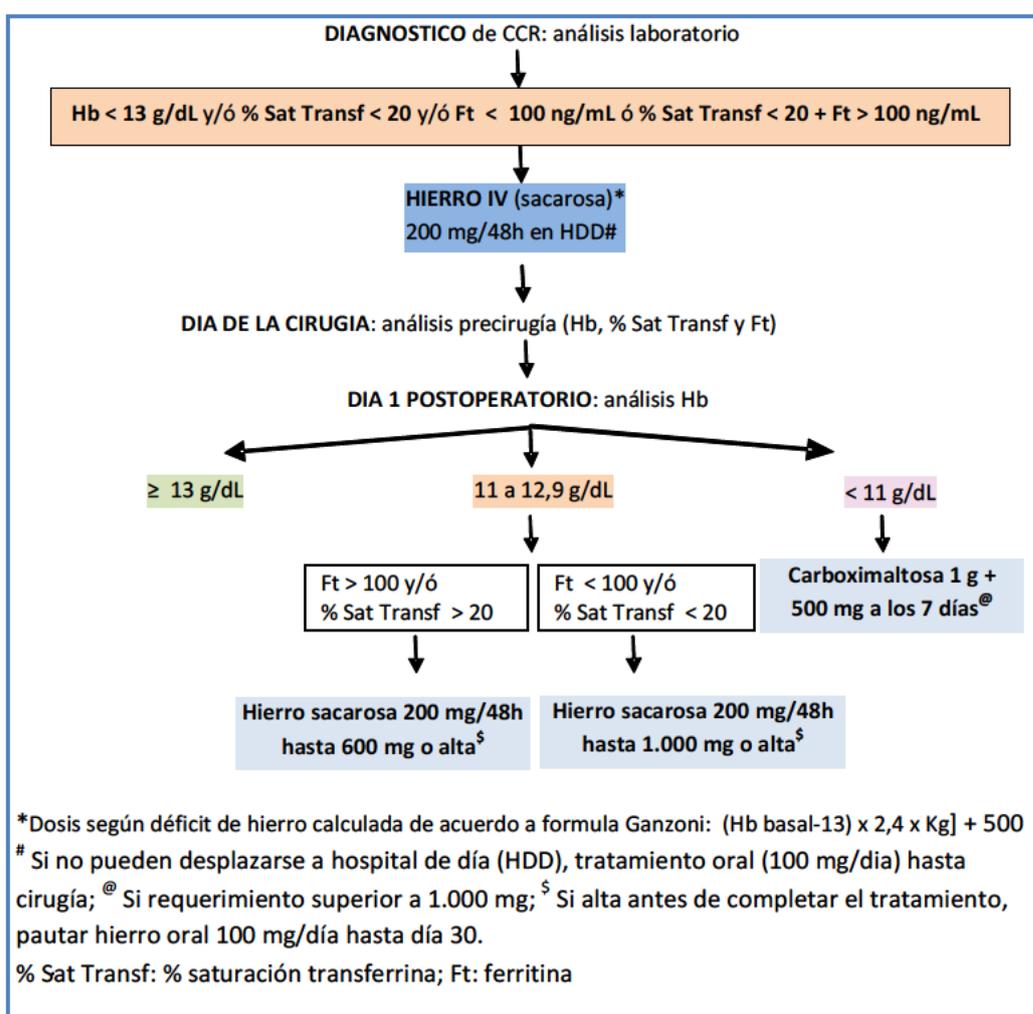
Tras la cirugía, y en función del grado de anemia o alteración del metabolismo del hierro, se recomendaba el uso de hierro sacarosa durante el periodo de hospitalización, administrándose dosis repetidas de 200 mg/48 h con un máximo de 3 sesiones/semana. En aquellos casos en que el paciente no podía completar el tratamiento por una estancia hospitalaria corta, se pautaba un tratamiento complementario al alta con hierro oral (100 mg/d) hasta nuevo control de Hb a los 30 días postcirugía. A lo largo de todo el periodo perioperatorio, de acuerdo con la política transfusional de nuestro centro, los pacientes recibían transfusión de sangre alogénica en las siguientes situaciones: valor de Hb < 7 g/dL, valor de Hb 7-9 g/dL con presencia de inestabilidad hemodinámica o descompensación cardiovascular y en aquellos casos con valor de Hb > 9 g/dL en situación de hemorragia aguda no controlada.

La priorización de la utilización de hierro sacarosa venía marcada, en buena parte, por criterios de eficiencia, considerando la diferencia de coste entre el hierro sacarosa y el hierro carboximaltosa, en el contexto de restricción presupuestaria secundaria a la crisis económica existente en aquellos años.

No obstante, en el periodo de implementación del protocolo, se instauró también otro cambio asistencial, consistente en un programa para reducir las estancias hospitalarias tras cirugía por CCR dentro del marco conceptual de cirugía "Fast-track", siguiendo las recomendaciones de la Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA), editada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) y contando con el apoyo de diferentes sociedades científicas españolas (Grupo de trabajo. 2014). La implementación de este programa determinaba que, en muchos casos, los pacientes no pudieran completar la dosis total de hierro requerida para cubrir el déficit

calculado antes del alta hospitalaria. Por este motivo, se acordó con la dirección del centro recomendar hierro carboximaltosa para tratar a los pacientes con mayor grado de anemia (Hb < 11 g/dL) si se preveía el alta hospitalaria precoz (en los primeros 4 días del postoperatorio), y mantener la pauta fraccionada con hierro sacarosa para todos los demás pacientes que requiriesen la administración de hierro parenteral (Figura 11).

Figura 11. Guía para el manejo de la anemia perioperatoria tras cirugía de CCR, Hospital de Sabadell (2012)



3.3 Justificación del proyecto

En nuestra práctica habitual, el tratamiento postoperatorio utilizado rutinariamente durante la hospitalización es el de la pauta fraccionada con hierro sacarosa siguiendo la política institucional de contención de gastos, en un intento de racionalizar y hacer más eficiente la utilización de los recursos, comprensible en un contexto de crisis económica. Se limita la utilización de hierro carboximaltosa a aquellos casos en que el paciente presenta mayor grado de anemia (< 11 mg/dL) y se prevé un alta precoz a su domicilio, con el fin de ofrecerle una pauta más adecuada que la de hierro oral y disminuir así el riesgo de complicaciones. A pesar de que el protocolo consideraba esta medida, teníamos la percepción de que con frecuencia no se aplicaba, y bajo el programa de “Fast Track”, una proporción importante de pacientes iniciaba el tratamiento estándar con dosis fraccionadas de 200 mg/48h de hierro sacarosa calculado en base al valor de Hb del día 1 de postoperatorio, y posteriormente recibía el alta hospitalaria antes de haber completado el tratamiento.

El riesgo de que la pauta fraccionada pudiera ser insuficiente para optimizar el estado del paciente post-cirugía, y las referencias de la literatura sobre la probable ineffectividad del tratamiento oral que se prescribía al alta para completar la dosis de hierro requerida, son conceptos basados generalmente en razonamientos fisiopatológicos y valoraciones de expertos, pero nunca se han comprobado con un diseño destinado a objetivarlo. Esto motivó que nos planteáramos comprobar si estas valoraciones publicadas se objetivaban en la práctica clínica real, y por lo tanto, si existían diferencias en eficacia entre ambas pautas.

Aproximamos el proyecto en dos fases; por una parte, quisimos valorar el grado de la aplicación de la Guía y describir los resultados de su aplicación en términos de control de la anemia en el primer mes del postoperatorio; también nos planteamos describir cuál era la dosis de hierro administrada en práctica clínica, para comprobar si la percepción de infratilización de la pauta con dosis única en pacientes con anemia moderada a severa (Hb < 11 g/dL) se correspondía con una realidad, y estimar la incidencia de anemia postoperatoria para poder realizar una primera aproximación de viabilidad a un diseño comparativo.

Posteriormente, realizamos una comparación aleatorizada de las pautas en los pacientes con valores de Hb < 11 g/dL, sin distinguir si eran o no tributarios a un alta “fast track”, para comprobar si la recomendación que realizábamos en el protocolo realmente podía tener un mejor resultado en términos de recuperación de la anemia.

Consideramos algunas posibles diferencias entre las pautas. Mientras los beneficios de una dosis única de 1.000 mg incluyen la comodidad, la seguridad en cuanto a la administración y la certeza de que el paciente recibe la dosis adecuada antes del alta, como contrapartida tiene un coste mucho mayor que el del hierro sacarosa, y no se ha comprobado que realmente se asocie a una mejor recuperación de la anemia en pacientes con CCR, ni que reduzca las consecuencias negativas de la anemia, o de las complicaciones asociadas frente a otras alternativas de manejo de la anemia en estos pacientes. Por otra parte, el hecho de que el cumplimiento de las pautas fraccionadas intravenosas dependa de la duración del ingreso del paciente, puede condicionar que las pautas fraccionadas se asocien a una infradosificación que, a su vez, se puede traducir en un fracaso terapéutico relevante. No obstante, el compuesto con carboximaltosa libera el hierro más lentamente, y si la cantidad

de hierro administrada es menos importante que la velocidad de cesión también podría ser menos eficaz.

Respecto a los posibles riesgos del tratamiento con hierro tras la cirugía de CCR, por analogía a lo que se ha descrito para las transfusiones, teóricamente la carga de hierro postquirúrgica se podría asociar a una mayor frecuencia de recaídas tumorales, a una mayor frecuencia de infecciones u otras complicaciones. No se conocen las diferencias en términos de seguridad entre la administración de las pautas fraccionadas o de dosis únicas. Si la seguridad de la administración de hierro es dependiente de la exposición máxima al producto, podría ser teóricamente mayor en un tratamiento fraccionado con hierro sacarosa, que al administrar dosis menores se asocia a niveles máximos de hierro más bajos, aunque la tolerabilidad podría ser peor en cuanto a los efectos derivados de la administración, o a los mediados por hipersensibilidad. Si por el contrario la seguridad depende de la velocidad de cesión de hierro, la situación sería inversa, y las dosis únicas de hierro carboximaltosa serían teóricamente más seguras.

En resumen, existía una ausencia de evidencias sobre el impacto clínico de aplicar una pauta de dosis única de 1 g de hierro carboximaltosa respecto a la administración de dosis fraccionadas de hierro sacarosa más hierro oral en el contexto postoperatorio en pacientes con CCR. La comparación de ambas pautas en cuanto a diferencias clínicamente relevantes y repercusiones sanitarias se consideró importante, especialmente si tenemos en cuenta que la anemia que afecta a estos pacientes en el período de convalecencia puede ser un importante factor de riesgo para la morbi-mortalidad.

El hecho de que las dos pautas nunca se hubieran comparado directamente en condiciones de práctica habitual hizo que nos planteáramos que su estudio podría ayudar a establecer

recomendaciones basadas en evidencia, proporcionando elementos sólidos para decidir recomendaciones destinadas a la adecuación del tratamiento con hierro IV en el postoperatorio de CCR, adaptadas a la situación clínica y al uso más racional de los recursos.

4 HIPOTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Hipótesis

4.1.1 Estudio observacional

En la práctica clínica habitual de nuestro centro, el cumplimiento de la Guía Clínica para el tratamiento de la anemia postoperatoria en pacientes intervenidos por neoplasia colorrectal es bajo, con infrautilización de hierro IV en términos de número de pacientes tratados y de dosis administrada, lo que resulta en una elevada prevalencia de anemia postoperatoria.

4.1.2 Ensayo clínico

El tratamiento de la anemia postoperatoria mediante una dosis única de 1 g de hierro carboximaltosa intravenosa antes del alta hospitalaria es más eficaz para conseguir un aumento del valor de la Hb a los 30 días que el tratamiento con dosis repetidas de hierro sacarosa 200 mg/48h durante el ingreso, seguidas de hierro oral a dosis de 100mg/d domiciliario, en pacientes que han sido intervenidos de neoplasia de colon o recto y que presentan un valor de Hb a día 1 postoperatorio < 11 g/dL.

4.2 Objetivos

4.2.1 Estudio observacional

4.2.1.1 Objetivo primario

Determinar la prevalencia de anemia el día 1 y 30 de postoperatorio de cirugía por cáncer colorrectal en condiciones de práctica clínica habitual.

4.2.1.2 *Objetivos secundarios*

En pacientes intervenidos por cáncer colorrectal en nuestro centro:

- Describir los cambios en la Hb desde el día 1 al 30 post-cirugía.
- Valorar el grado de la aplicación de la Guía Clínica para el manejo de la anemia perioperatoria: proporción de pacientes que recibieron hierro IV postoperatorio teniéndolo indicado según la guía.
- Describir la dosis de hierro administrada en práctica clínica.
- Describir las transfusiones sanguíneas administradas.
- Describir las complicaciones observadas en los 30 primeros días de postoperatorio.

4.2.2 *Ensayo clínico*

4.2.2.1 *Objetivo primario*

Comparar la eficacia de dos pautas de tratamiento con hierro IV en pacientes intervenidos de neoplasia colorrectal que presentan un valor de Hb el día 1 de postoperatorio < 11 g / dL, mediante la valoración del cambio en los niveles de Hb desde el día 1 al día 30 post-cirugía.

4.2.2.2 *Objetivos secundarios*

Comparar los resultados clínicos de dos pautas de tratamiento con hierro IV en pacientes intervenidos de neoplasia colorrectal que presentan un valor de Hb el día 1 de postoperatorio < 11 g / dL, en términos de:

- Porcentaje de pacientes con niveles de Hb ≥ 13 g/dL el día 30 de postoperatorio (objetivo secundario clave)

- Porcentaje de pacientes con niveles de Hb ≥ 11 g/dL y Hb ≥ 12 g/dL el día 30 de postoperatorio.
- Porcentajes de pacientes con anemia leve, moderada y grave a día 1 y 30 de postoperatorio en base a la escala de severidad de la anemia descrita por la OMS (leve: Hb 11-13 g/dL; moderada: Hb 8-10,9 g/dL; grave: < 8 g/dL) (WHO[Internet]. 2019).
- Metabolismo de hierro a los 30 días post-cirugía (hierro, ferritina, transferrina, % de saturación de la transferrina).
- Dosis total de hierro IV y oral administrado a día 30 de postoperatorio.
- Utilización de recursos: reingresos hospitalarios y número de días de ingreso en el primer mes de postoperatorio.
- Tasa transfusional en el postoperatorio.
- Complicaciones postoperatorias.
- Acontecimientos adversos asociados al tratamiento con hierro IV.
- Cumplimiento del tratamiento con hierro oral al alta hospitalaria.
- Calidad de vida a los 30 días.

5 METODOLOGIA

Con el fin de confirmar la hipótesis planteada se decidió realizar un ensayo clínico comparativo entre las dos pautas de hierro IV.

Previo al ensayo clínico, se realizó un estudio observacional retrospectivo para evaluar la aplicación de las recomendaciones de la *Guía Clínica para el manejo de la anemia perioperatoria en los pacientes con CCR* existente, la prevalencia de la anemia postoperatoria en pacientes con CCR, describir la evolución en los niveles de Hb en estos pacientes, y describir su manejo pre y postoperatorio. Se previó utilizar los resultados de este estudio para definir la población a incluir en el ensayo clínico, la variable principal del mismo, y el cálculo del tamaño muestral.

5.1 Estudio observacional

5.1.1 Diseño

Se realizó un estudio observacional retrospectivo a partir de datos extraídos de las historias clínicas de los pacientes intervenidos de cirugía neoplásica colorrectal programada durante el año 2013.

5.1.2 Pacientes

Se recogieron los datos de todos los pacientes mayores de 18 años intervenidos de forma programada de neoplasia colorrectal en el año 2013 en nuestro centro. Los pacientes sometidos a cirugía paliativa o de carácter urgente por complicaciones abdominales quedaron excluidos.

5.1.3 Obtención de los datos

A partir de los datos identificativos de los pacientes en el registro de cirugías por neoplasia de colon y recto se recuperaron los datos de los pacientes de las historias clínicas electrónicas (HCIS), y en papel en los casos en que fue necesario. Además, se recuperaron los datos referentes a la prescripción de hierro IV, incluyendo las dosis, a partir de los registros del servicio de farmacia del hospital.

Los datos se introdujeron anonimizados mediante un código disociado en una base de datos Access específica para el estudio.

5.1.4 Variables

- Características del paciente: edad, sexo, estado físico según la ASA (American Society of Anaesthesiologists [Internet] 2019)), patología concomitante, tipo de cirugía
- Valores de Hb al diagnóstico, día de la cirugía, día 1 postoperatorio (POP1) y día 30 postoperatorio (POP30)
- Prescripción postoperatoria de hierro IV y oral
- Dosis de hierro IV postoperatorio
- Tasa transfusional (%) (pacientes transfundidos/total muestra de pacientes) e índice transfusional (unidades/paciente del total de pacientes transfundidos)
- Complicaciones postoperatorias
- Efectos adversos relacionados con el hierro

Los datos que se recuperaron a partir de las historias clínicas se resumen en la tabla 12.

Tabla 12. Estudio observacional: datos obtenidos de las historias clínicas

DATOS OBTENIDOS DE LAS HISTORIAS CLINICAS
Edad
Sexo
ASA (<i>American Society of Anaesthesiologists</i>)*
Tipo de cirugía
Valor de la Hb en el momento del diagnóstico de la neoplasia
Valor de la Hb en el día de la cirugía (preintervención quirúrgica)
Valor de la Hb en el día 1 de postoperatorio (POP1)
Valor de la Hb en el día 30 de postoperatorio (POP30)
Prescripción de hierro oral e IV en el postoperatorio
Transfusiones
Efectos adversos relacionados con el hierro IV
Complicaciones postoperatorias

*Clasificación ASA (Anexo 1); Hb: hemoglobina; IV: intravenoso

Se definió la anemia como un valor de Hb < 13 g/dL en ambos sexos (Muñoz M. 2015 (a)) (Muñoz M 2017(b)). Se clasificó la anemia en base a las definiciones de la OMS (WHO[Internet], 2019) como leve (Hb 11-12,9 g/dL), moderada (Hb 8-10,9 g/dL) o severa (Hb <8 g/dL).

Se valoró la proporción de pacientes que se trataron de acuerdo con las recomendaciones de la *Guía Clínica para el manejo de la anemia perioperatoria en pacientes con CCR* vigente en el periodo estudiado, es decir, si los pacientes que presentaban anemia en el postoperatorio recibieron hierro IV de acuerdo con el déficit que presentarían. El cálculo del déficit (mg) se realizaba mediante la fórmula de Ganzoni ($[(13 - \text{Hb basal}) \times 2,4 \times \text{peso [kg]} + 500]$) (Ganzoni et al, 1970). Según se recomendaba en la guía clínica, se administraba el hierro sacarosa necesario según el cálculo realizado a dosis de 200 mg/48 horas, con un máximo de 3 dosis semanales. A los pacientes que no podían recibir la dosis completa de

hierro IV porque la estancia hospitalaria era corta, se les debía pautar hierro oral (100 mg/día) al alta.

5.1.5 Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) en abril de 2014 (código CEIC 2014/549). Se garantizó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes de forma que, una vez extraídos los datos requeridos, la identificación del paciente se eliminaba, y el registro pasaba a identificarse mediante un código disociado. Así los pacientes quedaban identificados en la base de datos del estudio con un número de orden y por lo tanto, ésta no contenía ningún dato personal de los pacientes. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y a que en todo momento se trabajaba con datos disociados que no permitían la identificación del paciente, el comité de ética autorizó una exención de obtención de consentimiento informado de los pacientes.

5.1.6 Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes y las variables continuas con medias y desviaciones estándar. Se realizaron comparaciones entre diferentes grupos de pacientes (por ejemplo, dependiendo de si habían recibido hierro IV o no) mediante el test de la Chi cuadrado o test exacto de Fisher para la comparación de variables cualitativas y la prueba de la t de Student o ANOVA para la comparación de medias, o sus equivalentes no paramétricos.

5.2 Ensayo clínico

5.2.1 *Diseño del estudio e intervenciones*

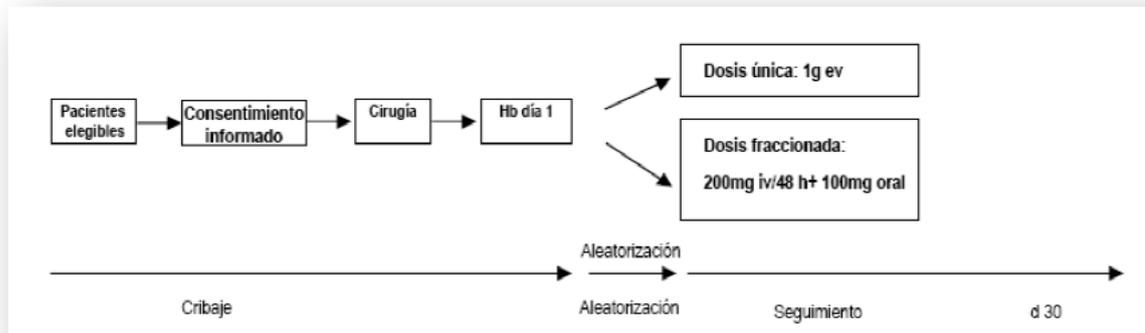
Para dar respuesta a la hipótesis y objetivos planteados, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, controlado, unicéntrico, abierto, que comparaba la efectividad de dos pautas de hierro IV diferentes para el tratamiento de la anemia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de CCR.

En la visita preoperatoria por el anestesiólogo, previa a la cirugía, se informaba a los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad y, si aceptaban participar en el estudio, firmaban el formulario de consentimiento informado. El primer día después de la cirugía (POP1), se determinaban los niveles de Hb y los pacientes que presentaban niveles < 11 g/dL se asignaban aleatoriamente a uno de los siguientes tratamientos del estudio:

- a) dosis única de 1.000 mg de hierro carboximaltosa (Ferrinject®, Vifor France) por vía intravenosa en una infusión de 15 minutos
- b) dosis repetidas de 200 mg de hierro sacarosa cada 48 horas desde el POP1 hasta el alta hospitalaria o hasta completar la dosis total equivalente al déficit de hierro de acuerdo con la fórmula de Ganzoni. Si los pacientes eran dados de alta hospitalaria antes de alcanzar las dosis calculadas, se prescribía hierro oral (100 mg/d) hasta el día 30 postcirugía (POP30).

Los pacientes con niveles de Hb \geq 11 g/dL no se incluían en el estudio y seguían el tratamiento de acuerdo con los protocolos del hospital. Después del alta hospitalaria, los pacientes se siguieron hasta el POP30.

Figura 13. Diseño del estudio



5.2.2 Población de estudio

Los pacientes mayores de 18 años que se sometían a una cirugía de CCR programada, con niveles de Hb <11 g/dL el POP1 y que habían firmado el formulario de consentimiento informado, se incluían en el estudio. Se excluían los pacientes que presentaban niveles de Hb \geq 11 g/dL, con riesgo anestésico ASA IV (American Society of Anaesthesiologists [Internet] 2019), con complicaciones quirúrgicas de grado IV de la clasificación de Clavien (Dindo D. 2004), mujeres embarazadas o en período de lactancia y pacientes con intolerancia conocida previa o reacciones adversas o con contraindicaciones al hierro IV. (tabla 14). La tabla 15 detalla los criterios de retirada del tratamiento y del estudio.

Tabla 14. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios Inclusión
Pacientes mayores de 18 años que van a ser sometidos a cirugía neoplásica colorrectal
Pacientes que presentan una Hb < 11 g/dL el día 1 de postoperatorio
Pacientes que otorguen su consentimiento informado a participar en el estudio
Criterios de Exclusión
Pacientes postoperados de neoplasia colorrectal electiva que presentan Hb \geq 11 g/dL el día 1 de postoperatorio
Pacientes que han presentado reacciones adversas al Fe IV anteriormente ó contraindicación al hierro IV según ficha técnica*
Pacientes con nivel de riesgo anestésico ASA IV
Pacientes que presentan complicaciones postoperatorias grado IV de Clavien**
Mujeres embarazadas o en período de lactancia
Cualquier circunstancia que a criterio del médico le pueda suponer un riesgo o perjuicio clínico la participación del paciente en el estudio ó que interfiera en las valoraciones de éste.

*Para evaluar la elegibilidad de los pacientes se consideraron las fichas técnicas de todos los fármacos utilizados durante el ensayo, conforme a la práctica clínica habitual. ** La clasificación de Clavien establece el grado de gravedad de la complicación (Anexo 1)

Tabla 15. Criterios de retirada del estudio

Retirada del tratamiento previsto en el protocolo*
Pacientes a los que se les transfundan concentrados de hematíes después de la intervención quirúrgica
Ingreso en Area de Críticos tras la cirugía
Pacientes que presenten complicaciones postoperatorias grado IV de Clavien
Pacientes en los que por cualquier motivo no relacionado con la indicación en estudio sea necesario interrumpir el tratamiento o sea imposible llevar a cabo las evaluaciones previstas en las visitas de seguimiento.
Pacientes en los que se considere que la participación en el estudio puede suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente.
<i>* La retirada del tratamiento no implicará necesariamente la retirada del seguimiento si el paciente consiente a continuar las evaluaciones y permite la utilización de sus datos.</i>
Retirada del estudio*
Pacientes que retiren su consentimiento informado, o en caso de imposibilidad de opinión por su estado clínico, cuyos representantes legales o familiares cercanos hayan retirado su consentimiento informado para participar en el estudio.
<i>* Para los pacientes retirados del estudio no se continuarán las evaluaciones previstas, aunque se continuarán utilizando sus datos si el paciente lo permite. Se descartarán los datos obtenidos solamente para aquellos pacientes que retiren su consentimiento para la utilización</i>

5.2.3 Aleatorización

Se creó una lista de aleatorización por bloques generada por ordenador (tamaño de bloque 8) con el módulo *WinPepi etcetera*, versión 3.26 (Abramson JH. 2011). La asignación al azar se estratificó por el nivel de Hb en el POP1 (estrato A si Hb < 10 g/dL o estrato B si Hb ≥ 10 g/dL). Se crearon sobres sellados individuales para cada paciente, identificados con el estrato correspondiente y numerados correlativamente dentro de cada estrato. Los pacientes preseleccionados se asignaron al azar a uno de los dos tratamientos del estudio el POP1, después de la cirugía y después de conocer los resultados de los análisis de sangre para los niveles de Hb, mediante asignación del número más bajo disponible en su estrato.

5.2.4 Procedimientos del estudio

- Durante la visita preoperatoria, el anestesiólogo informaba a los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad y, los que aceptaban participar en el estudio, firmaban el consentimiento informado. Durante esta visita y después de aceptar participar en el estudio, los pacientes completaban un cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) (Anexo 1).
- El día del ingreso, previo a la cirugía, se realizaba un análisis de sangre con Hb y metabolismo de hierro (sideremia, transferrina, ferritina y % de saturación de transferrina).
- El día 1 post-cirugía (POP1), después de verificar la elegibilidad (niveles de Hb < 11 g/dL), se asignaba el tratamiento al azar, mediante apertura del sobre sellado con el número correlativo menor disponible para el estrato correspondiente al sujeto reclutado. El tratamiento se pautaba, dispensaba y administraba conforme a los circuitos asistenciales habituales.
- El día 4 post-cirugía (POP4), se realizaba un nuevo análisis de sangre que evaluaba la Hb (Hb nadir), una vez estabilizado el efecto dilucional derivado de la administración de sueroterapia perioperatoria.
- Después del alta hospitalaria, los pacientes acudían a la visita de cirugía pasados 30 días de la intervención quirúrgica (POP30), realizándose nuevo control de laboratorio con Hb y metabolismo del hierro. En esta visita se pedía a los pacientes que completaran de nuevo el cuestionario QLQ-C30 y se valoraba el cumplimiento del hierro oral en aquellos pacientes a los que se les había prescrito.

Durante el período en que los pacientes estaban hospitalizados, se realizaban controles regulares para detectar eventos adversos o cualquier complicación. El tratamiento con hierro IV se suspendía en los pacientes que requerían ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos durante más de 3 días por complicaciones médicas o relacionadas con la cirugía, o en cualquier momento a criterio del médico encargado del cuidado del paciente en base a su estado clínico. Todos los pacientes eran seguidos hasta el POP30, independientemente de las complicaciones y/o cambios en el tratamiento.

La tabla 16 muestra en detalle los procedimientos del estudio

Tabla 16. Evaluaciones y desarrollo del estudio

	Visita preoperatorio	Día 1 Postoperatorio (POP1)	Día 4 Postoperatorio (POP4)	Día 30 Postoperatorio (POP30)
Consentimiento informado	X			
Historia clínica	X			
Elegibilidad	X	X		
Analítica con Hb		X		
Aleatorización		X		
Pauta de tratamiento		X		
Ferrotterapia preoperatoria. Dosis Fe recibida		X		
Tratamiento oncológico		X		
Cumplimiento de la pauta				X
Valoración clínica	X	X	X	X
Cuestionario calidad de vida	X			X
Acontecimientos adversos		X	X	X
Analítica	X	X	X	X

Hb: hemoglobina

5.2.5 Variables del estudio

La variable resultado principal del estudio fue el cambio en el valor de la Hb del POP1 a POP30.

Las variables secundarias incluyeron:

- Porcentaje de pacientes con niveles de Hb \geq 13 g/dL el POP30
- Porcentaje de pacientes con niveles de Hb \geq 11 g/dL y Hb \geq 12 g/dL el POP30

- Porcentajes de pacientes con anemia leve, moderada y grave a día 1 y 30 de postoperatorio en base a la escala de severidad de la anemia descrita por la OMS (leve: Hb 11-13 g/dL; moderada: Hb 8-10,9 g/dL; grave: < 8 g/dL) (WHO[Internet]. 2019).
- Cambios en los parámetros del metabolismo del hierro (ferritina, transferrina, % de saturación de transferrina) desde la cirugía a POP30
- Dosis totales de hierro IV y oral recibidas hasta POP30
- Uso de recursos de salud después de la cirugía (número de reingresos, estancia hospitalaria)
- Número de transfusiones realizadas durante el postoperatorio
- Número de complicaciones médicas y quirúrgicas
- Reacciones adversas reportadas por el paciente
- Cambios en la puntuación del cuestionario de calidad de vida QLQ-C30.

Además, se recogieron variables descriptivas de la población:

- Riesgo ASA
- Comorbilidades
- Duración y tipo de cirugía
- Pérdidas sanguíneas intraoperatorias
- Valor de Hb y metabolismo de hierro al diagnóstico
- Valor de Hb y metabolismo de hierro precirugía
- Optimización preoperatoria de la Hb con hierro IV en los 3 meses previos a la cirugía
- Transfusiones en los 3 meses previos a la cirugía

- Tratamiento oncológico preoperatorio

Para el cálculo de la hemorragia quirúrgica se utilizó la fórmula clásica sugerida por Brechter et al (Brechter ME. 1997):

Masa eritrocitaria perdida = volumen plasmático x (Masa eritrocitaria preop. – Masa eritrocitaria día 5)

Volumen plasmático = superficie corporal x 2530 para los hombres

Volumen plasmático = superficie corporal x 2430 para las mujeres

Masa eritrocitaria preop. = hematocrito preoperatorio

Masa eritrocitaria día 5 = hematocrito día 5 de postoperatorio

En caso de transfusión a lo largo del periodo que va desde el hematocrito preoperatorio al día 5 de postoperatorio, debería hacerse una rectificación a la fórmula sumándole la masa eritrocitaria transfundida. Se calcula que un concentrado de hematíes contiene aproximadamente 150 mL de masa eritrocitaria, de manera que la fórmula quedaría:

Masa eritrocitaria perdida =
volumen plasmático x (Masa eritrocitaria preop.– Masa eritrocitaria día 5) + Masa eritrocitaria transfundida

5.2.6 Recogida y gestión de datos

Los datos del estudio se recopilaron en cuadernos de recogida de datos (CRD) en papel diseñados para el estudio. Se realizó una monitorización ajustada al riesgo por parte de personal independiente del equipo investigador, que consistió en verificar todos los formularios de consentimiento informado, la integridad de todos los CRD y la verificación de los datos de origen para una muestra aleatoria de pacientes. Los datos fueron introducidos en la base de datos del estudio por el investigador principal. Los pacientes se identificaron mediante un código numérico y no se incluyó información personal en el CRD ni en la base de datos.

5.2.7 Método estadístico

5.2.7.1 Tamaño de la muestra

El tamaño muestral se basó en los datos obtenidos en el estudio observacional. Se partió de la hipótesis planteada de que la diferencia en el cambio en los niveles de Hb (objetivo primario) entre las dos pautas estudiadas sería igual o mayor a 0,75 g/dL. Asumiendo una protección frente al error de tipo 1 del 5% bilateral, frente a errores tipo 2 del 20% (potencia del 80%) y, asumiendo una desviación estándar común de 1,3, se previó incluir un total de 48 pacientes por grupo.

5.2.7.2 Poblaciones de análisis

Se definieron, a priori, tres poblaciones de análisis:

- **Población de análisis por intención de tratar (ITT):** se consideraron todos los pacientes aleatorizados con al menos una medición de Hb después de la POP1. A los pacientes con evaluaciones de POP30 faltantes (objetivo principal) se les asignó el último valor disponible después de POP1.
- **Población de análisis por intención de tratar modificada (mITT):** esta población incluyó a todos los pacientes aleatorizados con evaluaciones de Hb disponibles en el POD30, independientemente de si se habían adherido a los procedimientos del protocolo del estudio.
- **Población de protocolo (PP):** la constituyeron los pacientes de las poblaciones de ITT modificadas que recibieron tratamiento de acuerdo con el protocolo del estudio y sin ninguna desviación de protocolo relevante que pudiera afectar las principales evaluaciones de eficacia (por ejemplo, transfusión).

Se previó que el análisis de eficacia principal se realizara en la población por protocolo. Las otras dos poblaciones se utilizaron para el análisis de seguridad y para un análisis de sensibilidad para el criterio de valoración principal.

5.2.7.3 Estadística descriptiva

Las características de los pacientes se describieron por grupo de tratamiento y para toda la muestra de pacientes. Las variables cuantitativas se presentaron como medias con desviaciones estándar y/o como medianas y rangos intercuartiles, según aplicase. Los datos cualitativos se presentaron como frecuencias absolutas y relativas.

5.2.7.4 Estadística inferencial

Las diferencias en la variable principal (cambio en los niveles de Hb desde el día 1 hasta el día 30) entre los grupos de tratamiento se compararon mediante un análisis de covarianza (ANCOVA), utilizando el valor de la Hb en el día 1 como covariable.

Para la comparación de la variable secundaria clave, el porcentaje de pacientes con niveles de Hb en POD30 \geq 13 g/dL, así como para otras variables categóricas se aplicaron pruebas de Chi cuadrado o Fisher, según aplicase.

Las variables continuas se analizaron mediante la prueba T de student o las pruebas no paramétricas correspondientes. Se definió *a priori* un análisis de subgrupos para la variable de estratificación (Hb < 10 g/dL y Hb \geq 10 g/dL).

Se realizó un análisis exploratorio para identificar las variables que podían estar asociadas a cambios más grandes en los niveles de Hb e identificar subgrupos de pacientes que

podieran beneficiar a la mayor parte de la dosis única de hierro IV y se llevaron a cabo análisis de interacciones mediante un análisis de la variancia univariado.

5.2.7.5 Factibilidad

A pesar de la gran cantidad de cirugías electivas de CCR realizadas en nuestro hospital (en promedio se realizan 200 cirugías de CRC cada año), el ritmo del reclutamiento estuvo limitado por el hecho de que sólo se incluyeron los pacientes con niveles de Hb de menos de 11 g/dL. La mejora en los resultados de optimización de la anemia preoperatoria respecto de las estimaciones realizadas en base al estudio observacional determinó que la previsión inicial de 18 meses de reclutamiento requiriera una extensión, de modo que el reclutamiento comenzó en septiembre de 2015 y finalizó en mayo de 2018.

5.2.7.6 Aspectos éticos

Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de cada participante antes de que se llevara a cabo cualquier procedimiento relacionado con el ensayo. Este ensayo se acogió a la Declaración de Helsinki y los principios de buenas prácticas clínicas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Parc Taulí en abril de 2015 y por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) en julio de 2015. El estudio se registró en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE (EudraCT: 2015-001005-13).

6 RESULTADOS

6.1 Estudio observacional

6.1.1 Población estudiada

En los 12 meses estudiados entre enero y diciembre de 2013, 159 pacientes se sometieron a una cirugía electiva dentro del Programa de Diagnóstico Rápido de CCR. Todos ellos pudieron ser identificados y su información recogida para el estudio.

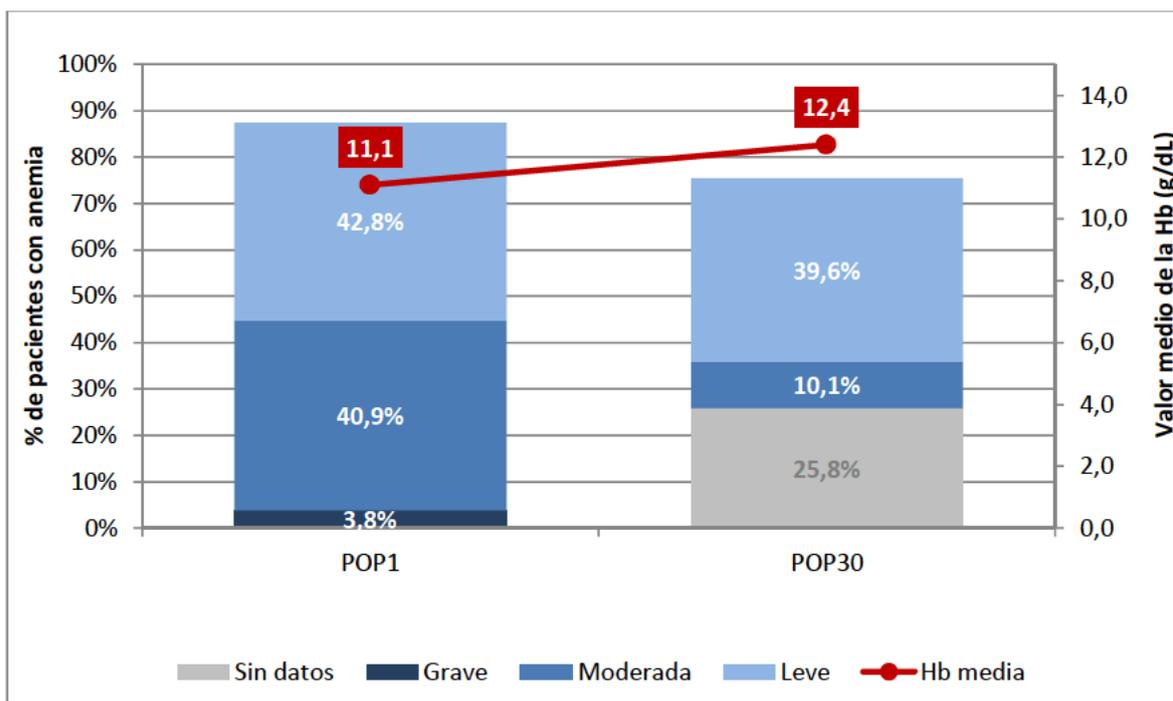
La media de edad fue de 69,9 (38-89) años, y el 66,3 % eran hombres. El 73,6 % de los pacientes eran ASA I-II. Fueron intervenidos de colon 117 (73,2%) pacientes; el resto, 42 (26,8%), se sometieron a resección de recto. El tipo de resección quirúrgica más común fue la resección del colon izquierdo (38,1%).

6.1.2 Prevalencia de anemia postoperatoria

El día POP1 la prevalencia de anemia fue del 87% (139): 68 pacientes (42,8%) presentaron anemia leve, 65 (40,9%) moderada y 6 (3,8%) severa; el día POP30 la prevalencia fue del 49,16% (79 pacientes): el 39,6% tuvieron anemia leve, el 10,1% moderada y ningún paciente tuvo anemia grave. Para 41 pacientes (25,8%) los niveles de Hb del día POP30 no estaban disponibles.

El valor promedio (DE) de la Hb el día POP1 fue de 11,1 (1,6) g/dL, y el día POP30 fue de 12,4 (1,4) g/dL (Figura 17).

Figura 17. Prevalencia de anemia postoperatoria – estudio observacional



POP1 y POP30: días 1 y 30 de postoperatorio; Hb: hemoglobina

6.1.3 Ferroterapia

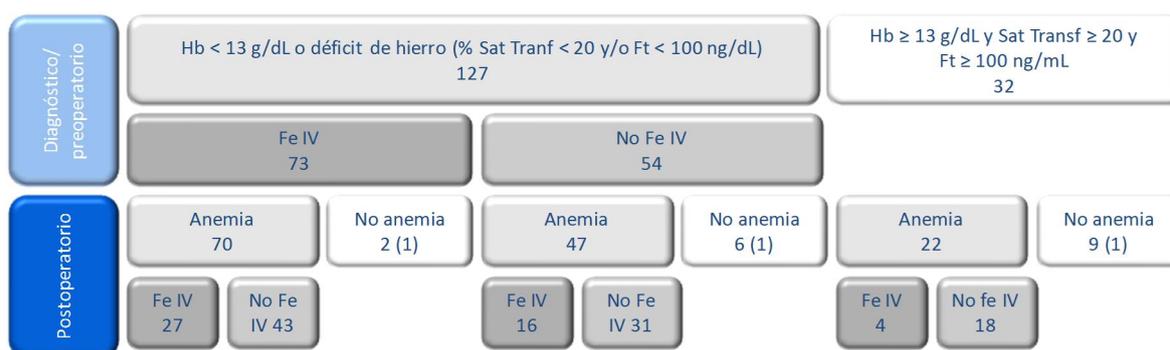
De los 139 pacientes que presentaban anemia postoperatoria, 47 (34%) recibieron hierro IV de acuerdo con lo previsto en la Guía Clínica, en todos los casos excepto en 2 pacientes, en forma de hierro sacarosa. El 66% de los pacientes anémicos no recibieron la pauta de hierro IV que les correspondía por protocolo.

Aunque no estaba previsto cuando se establecieron los objetivos del estudio observacional retrospectivo, se recopilaron los datos referentes a la optimización preoperatoria de la Hb con hierro IV de los pacientes incluidos en el estudio. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que, de los 139 pacientes que presentaban anemia el POP1, el 52,51% (73 pacientes) habían recibido hierro IV antes de la cirugía por presentar anemia (Hb < 13 g/dL)

y/ó déficit de hierro (ferritina <100 ng/dL y % Sat Transferrina < 20) en el momento del diagnóstico.

La figura 18 muestra el tratamiento con hierro IV recibido por los pacientes antes y después de la cirugía.

Figura 18. Tratamientos con hierro perioperatorios – estudio observacional



Anemia: Hb < 13 g/dL; (1) En un paciente los niveles de Hb no estaban disponibles;
Fe IV: Hierro intravenoso; Ft: Ferritina; % Sat Transf: % saturación de transferrina

Las dosis medias (DE) de hierro IV administradas antes de la cirugía fueron de 1.250 (385,8) mg. En el postoperatorio, las dosis medias (DE) de hierro IV administradas fueron de 466,7 (336,7) mg. Se prescribió hierro oral al alta hospitalaria al 2,5% de los pacientes.

Los niveles medios (DE) de Hb en el momento del diagnóstico de los pacientes que recibieron hierro IV como optimización preoperatoria fue de 11,04 (1,3) g/dL. Un grupo de pacientes anémicos al diagnóstico no recibieron hierro IV (54 pacientes). El valor medio (DE) de Hb en este grupo de pacientes era de 12,7 (1,9) g/dL.

El día POP1, los niveles medios (DE) de Hb de los 47 pacientes que presentaron anemia y recibieron ferroterapia IV postoperatoria fueron de 9,9 (1,4) g/dL. No recibieron hierro IV postoperatorio 92 pacientes anémicos, con un valor medio (DE) de Hb de 11,3 (1,2) g/dL.

Por lo tanto, la adherencia al protocolo de tratamiento de la anemia perioperatoria fue del 57,4% en el preoperatorio (73 de 127 pacientes anémicos al diagnóstico recibieron hierro IV, y 54 no) y del 33,81% en el postoperatorio (47 de 139 pacientes anémicos el POP1 recibieron hierro IV y 92 no).

6.1.4 Cambios en la Hb desde el diagnóstico hasta el POP30

Los cambios observados en los niveles de la Hb entre el diagnóstico y el día de la intervención quirúrgica se presentan en la tabla 19, en función de la ferroterapia IV administrada para optimización de la Hb antes de la cirugía.

Tabla 19. Cambios en los niveles de Hb entre el diagnóstico y el día de la cirugía en función de la optimización preoperatoria con hierro IV

	Hierro IV PREOP	No hierro IV PREOP	p	Total
Cambios en la Hb entre el diagnóstico y el día de la cirugía (g/dL)				
n	73	85*		158*
Media (DE)	0,46 (1,63)	-0,56 (1,11)	<0,001	-0,09 (1,46)
Mediana	0,20	-0,70		-0,40
Rango	-2,80 – 5,00	-2,50 – 4,20		-2,80 – 5,00

PREOP: preoperatorio; Hb: hemoglobina; IV: intravenoso; DE: desviación estándar; *Valor de Hb el día de la cirugía ausente en 1 paciente del grupo No hierro IV PREOP.

Los cambios observados en los niveles de la Hb entre el POP 1 y POP 30 se presentan en la tabla 20, en función de la ferroterapia IV administrada para tratamiento de la anemia después de la cirugía.

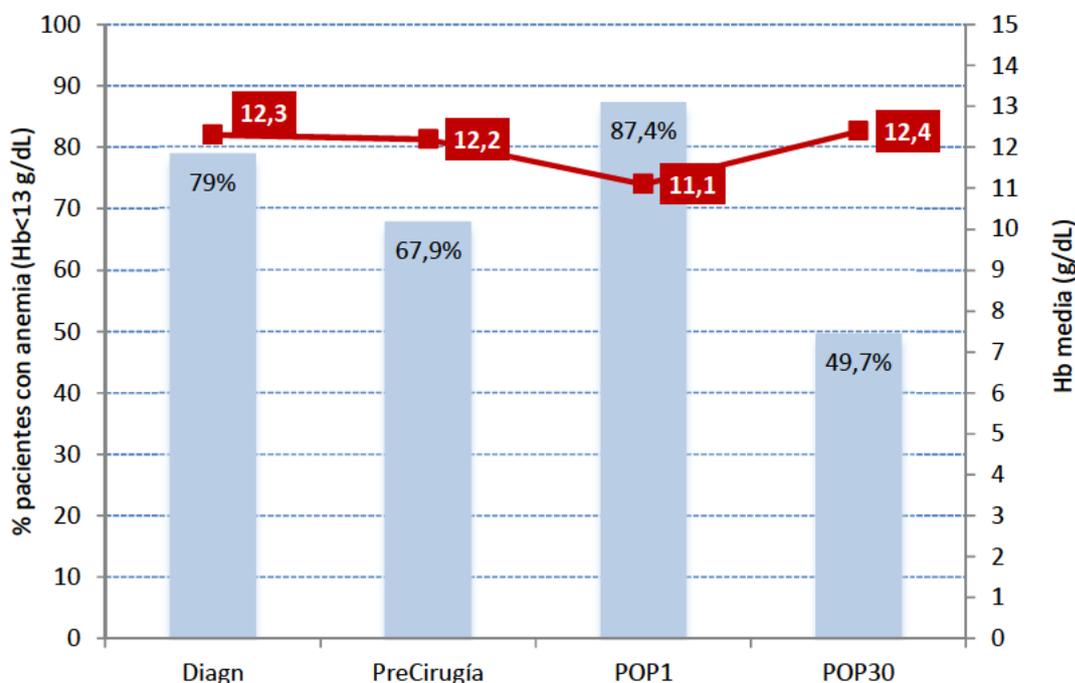
Tabla 20. Cambios en los niveles de Hb entre el POP1 y el POP30 en función del tratamiento postoperatorio con hierro IV

	Hierro IV POSTOP	No hierro IV POSTOP	p	Total
Cambios en Hb entre la valoración el POP1 y el POP30 (g/dL)				
n	35*	83**		118*, **
Media (DE)	1,89 (1,51)	0,87 (1,22)	<0,001	1,17 (1,39)
Mediana	2,00	1,00		1,20
Rango	-2,10 – 4,50	-2,30 – 4,50		-2,30 – 4,50

POSTOP: postoperatorio; Hb: Hemoglobina; IV: intravenoso; DE: Desviación estándar; *valores de Hb POP30 ausentes en 12 pacientes del grupo Hierro IV POSTOP **valores de Hb POP30 ausentes en 9 pacientes del grupo No hierro IV POSTOP

La Figura 21 muestra la prevalencia de anemia considerando todos los pacientes incluidos en el estudio y los valores medios de Hb de la población estudiada en los cuatro puntos temporales definidos por el estudio.

Figura 21. Anemia al diagnóstico, precirugía y POP 1 y 30



Hb: hemoglobina; Diagn: al diagnóstico; POP1 y POP30: días 1 y 30 de postoperatorio

6.1.5 Transfusiones

La tasa transfusional postoperatoria fue del 6,9% (11 de los 159 pacientes estudiados). Del total de transfusiones, 7 fueron realizadas en pacientes tratados con hierro IV postoperatorio (7/49, 14,3%) y 4, en pacientes no tratados (4/110, 3,6%). Se transfundió una unidad a 5 pacientes, 2 unidades a otros 5 pacientes y 3 unidades a 1 paciente (índice transfusional: 1,63 concentrados de hematíes/paciente del total de transfundidos)

6.1.6 Complicaciones

En 17 pacientes (10,7%) se produjeron complicaciones hemorrágicas postoperatorias, que consistieron en rectorragia (7 pacientes), hemoperitoneo (4 pacientes) y hematoma de la herida quirúrgica (6 pacientes). De los 17 pacientes que presentaron hemorragia, 3 requirieron transfusión (17,64%).

Se observaron complicaciones infecciosas en 24 pacientes (15,1%), y consistieron en dehiscencia de sutura con peritonitis y / o absceso intrabdominal (15 pacientes), infección de la herida (7 pacientes), infecciones del tracto urinario (5 pacientes), infecciones respiratorias (4 pacientes) y bacteriemia (1 paciente). En el subgrupo de pacientes con infecciones, 3 pacientes requirieron transfusión (tasa transfusional del 8,3%).

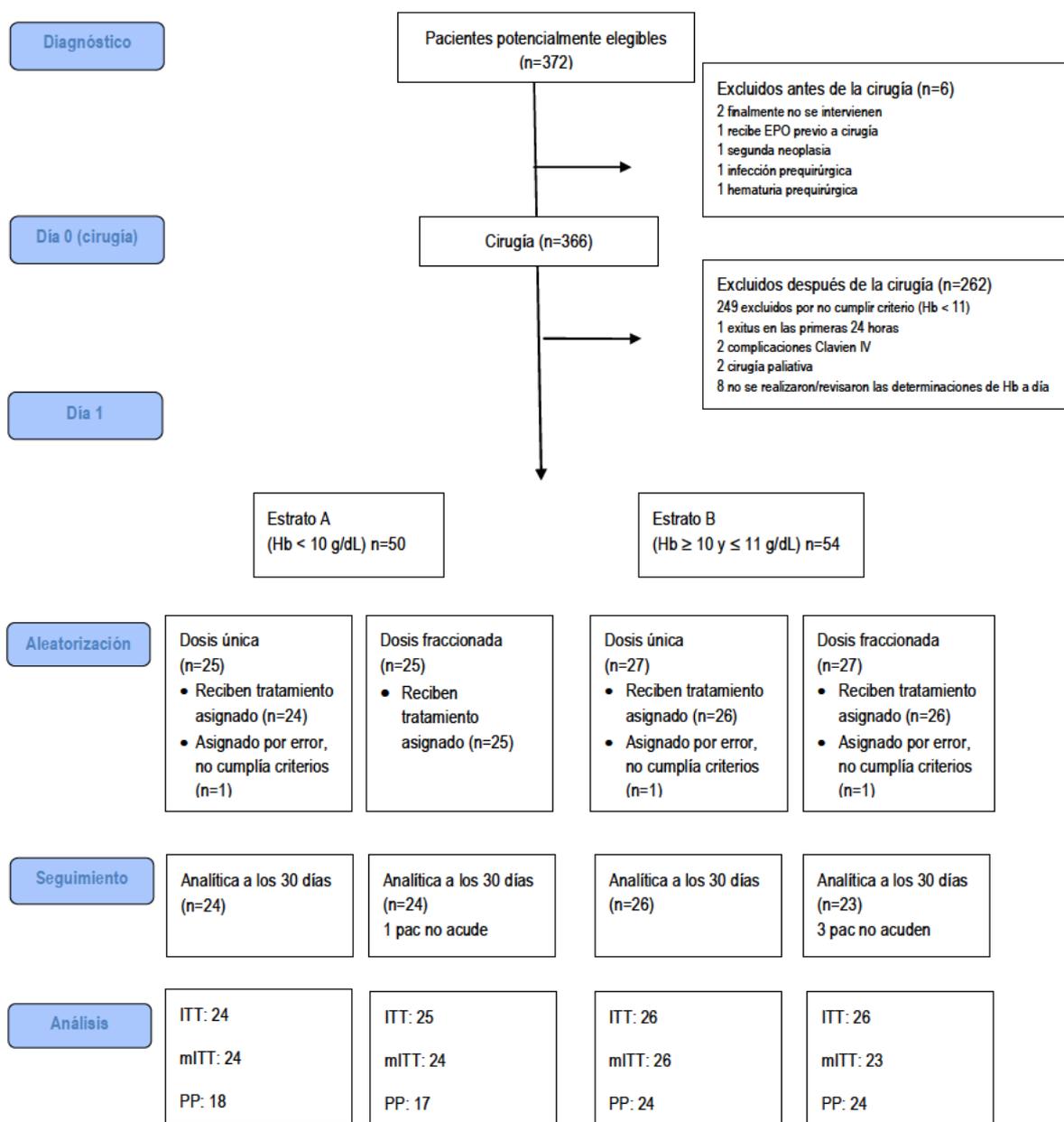
6.2 Ensayo clínico

6.2.1 Disposición de pacientes

Desde septiembre de 2015 hasta mayo de 2018 fueron cribados 372 pacientes diagnosticados de neoplasia colorrectal y propuestos para cirugía curativa de forma programada.

La disposición de pacientes se muestra en la Figura 22.

Figura 22. Disposición de pacientes



EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; ITT: población por intención de tratar; mITT: población por intención de tratar modificada; PP: población por protocolo

Se excluyeron del estudio 271 pacientes por diferentes causas, principalmente por presentar niveles de Hb ≥ 11 g/dL el POP1. Finalmente, 101 pacientes cumplieron criterios de inclusión, fueron aleatorizados y recibieron el tratamiento del estudio.

Tras el proceso de aleatorización, 50 pacientes fueron asignados a recibir 1 g de hierro carboximaltosa el POP1 (grupo CXM); de ellos, 24 se incluyeron en el estrato A al presentar un valor de Hb < 10 g/dL y 26 en el estrato B (Hb 10-10,9 g/dL).

El grupo que recibía hierro sacarosa en dosis fraccionadas hasta cubrir el déficit indicado en base a la fórmula de Ganzoni comprendía 51 pacientes (grupo SAC). Dentro de este grupo, 25 pacientes entraron en el estrato A y 26 en el estrato B.

Finalmente, las poblaciones de análisis fueron las siguientes:

- Población de análisis por intención de tratar (ITT): 101 pacientes
- Población de análisis por intención de tratar modificada (ITTm): 97 pacientes
- Población por protocolo (PP): 83 pacientes, quienes cumplían criterios de inclusión y exclusión, disponían de las determinaciones de Hb el día 30 y no recibieron transfusiones durante el postoperatorio.

Finalmente debido a la escasa diferencia entre las poblaciones por intención de tratar y por intención de tratar modificada, los resultados se presentan sólo para la población por protocolo (resultante de la extracción de los pacientes transfundidos) y para la población por intención de tratar.

6.2.2 Características basales de los pacientes

La edad media de los participantes fue de 71,84 años (DE:11,23) y un 56,73% de la muestra eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaban ASA I o II (61,4%).

El 61,39% de los pacientes (62) tenían la neoplasia localizada en el colon, el resto en el recto (39 pacientes). Fueron más frecuentes los tumores de colon derecho que los de colon

izquierdo (58,1% y 41,9% respectivamente) y un 38,61% se encontraban en un estadio tumoral III-IV.

Dos pacientes presentaban metástasis hepáticas diagnosticadas en el preoperatorio (uno en el grupo SAC y otro en el grupo CXM).

Prácticamente todos los pacientes incluidos fueron intervenidos quirúrgicamente por vía laparoscópica; sólo 14 pacientes (13,86%) se operaron con cirugía abierta (reconversión a laparotomía).

Un 88,18% (82) de los pacientes presentaron anemia ($Hb < 13$ g/dL) en el momento del diagnóstico de la neoplasia, con un valor medio de Hb de 11,19 g/dL (DE:2,13). De ellos, 58 pacientes (70,73%) presentaban déficit de hierro (ferritina < 100 y/o % de saturación de transferrina < 20). Presentaban también déficit de hierro, pero sin anemia ($Hb > 13$ g/dL) al diagnóstico, 12 pacientes (11,88%). No estaban disponibles los datos de metabolismo de hierro en el momento del diagnóstico para 27 pacientes.

La prevalencia de anemia precirugía ($Hb < 13$ g/dL) fue de 88,12%. El control analítico precirugía mostró un valor medio de Hb de 11,32 g/dL (DE:1,46) mientras que la media de los niveles de ferritina fue de 401,75 ng/mL y del % de saturación de transferrina de 24,14.

Las pérdidas sanguíneas medias (DE) calculadas para la cirugía laparoscópica fueron de 205,77 (216,10) mL, y las correspondientes a los pacientes que se sometieron a cirugía abierta fueron de 280,85 (DE:232,70) mL; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos aproximaciones. Considerando la localización del tumor, las pérdidas sanguíneas medias (DE) calculadas en la cirugía de recto fueron de 226,63 (224,07)

mL y las de la cirugía de colon de 207,85 (216,36) mL, respectivamente, sin diferencias significativas entre localizaciones (tabla 23).

Tabla 23. Pérdidas hemáticas estimadas durante la cirugía

	n (%)	Pérdidas sangre (mL) media (DE)
Vía quirúrgica		
Laparoscopia	87 (86,10)	205,77 (216,10)
Laparotomía	14 (13,90)	280,85 (232,70)
Tipo de resección		
Colon	64 (63,40)	207,85 (216,36)
Recto	37 (36,70)	226,63 (224,07)

DE: desviación estándar

El día 1 del postoperatorio, la disminución media (DE) del valor de la Hb fue de 1,54 (1,30) g/dL respecto al valor precirugía, siendo el nivel medio (DE) de concentración de Hb de 9,79 (0,92) g/dL.

Del total de la muestra, 54 pacientes (53,46%) habían recibido optimización preoperatoria con hierro IV.

El periodo de tiempo transcurrido desde la feroterapia preoperatoria con hierro IV hasta la cirugía fue de 33,75 días de media (DE:25,05).

Los datos sobre la optimización preoperatoria se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Optimización preoperatoria con hierro IV por grupo de tratamiento

	Grupo SAC (n=51)	Grupo CXM (n=50)	Total (n=101)
Optimización preoperatoria con hierro IV, n (%)	21 (41,18%)	33 (66,00%)	54 (53,46%)
Dosis total administrada (mg)			
Media (DE)	1.595,24 (809,00)	1.431,25 (660,01)	1.496,23 (720,03)
Mediana	2.000	1.000	1.000
Tiempo hierro IV-cirugía (días)			
Media (DE)	32,30 (18,25)	34,66 (28,75)	33,75 (25,05)
Mediana	31,50	31,00	31,50

SAC: hierro sacarosa; CXM: carboximaltosa; DE: desviación estándar; IV: intravenoso;

Las características clínicas y los valores hematológicos basales fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

La tabla 25 resume las características basales de los pacientes según el grupo de tratamiento.

Tabla 25. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio por grupo de tratamiento

	Grupo SAC (n=51)	Grupo CXM (n=50)	Total (n=101)
Edad (años) media (DE)	70,82 (12,08)	72,88 (10,30)	71,84 (11,23)
Sexo n (%)			
Hombres	25 (49,0%)	19 (38,0%)	44 (43,6%)
Mujeres	26 (51,0%)	31 (62,0%)	57 (56,4%)
Peso (Kg) media (DE)	67,94 (13,36)	69,78 (14,62)	68,85 (13,96)
Talla (cm) media (DE)	160,18 (8,80)	156,82 (7,96)	158,51 (8,52)
ASA n (%)			
I-II	33 (64,7%)	29 (58,0%)	62 (61,4%)
III	18 (35,3%)	21 (42,0%)	39 (38,6%)
Localización tumor n (%)			
Colon derecho-transverso	20 (39,2%)	16 (32%)	36 (35,7%)
Colon izquierdo	10 (19,6%)	16 (32%)	26 (25,7%)
Recto	21 (41,2%)	18 (36%)	39 (38,6%)
Estadaje tumor (TNM) n (%)			
Estadio I-II	31 (60,8%)	31 (62,0%)	62 (61,4%)
Estadio III-IV	20 (39,2%)	19 (38,0%)	39 (38,6%)
Neoadyuvancia (QTP) n (%)	11 (21,6%)	5 (10%)	16 (15,8%)
Valores hematológicos diagnóstico, media (DE)			
Hb, g/dL	11,28 (2,24)	11,08 (2,01)	11,19 (2,13)
Transferrina, mg/dL	270,00 (49,90)	254,47 (57,58)	262,13 (54,11)
Saturación transferrina, %	13,44 (9,45)	10,59 (5,53)	12,04 (7,85)
Ferritina, ng/mL	89,57 (194,64)	102,77 (262,76)	96,17 (229,77)
Valores hematológicos precirugía, media (DE)			
Hb, g/dL	11,38 (1,36)	11,25 (1,56)	11,32 (1,46)
Transferrina, mg/dL	209,49 (49,79)	200,84 (52,48)	205,68 (50,87)
Saturación transferrina, %	21,61 (14,69)	27,52 (19,77)	24,14 (17,19)
Ferritina, ng/mL	346,35 (531,39)	472,11 (491,67)	401,75 (515,07)
Técnica quirúrgica n (%)			
Laparoscopia	46 (90,2%)	41 (82,0%)	87 (86,1%)
Conversión a cirugía abierta	5 (9,8%)	9 (18,0%)	14 (13,9%)
Hemicolectomía derecha	19 (37,3%)	15 (30,0%)	34 (33,7%)
Hemicolectomía izquierda	12 (23,5%)	15 (30,0%)	27 (26,7%)
Colectomía subtotal	0 (0,0%)	3 (6,0%)	3 (3,0%)
Resección de recto	20 (39,2%)	17 (34,0%)	37 (36,7%)
Duración cirugía (min), media (DE)	188,32 (67,63)	206,62 (74,85)	197,47 (71,57)
Valor Hb POP1 (g/dL), media (DE)	9,73 (0,95)	9,84 (0,90)	9,79 (0,92)

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; DE: desviación estándar; IV: intravenoso; ASA: American Society of Anaesthesiologists; TNM: estadaje tumoral, Tumor, Nódulos, Metástasis; QTP: quimioterapia; POP1: día 1 postoperatorio; min: minutos

La descripción de las características basales y de la optimización preoperatoria analizados por estratos y grupo de tratamiento (estrato A: Hb POP1 < 10 g/dL; estrato B: Hb POP1 10-10,9 g/dL) se encuentran en el anexo 2.

6.2.3 Tratamiento del estudio

De los 101 pacientes tratados en el estudio, 50 pacientes fueron asignados a recibir 1.000 mg de hierro carboximaltosa el día 1 de postoperatorio (grupo CXM) y 51 a recibir hierro sacarosa (grupo SAC), con la pauta fraccionada de 200 mg/48h hasta cubrir el déficit de hierro calculado mediante la fórmula de Ganzoni seguida de hierro oral al alta hospitalaria en caso de no completar el tratamiento IV. El grupo CXM incluyó 24 pacientes en el estrato A y 26 en el estrato B. El grupo SAC incluyó 25 pacientes en el estrato A y 26 en el estrato B.

La dosis de 200 mg de sacarosa administrados inmediatamente después de la cirugía para compensar las pérdidas sanguíneas intraquirúrgicas de acuerdo con el protocolo institucional solo fue administrada en un 50% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.

Todos los pacientes del grupo CXM recibieron una única dosis de 1.000 mg. La dosis media (DE) de hierro teórica correspondiente al déficit calculado mediante la fórmula de Ganzoni en el grupo CXM fue de 995 (160,17) mg.

La dosis media (DE) de hierro sacarosa teórica correspondiente al déficit calculado en el grupo de pacientes que iban a recibir la pauta fraccionada fue de 1.059 (160) mg, la dosis media (DE) administrada de SAC fue de 556,86 (201,25) mg.

De los 51 pacientes del grupo SAC, 46 recibieron el alta hospitalaria antes de completar el tratamiento y no pudieron recibir la dosis completa para cubrir el déficit de hierro calculado

durante el ingreso. La dosis media (DE) de hierro IV calculada que no pudieron recibir por el alta hospitalaria precoz fue de 355,82 (266,77) mg.

La prescripción de hierro oral al alta no constaba en la historia clínica en la mayoría de los pacientes que no pudieron completar el tratamiento con hierro sacarosa (78,26%); la proporción de pacientes en los que constaba dicha prescripción fue del 21,74%. Se detectó que a 2 pacientes del grupo carboximaltosa se les había pautado hierro oral al alta hospitalaria. Entre los pacientes con prescripción de hierro oral al alta, el cumplimiento de la pauta prescrita (evaluado mediante entrevista al paciente) se consideró adecuado en todos los casos.

Las dosis totales de hierro IV administradas a los pacientes se muestran en la tabla 26.

Tabla 26. Dosis total de hierro IV administrada en el postoperatorio por grupo de tratamiento

	Grupo SAC (n=51)	Grupo CXM (n=50)	Total (n=101)
Dosis calculada según Ganzoni			
Media (DE)	1.059 (160)	995 (160,17)	1.023,27 (158,33)
Mediana (percentil 25/percentil 75)	1.038 (929/1.175)	953 (875/1.102)	992 (888/1.131)
Dosis total administrada (mg)			
Media (DE)	556,86 (201,25)	1.096,00 (100,93)	823,76 (314,05)
Mediana (percentil 25/percentil 75)	600 (400/600)	1.000 (1.000/1.200)	1.000 (600/1.000)

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; DE: desviación estándar; IV: intravenoso

En el anexo 2 se muestran las dosis tratamiento con hierro IV del estudio por estratos.

6.2.4 Variable principal

Los valores medios (DE) de Hb el día 30 del postoperatorio fueron de 12,05 (DE:1,00) g/dL para el grupo SAC y de 12,16 (DE:1,28) g/dL en el grupo CXM.

La media ajustada (IC 95%) del cambio en los niveles de Hb del día 1 al día 30 del postoperatorio fue de 2,38 (2,01-2,76) g/dL en el grupo SAC y de 2,48 (2,09-2,86) g/dL para los pacientes del grupo CXM, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (p valor de 0,522). La tabla 27 muestra los resultados para esta variable para la población por intención de tratar y también para la población PP.

También se calculó el cambio del valor de la Hb nadir (Hb día 4 de postoperatorio) al día 30 postcirugía y el resultado fue muy similar (tabla 27).

Tabla 27. Cambios en los niveles de Hb desde POP1 y POP4 al POP30 por grupo de tratamiento (objetivo primario)

	Grupo SAC	Grupo CXM	p
	Media ^{1,2} (IC 95%)	Media ^{1,2} (IC 95%)	
Población PP (n)	41	42	
Δ Hb POP1 - POP30	2,28 (1,84-2,71)	2,65 (2,24-3,07)	0,164
Δ Hb POP4 - POP30	1,88 (1,49-2,27)	2,48 (2,12-2,84)	
Población ITT (n)	51	50	
Δ Hb POP1 - POP30	2,38 (2,01-2,76)	2,48 (2,09-2,86)	0,522
Δ Hb POP4 - POP30	2,12 (1,78-2,46)	2,30 (1,97-2,63)	

¹ Para Δ Hb POP1 - POP30, media ajustada, análisis ANCOVA ajustado por Hb día 1

² Para Δ Hb POP4 - POP30, media ajustada, análisis ANCOVA ajustado por Hb día 1 y Hb día 4
SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; Hb: hemoglobina; POP1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

En el anexo 2 se muestran los cambios en los niveles de Hb desde POP1 y POP4 al POP30 por estratos y grupos de tratamiento.

6.2.5 Variable secundaria clave

El porcentaje de pacientes con valores de Hb \geq 13 g/dL transcurridos 30 días desde la cirugía fue del 17,6% en el grupo SAC y del 22% en el grupo CXM. En el resto de los pacientes persistía la anemia. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa

(p = 0,58). La tabla 28 muestra los resultados para esta variable para la población por intención de tratar y también para la población por protocolo.

Tabla 28. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 13 g/dL el día POP30 por grupo de tratamiento

	Grupo SAC	Grupo CXM	p*
Población PP (n)	41	42	
Hb \geq 13 mg/dL	8 (19,5%)	10 (23,8%)	0,64
Población ITT (n)	51	50	
Hb \geq 13 mg/dL	9 (17,6%)	11 (22,0%)	0,58

*Chi-cuadrado

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; ITT: por intención de tratar; PP: por protocolo

En el anexo 2 se muestran los resultados del análisis de la variable secundaria clave por grupos de tratamiento y estratos.

6.2.6 Otras variables secundarias

6.2.6.1 Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11 y 12 g/dL el día POP30

En la tabla 29 se describen por grupo de tratamiento los porcentajes de pacientes que el día 30 de postoperatorio mostraron valores de Hb \geq 11 y 12 g/dL.

Tabla 29. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11 y 12 g/dL el día POP30 por grupo de tratamiento

	Grupo SAC	Grupo CXM	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Población PP (n)	41	42	
Hb \geq 11 mg/dL	34 (82,9%)	40 (95,2%)	74 (89,2%)
Hb \geq 12 mg/dL	27 (65,9%)	28 (66,7%)	55 (66,3%)
Población ITT (n)	50	51	
Hb \geq 11 mg/dL	42 (82,4%)	45 (90,0%)	87 (86,1%)
Hb \geq 12 mg/dL	29 (56,9%)	29 (58,0%)	58 (57,4%)

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; ITT: por intención de tratar; PP: por protocolo

El porcentaje de pacientes que presentaban valores de Hb iguales o superiores a 11 mg/dL fue del 90,0% en los pacientes tratados con dosis única de hierro carboximaltosa y del 82,4% en los pacientes tratados con hierro sacarosa. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los porcentajes de pacientes con valores de Hb iguales o mayores de 12 mg/dL, también fueron muy similares en ambos grupos de tratamiento.

6.2.6.2 Porcentaje de pacientes con anemia leve, moderada y grave los días POP1 y POP30

En el grupo SAC, el 5,9% de los pacientes presentaban anemia grave el día POP1, mientras que el resto presentaban anemia moderada.

En el grupo CXM, todos los pacientes presentaban anemia moderada el POP1.

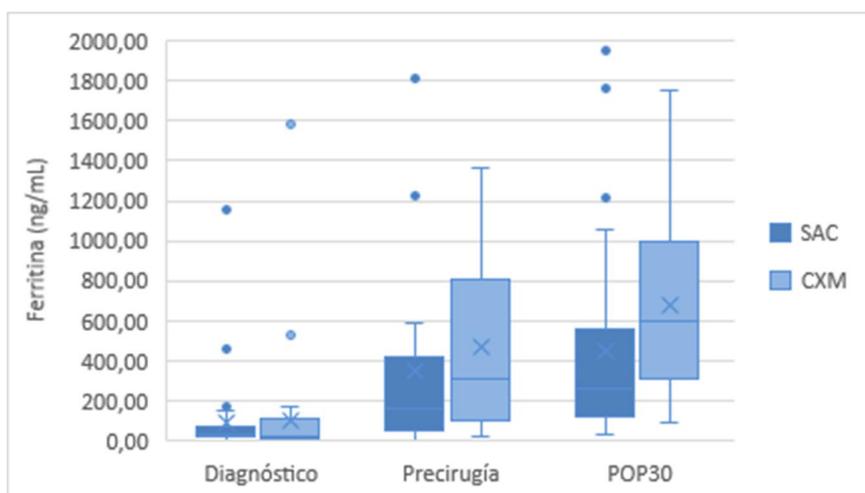
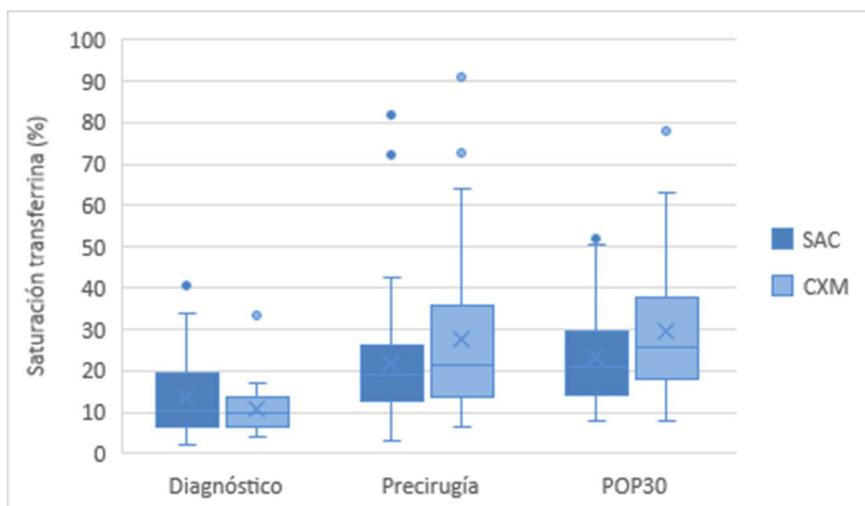
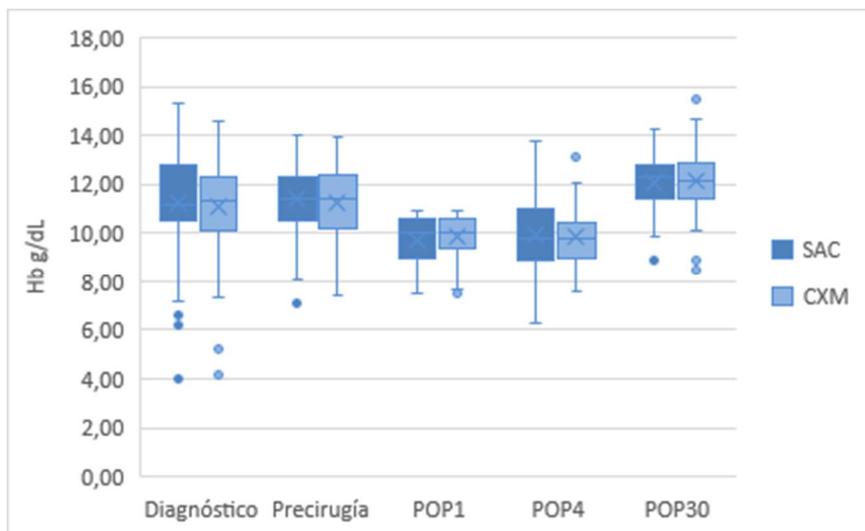
El día POP30, ningún paciente presentaba anemia grave. En un 10 % del grupo SAC la anemia era moderada, mientras que en un 66 % era leve.

Para el grupo CXM, la anemia era moderada en un 9,8 % de los pacientes y leve en un 66,7%.

6.2.6.3 Evolución de la hemoglobina y metabolismo de hierro

En la siguiente figura se muestra mediante diagramas de cajas la evolución de los valores de la Hb y del metabolismo del hierro en los diferentes tiempos a lo largo del estudio por grupos de tratamiento.

Figura 30. Hb y metabolismo del hierro en los diferentes tiempos a lo largo del estudio por grupo de tratamiento



SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; POP1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

6.2.6.4 Transfusiones

La tasa transfusional global (número pacientes transfundidos/total pacientes) fue del 17,8% (10 pacientes del grupo SAC y 8 pacientes del grupo CXM); no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. El índice transfusional (número de concentrados de hematíes/paciente transfundido) fue de 1,8 para el total de la muestra (1,7 en el grupo SAC y 1,9 en el grupo CXM). La mayoría de los pacientes recibieron 1 ó 2 unidades transfusionales (concentrados de hematíes) mientras que dos pacientes requirieron transfusión de 3 ó 4 concentrados de hematíes (tabla 31).

Tabla 31. Transfusiones postquirúrgicas por grupo de tratamiento

	Grupo SAC (n=51)	Grupo CXM (n=50)	Total (n=101)
Pacientes transfundidos n (%)	10 (19,6%)	8 (16,0%)	18 (17,8%)
CCHH/paciente transfundido n (%)			
1	4 (40,0%)	3 (37,5%)	7 (38,9%)
2	5 (50,0%)	4 (50,0%)	9 (50,0%)
3	1 (10,0%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)
4	0 (0,0%)	1 (2,0%)	1 (5,6%)
Número total de CCHH	17	15	32

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; CCHH: concentrado de hematíes

A los 30 días de la cirugía, los pacientes transfundidos del grupo SAC habían recibido una dosis media de hierro IV de 480 mg, mientras que los pacientes transfundidos del grupo CXM de 1.100 mg

6.2.6.5 Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria media (DE) fue más larga en los pacientes del grupo SAC que en los del grupo CXM: 9,9 (13,7) y 7,8 (7,0) días respectivamente, sin que estas diferencias fueran

estadísticamente significativas. Los pacientes que recibieron transfusión sanguínea estuvieron ingresados el doble de días que los no transfundidos

En la tabla 32 se muestran las medias, DE y las medianas con los percentiles 25 y 75 para la población ITT, y para los pacientes que recibieron transfusión y los que no la recibieron.

Tabla 32. Días de estancia hospitalaria por grupo de tratamiento

	Grupo SAC	Grupo CXM	Total
Población ITT (n)	51	50	101
Media (DE)	9,88 (13,70)	7,80 (7,03)	8,85 (10,92)
Mediana (percentil 25/percentil 75)	5 (4/12)	6 (4/8)	6 (4/8)
Población PP (n)	41	42	83
Media, días (DE)	8,41 (6,59)	6,95 (6,30)	7,67 (6,45)
Mediana (percentil 25/percentil 75)	5 (5/12)	5 (4/7)	5 (4/8)
Población transfundida (n)	10	8	18
Media, días (DE)	15,90 (28,20)	12,25 (9,32)	14,28 (21,50)
Mediana (percentil 25/percentil 75)	5,5 (4/12)	7,50 (6/20,5)	6 (5/15)

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; DE: desviación estándar; ITT: por intención de tratar; PP: por protocolo

Tres pacientes tuvieron ingresos hospitalarios mayores de 30 días.

- Un paciente en el grupo SAC tuvo un ingreso de 95 días. Este paciente presentó varias complicaciones: un hemoperitoneo grado II de Clavien (requirió transfusión de 3 concentrados de hematíes, un síndrome coronario agudo grado II de Clavien (requirió realización de cateterismo cardíaco) y posteriormente se complicó con una neumonía nosocomial (requirió ventilación mecánica con ingreso de larga estancia en la unidad de cuidados intensivos).
- Un segundo paciente del grupo SAC, sufrió un traumatismo casual durante su estancia en sala de hospitalización, no relacionado con la intervención ni con los

procedimientos del estudio, motivo por el cual tuvo una estancia hospitalaria de 34 días.

- Un paciente del grupo CXM presentó una infección intraabdominal grado II de Clavien, y en ese contexto se complicó con una descompensación de su arritmia cardíaca por fibrilación auricular de base. Todo ello alargó la estancia hospitalaria hasta 38 días.

6.2.6.6 Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos registrados durante el estudio fueron atribuibles a las complicaciones del procedimiento quirúrgico y la estancia hospitalaria.

La incidencia de complicaciones fue del 37,6%; 38 pacientes presentaron algún tipo de complicación, de cualquier nivel de gravedad (según la clasificación de Clavien): 23 (45,1%) en el grupo SAC (de las que 9 eran de grado I) y 15 (30,0%) en el grupo CXM (8 grado I). Algún paciente presentó más de una complicación. Las diferencias en la incidencia de complicaciones (15,1%, IC 95% de -3,72 a 32,45%) no fueron significativas.

Hubo significativamente más infecciones en el grupo SAC que en el grupo CXM (37,20 y 9,80% respectivamente; diferencia de 27,4%, IC 95% de 11% a 42,2%). En el grupo SAC, las infecciones más frecuentes fueron las intrabdominales y las de orina. En el grupo CXM, las más frecuentes fueron las de orina.

Hubo 25 pacientes con complicaciones hemorrágicas; las más frecuentes fueron las rectorragias que se presentaron con una frecuencia muy similar en ambos grupos de tratamiento, aunque en su mayoría fueron grado I de Clavien. Un total de 9 pacientes

presentaron complicaciones cardiovasculares (5 pacientes del grupo SAC y 4 del grupo CXM).

En cuanto a los reingresos hospitalarios durante el periodo comprendido entre el alta hospitalaria y el día 30 del postoperatorio, ocurrieron en 10 pacientes asignados al grupo SAC (19,6%) y en 4 pacientes asignados al grupo CXM (8%); la diferencia (12,2 %, IC 95% de -1,6% a 26,1%) no alcanzó la significación estadística.

Los acontecimientos adversos se resumen en la tabla 33.

Tabla 33. Acontecimientos adversos clasificados según Clavien* y reingresos por grupo de tratamiento

	Grupo SAC (n=51)	Grupo CXM (n=50)	Total (n=101)
Cualquier complicación	23 (45,09%)	15 (30,00%)	38 (37,62%)
INFECCIOSAS, n	19 (37,20%)	5 (9,80%)	24 (23,76%)
<i>Infeción de la herida quirúrgica</i>			
Clavien I	1 (1,96%)	1 (2,00%)	2 (1,98%)
Clavien II	2 (3,92%)	0 (0,00%)	2 (1,98%)
<i>Infeción intrabdominal</i>			
Clavien II	5 (9,80%)	1 (2,00%)	6 (5,94%)
Clavien III	1 (1,96%)	0 (0,00%)	1 (0,99%)
<i>Infeción orina</i>			
Clavien II	5 (9,80%)	3 (6,00%)	8 (7,92%)
<i>Bacteriemia</i>			
Clavien II	2 (3,92%)	0 (0,00%)	2 (1,98%)
<i>Infeción respiratoria</i>			
Clavien II	2 (3,92%)	0 (0,00%)	2 (1,98%)
Clavien IV	1 (1,96%)	0 (0,00%)	1 (0,99%)
HEMORRAGICAS, n	13 (25,49%)	12 (24,00%)	25 (24,75%)
<i>Herida quirúrgica</i>			
Clavien I	1 (1,96%)	1 (2,00%)	2 (1,98%)
Clavien II	0 (0,00%)	2 (4,00%)	2 (1,98%)
<i>Rectorragias</i>			
Clavien I	5 (9,80%)	6 (12,00%)	11 (10,89)
Clavien II	2 (3,92%)	3 (6,00%)	5 (4,95%)
Clavien IV	1 (1,96%)	0 (0,00%)	1 (0,99%)
<i>Sangrado intrabdominal</i>			
Clavien I	1 (1,96%)	0 (0,00%)	1 (0,99%)
Clavien II	3 (5,88%)	0 (0,00%)	3 (0,00%)
CARDIOVASCULARES, n	5 (9,80%)	4 (8,00%)	9 (8,91%)
Clavien I	1 (1,96%)	0 (0,00%)	1 (0,99%)
Clavien II	3 (5,88%)	4 (8,00%)	7 (6,93%)
Clavien IV	1 (1,96%)	0 (0,00%)	1 (0,99%)
Reingresos	10 (19,60%)	4 (8,00%)	14 (13,86%)

SAC: sacarosa; CXM: carboximaltosa; *Clasificación de Clavien (tabla 16)

6.2.6.7 *Calidad de vida*

Solo pudieron obtenerse las medidas de calidad de vida basales obtenidas mediante el cuestionario QLQ-C30, para 72 pacientes. En cuanto a las medidas a los 30 días solo fue posible obtener la medición de calidad de vida en 26 pacientes. La tabla 34 muestra las puntuaciones de las diferentes dimensiones de la escala, basales y a los 30 días.

Las puntuaciones medias para el estado de salud general (puntuación lineal de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado de salud) fueron alrededor de 70 puntos, tanto en la valoración basal como a los 30 días. En cuanto a las diferentes escalas funcionales, también se obtuvieron buenas puntuaciones (puntuación lineal de 0 a 100, siendo 100 la mejor funcionalidad). Las escalas de síntomas (puntuación lineal de 0 a 100, siendo 0 la ausencia de síntomas) mostraron que muy pocos pacientes presentaban síntomas, siendo la fatiga la sintomatología más frecuente tanto en las valoraciones basales como a los 30 días. En la tabla 34 se muestran los resultados de la valoración de la calidad de vida.

Tabla 34. Resultados de la valoración de la calidad de vida (QLQ-C30 v.3)

	Medición basal (n=72)		Medición POP30 (n=26)	
	Media (DE)	Mediana (perc 25/perc 75)	Media (DE)	Mediana (perc 25/perc 75)
Estado de salud global	69,68 (14,35)	66,67 (66,67/83,33)	72,44 (18,22)	75,00 (58,33/83,33)
Escalas funcionales				
Física	83,87 (17,45)	86,67 (80,00/100,00)	77,95 (19,85)	83,33 (66,67/93,33)
Funcional	76,85 (26,17)	66,67 (66,67/100,00)	80,77 (24,35)	83,33 (86,67/100,00)
Emocional	92,25 (12,87)	100,00 (91,67/100,00)	81,30 (21,51)	83,33 (75,00/97,92)
Cognitiva	97,69 (7,02)	100,00 (100,00/100,00)	91,67 (12,69)	100,00 (83,33/100,00)
Social	83,56 (23,65)	100,00 (66,67/100,00)	84,62 (24,91)	100,00 (66,67/100,00)
Síntomas				
Fatiga	27,93 (24,46)	22,22 (11,11/33,33)	29,49 (23,71)	27,78 (11,11/41,67)
Náusea-vómitos	3,24 (12,40)	0,00 (0,00/0,00)	0,64 (3,27)	0,00 (0,00/0,00)
Dolor	13,66 (19,84)	0,00 (0,00/33,33)	14,10 (20,38)	0,00 (0,00/29,17)
Disnea	1,41 (6,75)	0,00 (0,00/0,00)	3,85 (10,86)	0,00 (0,00/0,00)
Insomnio	4,17 (13,63)	0,00 (0,00/0,00)	14,10 (31,51)	0,00 (0,00/0,00)
Pérdida apetito	28,24 (29,42)	33,33 (0,00/33,33)	14,10 (25,25)	0,00 (0,00/25,00)
Estreñimiento	5,09 (18,27)	0,00 (0,00/0,00)	6,41 (16,38)	0,00 (0,00/0,00)
Diarrea	13,43 (27,21)	0,00 (0,00/0,00)	14,10 (25,25)	0,00 (0,00/33,33)
Dificultades económicas	0,48 (4,01)	0,00 (0,00/0,00)	11,54 (24,84)	0,00 (0,00/0,00)

POP30: día 30 de postoperatorio; DE: desviación estándar; Perc: percentil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire

6.2.7 Análisis exploratorios

Aunque no estaba previsto en el momento de planear los objetivos del estudio y las variables a analizar, se decidió realizar una serie de análisis exploratorios con el fin de investigar si factores como el sexo, la quimioterapia preoperatoria, la optimización preoperatoria con hierro IV, el estrato al que pertenían los pacientes el POP1, el tipo de

resección quirúrgica (colon ó recto) y el estadiaje del tumor, podían condicionar la evolución de los valores de la Hb y del metabolismo del hierro desde el momento del diagnóstico de la neoplasia hasta el día 30 postcirugía.

También se exploró la evolución de la anemia por grados de severidad, así como del metabolismo de hierro (% saturación de transferrina y ferritina), desde la cirugía hasta el POP30.

6.2.7.1 Evolución de la anemia postoperatoria según severidad

Se realizó un análisis del cambio de estado a día 30 postoperatorio en cuanto a la severidad de la anemia respecto del día 1 postoperatorio. La tabla 35 muestra estos resultados para los pacientes asignados a hierro SAC y a hierro CXM, respectivamente.

Tabla 35. Cambio en el grado de anemia durante el periodo postoperatorio

GRUPO SAC	Hb POP30	< 8 g/dL (n=0)	8-10,9 g/dL (n= 5)	11-12,9 g/dL (n= 33)	≥ 13 g/dL (n= 9)
Hb POP1					
< 8 g/dL	(n= 3) (%)	-	-	3 (100)	-
8-10,9 g/dL	(n= 48) (%)	-	5 (10,41)	30 (62,50)	9 (18,75)
≥ 11-12,9 g/dL	(n= 0) (%)	-	-	-	-
GRUPO CXM	Hb POP30	<8 g/dL (n = 0)	8-10,9 g/dL (n = 5)	11-12,9 g/dL (n = 34)	≥13 g/dL (n = 11)
Hb POP1					
< 8 g/dL	(n= 0) (%)	-	-	-	-
8-10,9 g /dL	(n= 50) (%)	-	5 (10)	34 (68)	11 (22)
≥ 11-12,9 g/dL	(n= 0) (%)	-	-	-	-

Hb: hemoglobina; SAC: sacarosa; CXM: carboximaltosa; POP 30: día 30 de postoperatorio

El día 1 de postoperatorio, 3 pacientes del grupo SAC tenían anemia severa, quienes a los 30 días postcirugía, habían evolucionado a anemia leve. Tenían anemia moderada 48 pacientes, de los cuales, 5 (10,41%) mantuvieron el mismo grado de anemia moderada a día 30 y el resto mejoraron: 30 (62,50%) tenían anemia leve y 9 (18,75%) habían corregido la anemia.

En el grupo CXM ningún paciente tenía anemia grave el día 1 del postoperatorio. El día 30, 5 (10%) pacientes se mantuvieron con el mismo grado de anemia moderada que tenían a día 1. El resto de los pacientes (45), mejoraron; 11 pacientes (22%) tenían un valor de Hb > 13 g/dL a día 30.

6.2.7.2 Evolución del metabolismo del hierro

En base a los valores precirugía, los pacientes se clasificaron según si tenían valores de saturación de transferrina bajos (< 20 %) o no. La tabla 36 muestra los cambios a día POP30 en la saturación de transferrina desde los valores analíticos precirugía por grupos de tratamiento.

Tabla 36. Cambio en el % de saturación de transferrina durante el periodo postoperatorio

GRUPO SAC	POP30	% Sat Transf < 20 (n= 17)	% Sat Transf > 20 (n= 22)
Precirugía			
% Sat Transf < 20	(n= 24) (%)	15 (62,5)	9 (37,5)
% Sat Transf > 20	(n= 15) (%)	2 (13,33)	13 (86,66)
GRUPO CXM	POP30	% Sat Transf < 20 (n = 9)	% Sat Transf > 20 (n = 23)
Precirugía			
% Sat Transf < 20	(n= 15) (%)	7 (46,66)	8 (53,33)
% Sat Transf > 20	(n= 17) (%)	2 (11,76)	15 (88,23)

SAC: sacarosa; CXM: carboximaltosa; POP 30: día 30 de postoperatorio; Sat Transf: saturación transferrina

No hubo diferencias sustanciales en el porcentaje de pacientes que normalizaron los valores bajos de saturación de transferrina con SAC (37,5%) o con CXM (53,3%).

Considerando los valores precirugía, los pacientes se clasificaron según si los valores de ferritina eran bajos (< 100 ng/mL) o no. La tabla 37 muestra los cambios desde los valores precirugía a día POP30 según los grupos de tratamiento.

Tabla 37. Cambio en la concentración de ferritina durante el periodo postoperatorio

GRUPO SAC	POP30	Ferritina < 100 ng/mL (n= 9)	Ferritina ≥ 100 ng/mL (n= 31)
Precirugía			
Ferritina < 100 ng/mL	(n= 14) (%)	7 (50,00)	7 (50,00)
Ferritina ≥ 100 ng/mL	(n= 26) (%)	2 (7,70)	24 (92,30)
GRUPO CXM	POP 30	Ferritina < 100 ng/mL (n= 1)	Ferritina ≥ 100 ng/mL (n= 32)
Precirugía			
Ferritina < 100 ng/mL	(n= 9) (%)	1 (11,11)	8 (88,88)
Ferritina ≥ 100 ng/mL	(n= 24) (%)	0 (0,00)	24 (100,00)

SAC: sacarosa; CXM: carboximaltosa; POP 30: día 30 de postoperatorio

El porcentaje de pacientes que consiguieron valores de ferritina ≥ 100 ng/mL con SAC (50%) fue menor que con CXM (88,9%), con diferencia significativa del 38,9 % (IC 95% de 21,3% a 53,5%).

6.2.7.3 Evolución de la anemia y metabolismo de hierro según sexo

El análisis de la evolución de la anemia desde el diagnóstico de la neoplasia hasta el día 30 postcirugía según el sexo mostró que las mujeres partían de valores de Hb más bajos que los hombres (valor medio de la Hb de 10,96 g/dL y 11,48 g/dL respectivamente), sin embargo, el día 30 postcirugía los valores de Hb alcanzados fueron muy similares (12,01 y 12,24 g/dL respectivamente). El incremento de la Hb observado en el postoperatorio (desde el día 1 al 30 postcirugía) también fue similar: 2,15 g/dL en las mujeres y 2,35 g/dL en los hombres.

Atendiendo a la definición de anemia de la OMS, a los 30 días postcirugía, habían normalizado los valores de Hb (Hb ≥ 12 g/dL en mujeres y Hb ≥ 13 g/dL en hombres) un

54,4% de mujeres y un 20,5 % de los hombres. En la tabla 38 se muestran los valores hematológicos desde el diagnóstico hasta el día 30 post-cirugía en base al sexo.

Tabla 38. Evolución de los valores hematológicos según sexo

	Mujeres Media (DE)	Hombres Media (DE)	p
Valores hematológicos al diagnóstico			
Hb (g/dL)	10,96 (2,09)	11,48 (2,17)	0,224
Transferrina (mg/dL)	264,95 (58,47)	258,03 (47,82)	0,600
Sat Transf (%)	11,12 (6,99)	13,30 (8,87)	0,257
Ferritina (ng/mL)	70,15 (106,14)	131,95 (331,39)	0,250
Valores hematológicos precirugía			
Hb (g/dL)	11,16 (1,50)	11,54 (1,39)	0,205
Transferrina (mg/dL)	203,26 (55,03)	208,76 (45,61)	0,626
Sat Transferrina (%)	24,60 (15,66)	23,52 (19,27)	0,780
Ferritina (ng/mL)	483,45 (617,92)	297,97 (322,47)	0,102
Valores hematológicos POP1			
Hb (g/dL)	9,75 (0,89)	9,85 (0,97)	0,583
Valores hematológicos POP4			
Hb (g/dL)	9,72 (1,32)	10,08 (1,43)	0,208
Valores hematológicos POP30			
Hb (g/dL)	12,01 (1,03)	12,24 (1,28)	0,341
Transferrina (mg/dL)	198,11 (52,16)	207,58 (38,49)	0,359
Sat Transferrina (%)	26,58 (14,08)	26,12 (12,22)	0,876
Ferritina (ng/mL)	616,96 (523,88)	496,23 (410,38)	0,248
Cambio Hb POP1-POP30 Hb (g/dL)	2,15 (1,39)	2,35 (1,20)	0,448

Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar; POP1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

Tabla 39. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 por sexo

Hb POP30	Mujeres (n=57) n (%)	Hombres (n=44) n (%)	p
Hb \geq 11 mg/dL	48 (84,2%)	39 (88,6%)	0,523
Hb \geq 12 mg/dL	31 (54,4%)	27 (61,4%)	0,482
Hb \geq 13 mg/dL	11 (19,3%)	9 (20,5%)	0,885

Hb: hemoglobina

6.2.7.4 Evolución de la anemia y metabolismo de hierro según tratamiento neoadyuvante

La evolución de la anemia en los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante en el preoperatorio no mostró diferencias respecto a los pacientes que no lo recibieron. El valor de la Hb a los 30 días postcirugía era ligeramente superior en los pacientes tratados con quimioterapia (12,41 y 12,05 g/dL respectivamente). El porcentaje de pacientes que superaron los 12 g / dL de Hb a día POP30 fue mayor en los pacientes tratados (81,3 vs 52,9 % respectivamente; p = 0,036)

En cuanto al metabolismo de hierro se observó que los pacientes tratados con quimioterapia partían desde el diagnóstico del tumor de valores de la concentración de ferritina más elevados que los no tratados con neoadyuvancia (184 y 77,87 ng/mL respectivamente) pero a los 30 días postcirugía, los valores eran elevados tanto en los pacientes tratados como en los no tratados (772,92 y 530,16 ng/mL respectivamente). En la tabla 40 se muestran los valores hematológicos desde el diagnóstico hasta el día 30 post-cirugía en base a si recibieron tratamiento neoadyuvante o no lo recibieron.

Tabla 40. Evolución de los valores hematológicos según tratamiento neoadyuvante

	Neoadyuvancia Media (DE)	No neoadyuvancia Media (DE)	p
Valores hematológicos al diagnóstico			
Hb (g/dL)	11,55 (2,06)	11,12 (2,15)	0,458
Transferrina (mg/dL)	258,23 (49,90)	263,00 (53,51)	0,776
Saturación transferrina (%)	15,56 (11,72)	11,22 (6,53)	0,072
Ferritina (ng/mL)	184 (314,84)	77,87 (206,62)	0,127
Valores hematológicos precirugía			
Hb (g/dL)	11,48 (1,34)	11,29 (1,49)	0,642
Transferrina (mg/dL)	216,14 (49,19)	203,59 (51,29)	0,402
Sat Transferrina (%)	24,49 (17,41)	24,06 (17,27)	0,933
Ferritina (ng/mL)	556,07 (572,38)	370,88 (501,60)	0,222
Valores hematológicos POP1			
Hb (g/dL)	9,86 (1,11)	9,78 (0,89)	0,764
Valores hematológicos POP4			
Hb (g/dL)	10,74 (1,60)	9,74 (1,29)	0,011
Valores hematológicos POP30			
Hb (g/dL)	12,41 (0,65)	12,05 (1,21)	0,257
Transferrina (mg/dL)	199,44 (68,77)	202,68 (40,99)	0,805
Sat Transferrina (%)	25,50 (11,00)	26,57 (13,75)	0,778
Ferritina (ng/mL)	772,92 (635,65)	530,16 (435,48)	0,148
Cambio Hb POP1-POP30 Hb (g/dL)	2,55 (1,10)	2,28 (1,25)	0,291

Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar; POP1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

Tabla 41. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según tratamiento neoadyuvante

	Neoadyuvancia (n=16) n (%)	No neoadyuvancia (n=85) n (%)	p
Hb \geq 11 mg/dL	16 (100%)	71 (83,5%)	0,080
Hb \geq 12 mg/dL	13 (81,3%)	45 (52,9%)	0,036
Hb \geq 13 mg/dL	3 (18,8%)	17 (20,0%)	0,908

Hb: hemoglobina

6.2.7.5 Evolución de la anemia y metabolismo de hierro según optimización preoperatoria con hierro IV

El estudio de la evolución de los valores de Hb y metabolismo de hierro según el tratamiento con hierro IV en el preoperatorio para la corrección de la Hb mostró que el valor medio de Hb del grupo optimizado había aumentado el día de la cirugía, mientras que, en el grupo no tratado por no presentar anemia al diagnóstico, había disminuido. A los 30 días postcirugía, ambos grupos, optimizados preoperatoriamente y no optimizados, tenían unos valores medios de Hb similares (12,09 y 12,12 g/dL respectivamente). El % de pacientes que alcanzaron los 13 g/dL de Hb el POP30 fue similar en ambos grupos (Tabla 42)

Tabla 42. Evolución de los valores hematológicos según optimización preoperatoria

	Optimización Media (DE)	No optimización Media (DE)	p
Valores hematológicos al diagnóstico			
Hb (g/dL)	10,34 (2,08)	12,16 (1,75)	0,000
Transferrina (mg/dL)	270,00 (51,71)	251,97 (56,28)	0,165
Saturación transferrina (%)	9,17 (4,95)	16,00 (9,35)	0,000
Ferritina (ng/mL)	38,71 (42,74)	171,04 (333,36)	0,012
Valores hematológicos precirugía			
Hb (g/dL)	10,94 (1,52)	11,75 (1,28)	0,005
Transferrina (mg/dL)	185,16 (44,01)	228,25 (48,73)	0,000
Saturación transferrina (%)	28,61 (19,71)	19,21 (12,37)	0,012
Ferritina (ng/mL)	623,69 (587,73)	157,62 (258,94)	0,000
Valores hematológicos POP1			
Hb (g/dL)	9,70 (0,88)	9,90 (0,97)	0,305
Valores hematológicos POP4			
Hb (g/dL)	9,75 (1,39)	10,04 (1,35)	0,292
Valores hematológicos POP30			
Hb (g/dL)	12,09 (1,21)	12,12 (1,08)	0,910
Transferrina (mg/dL)	191,59 (37,65)	213,59 (53,45)	0,029
Saturación transferrina (%)	30,88 (15,03)	21,45 (8,79)	0,001
Ferritina (ng/mL)	748,10 (514,59)	370,09 (351,48)	0,000
Cambio Hb POP1 POP30 Hb (g/dL)	2,36 (1,36)	2,28 (1,06)	0,539

Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar; POP1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

Tabla 43. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según optimización preoperatoria

	Optimización (n=54) n (%)	No optimización (n=47) n (%)	p
Hb \geq 11 mg/dL	47 (87,0%)	40 (85,1%)	0,779
Hb \geq 12 mg/dL	31 (57,4%)	27 (57,4%)	0,997
Hb \geq 13 mg/dL	12 (22,2%)	8 (17,0%)	0,513

Hb: hemoglobina

6.2.7.6 Evolución de la anemia y metabolismo de hierro según estrato

Teniendo en cuenta la estratificación del día POP1, el resultado del análisis mostró que ya al diagnóstico, los pacientes pertenecientes al estrato A tenían un valor medio de Hb menor que el del estrato B (10,61 y 11,72 g/dL respectivamente). El día 1 de postoperatorio, el valor medio de la Hb fue de 9,02 (DE:0,71) para el estrato A (Hb día 1 < 10 g/dL) y de 10,52 (DE:0,27) para el estrato B (Hb POP1 de 10-10,9 g/dL). El valor medio del cambio de la Hb desde el día 1 al 30 postcirugía fue significativamente mayor para el estrato A versus estrato B (2,74 y 1,92 g/dL respectivamente) y el % de pacientes que alcanzaron los 12 y 13 g/dL de Hb fue menor en el estrato A respecto al estrato B. Hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,039$) en el porcentaje de pacientes con $Hb \geq 12$ g/dL a día POP30,

En resumen: los pacientes con valores de $Hb < 10$ g/dL el POP1 tuvieron valores más bajos de Hb al diagnóstico, mayor incremento de la Hb desde la cirugía al día 30 postcirugía y concentraciones de Hb menores el POP30. En la tabla 44 se muestra la evolución de los valores hematológicos desde el diagnóstico hasta el POP30 en base al estrato al que pertenecían los pacientes.

Tabla 44. Evolución de los valores hematológicos según el estrato

	Estrato A (Hb < 10 g/dL) Media (DE)	Estrato B (Hb 10-10,9 g/dL) Media (DE)	p
Valores hematológicos al diagnóstico			
Hb (g/dL)	10,61 (2,07)	11,72 (2,06)	0,008
Transferrina (mg/dL)	254,26 (56,29)	269,78 (51,55)	0,230
Sat Transferrina (%)	10,70 (7,56)	13,34 (8,01)	0,164
Ferritina (ng/mL)	100,77(199,57)	91,57 (259,13)	0,863
Valores hematológicos precirugía			
Hb (g/dL)	10,69 (1,56)	11,94 (1,05)	0,000
Transferrina (mg/dL)	206,70 (51,03)	204,75 (51,30)	0,862
Sat Transferrina (%)	20,20 (12,93)	27,89 (19,88)	0,042
Ferritina (ng/mL)	440,02(578,52)	367,00 (453,79)	0,519
Valores hematológicos POP1			
Hb (g/dL)	9,02 (0,71)	10,52 (0,27)	0,000
Valores hematológicos POP4			
Hb (g/dL)	9,32 (1,13)	10,40 (1,39)	0,000
Valores hematológicos POP30			
Hb (g/dL)	11,77 (1,13)	12,44 (1,08)	0,004
Transferrina (mg/dL)	206,05 (34,81)	198,29 (56,25)	0,446
Sat Transferrina (%)	24,00 (10,87)	28,68 (14,96)	0,101
Ferritina (ng/mL)	610,37(514,38)	521,87 (445,60)	0,393
Cambio Hb POP1 POP30 Hb (g/dL)	2,74 (1,29)	1,92 (1,02)	0,001

Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar; POP 1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

Tabla 45. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según estrato

	Estrato A (Hb < 10 g/dL) Media (DE)	Estrato B (Hb 10-10,9 g /dL) Media (DE)	p
Hb \geq 11 mg/dL	40 (81,6%)	47 (90,4%)	0,203
Hb \geq 12 mg/dL	23 (46,9%)	35 (67,3%)	0,039
Hb \geq 13 mg/dL	7 (14,3%)	13 (25,0%)	0,177

Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar

6.2.7.7 Evolución de la anemia y metabolismo de hierro según tipo de resección quirúrgica

No se observaron diferencias significativas en los valores evolutivos de Hb ni metabolismo de hierro en base al tipo de resección quirúrgica. Partiendo de valores medios de Hb similares en ambos grupos (cirugía de resección colon y cirugía de resección de recto) el POP1, las concentraciones medias de ambos grupos tras 30 días postcirugía, eran similares (12,17 y 11,84 g/dL respectivamente). El % de pacientes que alcanzaron valores de 12 y 13 g/dL de Hb el POP30 fue menor en los pacientes intervenidos de recto, pero sin significación estadística. En la tabla 46 se muestran los datos de laboratorio desde el diagnóstico hasta el día 30 de postoperatorio en base al tipo de resección quirúrgica.

Tabla 46. Evolución de los valores hematológicos según el tipo de resección quirúrgica

	Cirugía colon Media (DE)	Cirugía recto Media (DE)	p
Valores hematológicos al diagnóstico			
Hb (g/dL)	10,84 (2,25)	11,78 (1,77)	0,033
Transferrina (mg/dL)	262,34 (52,59)	261,78 (57,54)	0,966
Sat Transferrina (%)	10,94 (7,01)	13,97 (8,96)	0,124
Ferritina (ng/mL)	40,77 (40,57)	191,16 (359,13)	0,005
Valores hematológicos precirugía			
Hb (g/dL)	11,06 (1,42)	11,76 (1,45)	0,020
Transferrina (mg/dL)	201,30 (51,89)	213,57 (48,85)	0,292
Sat Transferrina (%)	23,90 (18,66)	24,54 (14,59)	0,872
Ferritina (ng/mL)	408,48(558,55)	389,64 (434,63)	0,874
Valores hematológicos POP1			
Hb (g/dL)	9,82 (0,91)	9,75 (0,96)	0,721
Valores hematológicos POP4			
Hb (g/dL)	9,87 (1,33)	9,90 (1,47)	0,930
Valores hematológicos POP30			
Hb (g/dL)	12,27 (1,18)	11,84 (1,04)	0,075
Transferrina (mg/dL)	200,42 (40,39)	205,17 (57,78)	0,657
Sat Transferrina (%)	26,27 (14,24)	25,71 (11,41)	0,732
Ferritina (ng/mL)	540,59(467,47)	610,82 (506,73)	0,517
Cambio Hb POP1 POP30 Hb (g/dL)	2,45 (1,30)	2,11 (1,08)	0,269

Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar; POP 1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

Tabla 47. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según tipo de resección

	Cirugía colon (n=64) n (%)	Cirugía recto (n=37) n (%)	p
Hb \geq 11 mg/dL	56 (87,5%)	31 (83,8%)	0,603
Hb \geq 12 mg/dL	39 (60,9%)	19 (51,4%)	0,348
Hb \geq 13 mg/dL	15 (23,4%)	5 (13,5%)	0,228

Hb: hemoglobina

6.2.7.8 Evolución de la anemia y metabolismo de hierro según estadio del tumor

El análisis exploratorio sobre la evolución de los valores de Hb y de metabolismo de hierro según el estadio tumoral mostró que los pacientes de estadios tumorales más avanzados (III-IV) partían al diagnóstico de valores de Hb ligeramente más bajos que los de estadios I-II (11 y 11,30 g/dL respectivamente) y de concentraciones de ferritina más elevadas (116,31 y 83,75 ng/mL). Pasados 30 días de la cirugía, no hubo diferencias significativas en cuanto a Hb ni a ferritina en ambos grupos (estadio I-II y estadio II-IV). Los porcentajes de pacientes que tuvieron Hb \geq 12 y 13 g/dL también fueron similares en ambos grupos.

Tabla 48. Evolución de los valores hematológicos según estadiaje tumoral

	Estadio tumor I-II Media (DE)	Estadio tumor III-IV Media (DE)	p
Valores hematológicos al diagnóstico			
Hb (g/dL)	11,30 (2,10)	11,00 (2,18)	0,509
Transferrina (mg/dL)	269,39 (59,20)	250,30 (43,06)	0,150
Sat Transferrina (%)	12,39 (8,23)	11,45 (7,29)	0,632
Ferritina (ng/mL)	83,75 (180,44)	116,31 (295,38)	0,552
Valores hematológicos precirugía			
Hb (g/dL)	11,34 (1,50)	11,29 (1,42)	0,855
Transferrina (mg/dL)	212,65 (57,21)	194,34 (36,47)	0,110
Sat Transferrina (%)	23,72 (15,64)	24,82 (19,72)	0,780
Ferritina (ng/mL)	399,76(493,87)	404,98 (555,90)	0,964
Valores hematológicos POP1			
Hb (g/dL)	9,02 (0,71)	9,83 (0,86)	0,740
Valores hematológicos POP4			
Hb (g/dL)	10,06 (1,37)	9,61 (1,35)	0,117
Valores hematológicos POP30			
Hb (g/dL)	12,11 (0,98)	12,10 (1,39)	0,956
Transferrina (mg/dL)	201,73 (45,46)	202,66 (50,00)	0,930
Sat Transferrina (%)	27,12 (12,88)	25,14 (13,99)	0,506
Ferritina (ng/mL)	590,94(472,63)	522,08 (497,17)	0,522
Cambio Hb POP1 POP30 Hb (g/dL)	2,37 (1,24)	2,24 (1,22)	0,420

Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar; POP 1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

Tabla 49. Porcentaje de pacientes con Hb \geq 11, 12 y 13 g/dL el día POP30 según estadiaje tumoral

	Estadio tumor I-II (n=62) n (%)	Estadio tumor III-IV (n=39) n (%)	p
Hb \geq 11 mg/dL	56 (90,3%)	31 (79,5%)	0,125
Hb \geq 12 mg/dL	36 (58,1%)	22 (56,4%)	0,870
Hb \geq 13 mg/dL	11 (17,7%)	9 (23,1%)	0,512

Hb: hemoglobina

6.2.8 Análisis de interacciones

Se exploraron las interacciones entre las siguientes variables y el tratamiento recibido: sexo, neoadyuvancia, optimización preoperatoria con hierro IV, estrato, tipo de resección quirúrgica y estadiaje tumoral. Los resultados obtenidos mostraron que no había interacción entre ninguna de las variables estudiadas y el tipo de feroterapia postoperatoria, a excepción de la variable tipo de resección quirúrgica que, en cirugía de resección de recto, sí mostró diferencias estadísticamente significativas con mayor incremento de la Hb desde el día 1 al día 30 de postoperatorio en el grupo que recibió hierro sacarosa respecto al grupo que recibió carboximaltosa (2,33 IC 95% 1,76 – 2,90 vs 1,71 IC 95% 1,09 – 2,32).

Tabla 50. Cambios en los valores de Hb desde el POP1 al POP30 por grupos de tratamiento según diferentes variables

	Grupo tratamiento	Cambio Hb POD1 – POD30 (g/dL) Media (IC 95%)	p interacción
Sexo			0,953
Mujer	SAC	2,05 (1,58– 2,56)	
	CXM	2,23 (1,76– 2,70)	
Hombre	SAC	2,26 (1,73– 2,78)	
	CXM	2,46 (1,86– 3,06)	
Neoadyuvancia			0,695
No	SAC	2,04 (1,63– 2,45)	
	CXM	2,29 (1,91– 2,68)	
Sí	SAC	2,56 (1,78– 3,35)	
	CXM	2,52 (1,36– 3,68)	
Optimización preoperatoria			0,765
No	SAC	2,07 (1,59 – 2,54)	
	CXM	2,29 (1,65 – 2,92)	
Sí	SAC	2,27 (1,70 – 2,84)	
	CXM	2,33 (1,88 – 2,79)	
Estrato			0,557
A	SAC	2,66 (2,16 – 3,15)	
	CXM	2,68 (2,17 – 3,18)	
B	SAC	1,67 (1,18 – 2,15)	
	CXM	1,98 (1,50 – 2,47)	
Tipo cirugía			0,023
Colon	SAC	2,04 (1,58 – 2,49)	
	CXM	2,63 (2,19 – 3,07)	
Recto	SAC	2,33 (1,76 – 2,90)	
	CXM	1,71 (1,09 – 2,32)	
Estadío tumoral			0,660
I-II	SAC	2,28 (1,81– 2,75)	
	CXM	2,35 (1,88– 2,82)	
III-IV	SAC	1,95 (1,37– 2,53)	
	CXM	2,26 (1,66– 2,86)	

Hb: hemoglobina; SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; POP1 y 30: día 1 y 30 de postoperatorio; IC: intervalo de confianza

7 DISCUSIÓN

La anemia que afecta en el período de convalecencia a los pacientes intervenidos por un CCR se considera un importante factor de riesgo para la morbi-mortalidad (Fowler AJ. 2015)(Leichtle W. 2011)(Musallam KM. 2011). Por otra parte, las transfusiones de sangre alogénica tienen numerosos inconvenientes y efectos adversos (García-Erce, 2017). En distintos tipos de intervenciones quirúrgicas la suplementación con hierro puede reducir las necesidades transfusionales. Por ello, actualmente, la aproximación preferente para el manejo de la anemia perioperatoria en el CCR radica en una adecuada suplementación de hierro IV, antes y/o después de la intervención, si bien esta aproximación se basa fundamentalmente en recomendaciones y consensos (Muñoz M. 2017(b))(Muñoz M. 2018(a))(Mueller MM. 2019)(Zeller MP. 2019). En el momento de plantear este proyecto, existían dos opciones farmacológicas en nuestro centro: hierro sacarosa, que se utiliza en una pauta de administración fraccionada de 200 mg/48 h, y hierro carboximaltosa, que se utiliza en pauta de dosis única de 1 g y que tiene un precio más alto por tratamiento que el hierro sacarosa.

Este proyecto surgió con motivo de la priorización por motivos de sostenibilidad de la pauta de administración fraccionada de hierro sacarosa en detrimento de la pauta de dosis única de hierro carboximaltosa en pacientes que requerían tratamiento de la anemia postoperatoria tras cirugía de CCR. Esta priorización se produjo en el contexto de una restricción presupuestaria generalizada y coincidiendo con la implementación de un programa “Fast-track” de alta postquirúrgica precoz en cirugía colorrectal.

La preocupación por una posible infradosificación en los pacientes que recibían la pauta de administración fraccionada y sus potenciales consecuencias motivaron la revisión de las evidencias disponibles. Al constatar la ausencia de datos comparativos entre ambas pautas de hierro IV administradas en el periodo postoperatorio de cirugía neoplásica colorrectal, se consideró muy relevante realizar una comparación directa de ambas pautas.

La ausencia de datos previos aconsejó aproximar el proyecto en dos fases, una retrospectiva para describir la práctica habitual y poder diseñar adecuadamente la comparación prospectiva, y un ensayo clínico controlado que permitiera concluir sobre las posibles diferencias entre las dos pautas.

Se discuten a continuación ambos estudios consecutivamente.

7.1 Estudio observacional

El objetivo del estudio retrospectivo fue describir la prevalencia y el manejo de la anemia postoperatoria tras cirugía electiva de CCR en nuestro centro. Existía un protocolo de optimización perioperatoria de los pacientes anémicos, aunque la percepción era que éste se aplicaba de manera incompleta (Laso-Morales MJ. 2017).

7.1.1 Discusión de los resultados principales

El estudio constató que un 80% de los pacientes programados para cirugía por CCR tenían diagnóstico de anemia o déficit de hierro en el preoperatorio, si bien, sólo algo más de la mitad habían recibido tratamiento preoperatorio con hierro IV, con una dosis promedio de 1.250 mg de hierro IV.

Tras la cirugía, un 87% de los pacientes intervenidos cumplía criterios de anemia el día 1 de postoperatorio, la cual era de grado leve-moderado en la mayoría de los casos. A pesar de la elevada prevalencia de anemia postoperatoria encontrada, solo se trató con hierro IV a 1/3 de los pacientes anémicos, y en todos los casos excepto dos pacientes se administró hierro sacarosa, con una dosis total inferior a 500 mg de promedio. Por lo tanto, se comprobó que la percepción subjetiva de incumplimiento del protocolo se correspondía con la realidad.

El hierro IV se administró sobre todo a los pacientes con niveles de Hb el día de la cirugía (precirugía) y el día 1 de postoperatorio más bajos. Así, los valores medios (DE) de Hb en el momento de indicar el tratamiento con hierro fueron de 9,9 (1,4) g/dL, en comparación con valores de 11,3 (1,2) g/dL en los pacientes anémicos que no fueron tratados. El tratamiento se asoció a respuesta hematológica, ya que el grupo de pacientes tratados con hierro IV tuvo mayor incremento en el valor medio (DE) de la Hb desde el POP1 al POP30 que el grupo que no recibió hierro IV (1,9 (1,5) y 0,9 (1,2) g/dL respectivamente). No obstante, también tuvieron mayor riesgo transfusional que el grupo no tratado (se transfundieron un 14,3% de los pacientes tratados con hierro IV y un 3,6% de los pacientes no tratados con hierro IV, respectivamente). En conjunto, y a pesar de los tratamientos administrados pre y postoperatoriamente, la prevalencia de anemia a día 30 fue del 49,7%, sugiriendo un manejo subóptimo desde el punto de vista hematológico de la población intervenida.

La observación de una mayor severidad en el grado de anemia en el grupo que recibió hierro IV es consistente con los criterios de indicación de tratamiento con hierro IV establecidos en el protocolo. Por otra parte, también es posible que se realizase una

priorización clínica del tratamiento con hierro IV en los casos de anemia de mayor severidad, en un entorno de restricción relativa de recursos y de contención de la prescripción de la ferroterapia.

No observamos diferencias en la aparición de complicaciones postoperatorias entre los pacientes tratados con hierro IV y los que no recibieron lo recibieron, ni tampoco se refirieron efectos adversos relacionados con la ferroterapia.

En resumen, constatamos que tras la cirugía por CCR la gran mayoría de los pacientes tenían anemia postoperatoria, y constatamos una clara infrautilización del hierro IV tomando como referencia el protocolo clínico del centro, ya que solo se administró hierro IV en el postoperatorio a un tercio de los pacientes que lo tenían indicado. Esto se asoció a su vez a una elevada prevalencia de anemia a los 30 días postcirugía, que afectó a la mitad de los pacientes.

7.1.2 *Coherencia con otros estudios*

No hay apenas información sobre la práctica habitual de suplementación con hierro IV en el postoperatorio de cirugía colorrectal en nuestro medio. En un estudio observacional (Titos-Arcos JC. 2012) se incluyeron 52 pacientes intervenidos de CCR tratados con hierro IV postoperatorio (hierro sacarosa a dosis medias (DE) de 592 (445) mg), que se compararon con 52 controles que no recibieron esta suplementación de hierro IV. Los pacientes tenían valores medios (DE) de Hb el día 1 de postoperatorio de 10,6 (1,2) g/dL y 10,2 (1,4) g/dL respectivamente. En este estudio no se observó una mejoría de la anemia postoperatoria, y al contrario, se observaron descensos en el valor medio (DE) de la Hb desde el día 1 de postoperatorio al día del alta hospitalaria de 0,88 (0,74) g/dL y 0,82 (0,69)

g/dL, respectivamente, sin diferencias significativas entre los tratados y los no tratados. Tampoco se encontraron diferencias en la tasa transfusional (28,8 vs 30,8 respectivamente) ni en el índice transfusional (media (DE) de 3,0 (1,6) vs 3,3 (3,0) unidades/paciente transfundido, respectivamente). No refirieron efectos adversos ni diferencias en la incidencia de complicaciones. Los autores concluían cuestionando la utilidad de la administración de hierro intravenoso en el postoperatorio de CCR para evitar transfusiones.

Los datos transfusionales de Titos-Arcos et al. fueron significativamente más altos que los observados en nuestra serie de pacientes y, a pesar de que los niveles de Hb del día de la cirugía eran similares, las diferencias podrían deberse a otros factores, como una mayor representación en su estudio de casos de cirugía de recto, un menor uso de cirugía laparoscópica, o una política transfusional más liberal. La menor tasa transfusional en nuestra población de pacientes intervenidos de CCR podría reflejar por una parte la eficacia de la política transfusional restrictiva instaurada en nuestro centro desde hace muchos años, pero también podría reflejar la eficacia de las intervenciones destinadas a una optimización de los pacientes durante el periodo preoperatorio. Estas incluyeron la administración de hierro IV en las semanas antes de la cirugía a la mitad de los pacientes, y si bien no evitaron la aparición de anemia postoperatoria, pudieron haber sido suficientes para evitar la necesidad de transfundir, a pesar de que nuestra población tenía valores de Hb algo menores en el momento basal que la de Titos-Arcos et al. Considerando que la mayoría de las transfusiones realizadas en nuestros pacientes tuvieron lugar en las primeras horas-días tras la cirugía, podríamos considerar que, aunque el efecto sobre la eritropoyesis del hierro IV, tanto preoperatorio como postoperatorio, no es lo

suficientemente rápido como para reducir o evitar las transfusiones relacionadas con la pérdida hemática durante la cirugía o con las complicaciones precoces, sí podría permitir evitar transfusiones en las semanas posteriores.

Nuestro estudio observó una mejoría de la Hb entre el momento basal y el final, con incrementos que fueron mayores en los pacientes que recibieron hierro IV. Esto no se observó en el estudio de Titos-Arcos et al, y al contrario, en su estudio observaron reducciones adicionales de la Hb en el postoperatorio. No obstante, en nuestro estudio los resultados en la proporción de pacientes con Hb igual o superior a 13 g/dL fueron globalmente bajos, y nominalmente algo peores en los pacientes que recibieron hierro IV, y al igual que ellos, tampoco observamos diferencias significativas en la proporción de pacientes anémicos a día 30 entre los pacientes tratados y los no tratados.

En nuestro estudio observamos un uso prácticamente exclusivo de hierro sacarosa en el preoperatorio; solo tres pacientes utilizaron hierro carboximaltosa antes de la cirugía, y dos más en el postoperatorio. La contención en la prescripción de hierro carboximaltosa en nuestro centro, en el contexto de restricciones económicas, se reflejaba en el protocolo clínico, que solo indicaba su uso en los pacientes que iban a recibir tratamiento ambulatorio. Asimismo, es probable que en este contexto los cirujanos tuvieran tendencia a prescribir hierro IV postoperatorio solamente a los pacientes con niveles de Hb muy bajos, prescindiendo de tratar con ferroterapia aquellos pacientes con grados de anemia menos grave. Esto podría explicar no sólo un bajo cumplimiento de las recomendaciones del protocolo, sino también que los resultados finales en la proporción de anemia entre los pacientes tratados (76,5%) y los no tratados con hierro IV (68,6%) tengan una tendencia inversa a la esperada, reflejando un sesgo de prescripción.

Los resultados observados, junto con la baja adherencia a las recomendaciones del protocolo de ferroterapia, nos hicieron reconocer la necesidad de reforzar y fomentar entre los profesionales responsables del cuidado postoperatorio la importancia del cumplimiento de las pautas de ferroterapia en todas sus indicaciones, con el fin de reducir al mínimo la exposición de nuestros pacientes a las transfusiones sanguíneas, así como prevenir las complicaciones asociadas a éstas, y a la anemia postoperatoria.

Por otra parte, la observación de las elevadas proporciones de pacientes anémicos un mes después de la cirugía, y considerando que la formulación de carboximaltosa permite administrar dosis altas de hierro IV en una única infusión (Muñoz M. 2015 (a)), nos cuestionamos si el uso preferente de sacarosa, con dosis totales administradas que fueron en promedio bajas, pudo haber resultado en una ferroterapia insuficiente para normalizar la Hb a las 4 semanas de la cirugía, especialmente en aquellos pacientes que tenían un mayor grado de anemia el día 1 de postoperatorio.

Finalmente, nuestro estudio, igual que en el de Titos-Arcos et al (Titos-Arcos JC. 2012), no se observó mayor frecuencia en el porcentaje de complicaciones ni reacciones adversas asociadas a la ferroterapia.

Por tanto, nuestro estudio observacional concluyó que la administración de hierro IV a pacientes que presentan anemia desde el primer día de postoperatorio puede incrementar los valores de Hb a las 4 semanas postcirugía en mayor cuantía que la no administración, y aunque no se reduce la proporción de pacientes anémicos a día 30, no hay tampoco un incremento de reacciones adversas o complicaciones. La escasez de utilización de hierro carboximaltosa no permitió comparar si existía un efecto diferencial entre el tratamiento con uno u otro tipo de hierro IV.

7.2 Ensayo clínico

Nuestra hipótesis de trabajo fue que la población de pacientes postoperados de cirugía neoplásica de colon-recto que presentan anemia de grado moderado-severo podían beneficiarse más del tratamiento con 1 g de hierro IV en una dosis única que de una dosis fraccionada de hierro IV que podía resultar incompleta para incrementar los valores de Hb, siempre con el objetivo final de disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la anemia, acortar la estancia hospitalaria y mejorar la calidad de vida (Leal-Noval SR 2013)(Muñoz M (b).2015)(Muñoz M (b). 2017)(Muñoz M. 2018)(Bisbe E. 2015)(Kalafallah AA. 2016)(Laso-Morales MJ. 2018). A partir de ahí nos planteamos comparar las dos pautas mediante el estudio del cambio de los valores de Hb a los 30 días postcirugía, un parámetro empleado en la práctica clínica habitual para determinar la efectividad del tratamiento antianémico.

El ensayo clínico se diseñó en base al estudio observacional previo, que sirvió para estudiar las características de la población y para guiar la conducción del estudio aleatorizado. El estudio retrospectivo de nuestra población de referencia concluyó que la prevalencia de anemia postoperatoria era muy elevada a pesar de tener implementada una Guía Clínica para el manejo de la anemia perioperatoria en cirugía de CCR y de administrar hierro IV tanto en el pre como en el postoperatorio. El estudio describió que se producía un incremento de la Hb a los 30 días post-cirugía, pero también que un porcentaje elevado de pacientes persistían anémicos. Este ensayo clínico se desarrolló en una población de características basales similares a las de la cohorte retrospectiva del estudio observacional.

El ensayo clínico controlado y aleatorizado incluyó pacientes intervenidos de cirugía neoplásica colorrectal programada que presentaban anemia moderada-severa

postoperatoria (Hb <11 g/dL), y comparó las dos pautas existentes en el centro para la administración de feroterapia IV postoperatoria: la administración de una dosis única de hierro carboximaltosa respecto la administración de dosis fraccionadas a días alternos con hierro sacarosa, complementada con prescripción de hierro oral al alta.

7.2.1 Discusión de los resultados principales

La variable principal del estudio (la media de cambio de los niveles de Hb entre el día 1 y el día 30 de postoperatorio) observó aumentos importantes en los valores medios de Hb entre el día 1 y el 30 postcirugía en ambos grupos de tratamiento (2,28 puntos para el grupo de pacientes tratado con sacarosa y de 2,65 para el grupo tratado con carboximaltosa), pero no mostró diferencias significativas entre la administración de hierro sacarosa con una pauta fraccionada y la administración de 1 g hierro carboximaltosa.

La variable secundaria clave, el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de Hb iguales o mayores a 13 g/dL a los 30 días postcirugía, fue de un 19,5% en el grupo tratado con hierro sacarosa y de un 23,8% en el grupo tratado con hierro carboximaltosa, y tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos que presentaron anemia moderada o grave en el postoperatorio inmediato (día 1 postoperatorio) evolucionaron a un grado de anemia leve a los 30 días postcirugía, incluyendo los únicos 3 pacientes con anemia severa (Hb < 8 g / dL), pertenecientes los 3 al grupo SAC.

Los resultados observados en la población por protocolo, tras excluir los pacientes transfundidos en ambos grupos, fueron similares para ambas variables.

Nuestro estudio partía de la hipótesis de que la administración de hierro carboximaltosa produciría mayor incremento de la Hb a los 30 días postcirugía que la ferroterapia con hierro sacarosa. La ausencia de diferencias significativas en los resultados a día 30 nos lleva a rechazar nuestra hipótesis.

Nuestra hipótesis de superioridad de la pauta de hierro carboximaltosa frente a la pauta de hierro sacarosa se basaba, en parte, en la viabilidad de administrar la dosis completa requerida en un entorno de “Fast-track”, donde el acortamiento de las estancias podía comprometer la efectividad del tratamiento fraccionado.

A pesar de la tendencia en nuestro centro a que la estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos de CCR sea cada vez más corta siguiendo los programas de “Fast track”, los resultados del estudio muestran que en pocos pacientes se cumplió nuestra expectativa de 3-4 días de estancia, de modo que la media de días de ingreso postcirugía fue mayor a una semana en muchos pacientes (9,9 días para el grupo sacarosa y 7,8 días para el grupo carboximaltosa, sin diferencias estadísticamente significativas). Aún así, efectivamente, el estudio confirma que la dosis total de hierro administrada es mayor en los pacientes asignados a carboximaltosa. El 90% de los pacientes asignados a hierro sacarosa recibieron el alta antes de poder completar la pauta de hierro prescrita, y por tanto no recibieron la dosis requerida calculada aplicando la fórmula de Ganzoni. Globalmente, la dosis recibida por los pacientes en el grupo tratado con hierro sacarosa fue prácticamente la mitad de la dosis recibida por los pacientes tratados con hierro carboximaltosa, y en el caso de los pacientes que recibieron el alta precoz, de aproximadamente un tercio.

Sin embargo, en ambos grupos de tratamiento los valores de la Hb a los 30 días postcirugía mostraron resultados similares, alcanzando valores medios de Hb a día 30 de 12,05 g/dL

con el hierro sacarosa y de con 12,16 g/dL con hierro carboximaltosa. Así, los valores de Hb postquirúrgicos correspondientes a un grado de anemia moderada (8-10,9 g/dL) se corrigen en la misma medida a los 30 días postcirugía con dosis únicas de 1 g de hierro carboximaltosa que con dosis relativamente bajas de hierro sacarosa (500 mg), en un contexto caracterizado por anemia, inflamación, enfermedad neoplásica y cirugía. Esto aparentemente cuestiona el impacto clínico de utilizar dosis elevadas de hierro para tratar la anemia en el periodo postoperatorio. Diversos factores podrían explicar esta situación.

Por una parte, un gran número de pacientes del estudio había recibido hierro IV en el preoperatorio, en el marco del protocolo de optimización de la Hb, lo que conllevó que muchos de ellos mejoraran el déficit de hierro que presentaban al diagnóstico antes de la cirugía. Es posible que cuando los depósitos de hierro se han repleccionado previamente a la cirugía no sea preciso administrar dosis tan elevadas de hierro IV para conseguir corregir adecuadamente la Hb tras la cirugía por CCR.

Por otra parte, se estratificaron los pacientes incluidos en el estudio en función de la severidad de la anemia postoperatoria, ya que podía esperarse una mayor respuesta con dosis mayores de hierro IV en pacientes con valores de Hb más bajos. No obstante, si bien globalmente los pacientes del estrato A (con valores POP1 de Hb < 10 g/dL) tuvieron mayor incremento de la Hb a los 30 días de la cirugía que los del estrato B (con valores POP1 de Hb entre 10 y 11 g/dL), nuevamente los resultados fueron similares para las dos pautas en ambos estratos, de forma no se pudo confirmar que la dosis única de carboximaltosa consiga mejores resultados en aquellos pacientes con niveles de Hb iniciales más bajos.

Cabe destacar la ausencia de ensayos clínicos de búsqueda de dosis que proporcionen una evidencia robusta a la selección de las dosis recomendadas habitualmente en esta

indicación. De hecho, las recomendaciones se basan fundamentalmente en el concepto de dosis máxima tolerada de cada formulación (Madrazo Z. 2009)(Lyseng-Williamsom KA. 2009), en consideraciones fisiopatológicas (Clevenger B. 2015) y en recomendaciones de expertos (Leal Noval SR. 2013)(Vaglio S. 2017)(Muñoz M. 2018(a))(Mueller MM. 2019). Esto demuestra la necesidad de aproximar la selección de dosis basada en evidencias robustas para evitar tanto una sobredosificación innecesaria, como los posibles riesgos dependientes de la dosis y la utilización innecesaria de recursos. Se hace evidente la necesidad de ensayos clínicos específicos para dar respuesta a esta cuestión.

Cabe considerar que, tomando los criterios que establece la OMS para definir los umbrales de normalidad del valor de la Hb (12 g/dL para la mujeres y 13 g/dL para los hombres), el porcentaje de mujeres que alcanzaron la normalidad en cuanto a la concentración de Hb a los 30 días postcirugía fue más alto que en los hombres (54,4 y 20,5% respectivamente). Ambos porcentajes pueden considerarse bajos, y podrían indicar que el tiempo requerido para la corrección de la anemia es mayor de 4 semanas tras la cirugía. En este sentido, sería interesante realizar alguna determinación de seguimiento posterior a 4 semanas, para poder completar la información referente a la respuesta al tratamiento.

7.2.2 *Discusión de otras variables de eficacia*

7.2.2.1 *Eficacia del tratamiento postoperatorio*

La anemia postoperatoria es muy común tras cirugía mayor abdominal. Las causas determinantes incluyen la presencia de anemia en el preoperatorio, los efectos adversos hematológicos de la quimioterapia neoadyuvante, las pérdidas sanguíneas intra y postoperatorias, la hemodilución quirúrgica por administración de líquidos perioperatoria,

y la eritropoyesis ineficaz en respuesta a la inflamación desencadenada por el mismo procedimiento anestésico-quirúrgico (Shander A. 2004). En la resección colorrectal por patología neoplásica concurren todos estos procesos fisiopatológicos, contribuyendo a la aparición de anemia (Muñoz M. 2014).

En los últimos años, se ha incorporado a la práctica clínica el concepto *Patient Blood Management*, consistente en el desarrollo de programas centrados en el tratamiento y la prevención de la anemia perioperatoria, y cuyo objetivo es reducir y adecuar el uso de las transfusiones, así como disminuir las complicaciones postoperatorias y la mortalidad (Bisbe E. 2015)(Colomina MJ. 2019)(Shander A. 2016).

Una de las estrategias para conseguir este objetivo es la utilización del hierro IV. En este sentido, en anemia preoperatoria hay evidencia de la utilidad del uso de hierro IV para conseguir esos objetivos (Bisbe E. 2011)(Hernández C. 2011)(Calleja JL. 2016)(Froessler B. 2016)(Keeler BD. 2014). En cambio, no hay evidencias robustas sobre la eficacia del tratamiento con hierro IV en la anemia postoperatoria en una población de pacientes sometidos a cirugía neoplásica de colon electiva, a pesar de lo cual se recomienda la utilización de hierro IV después de la cirugía en aquellos pacientes que presentan deficiencia funcional de hierro y/o anemia moderada-severa (National Institute for Health and Care Excellence) (NICE guideline [NG24]). Por lo tanto, la guías recomiendan el uso de hierro IV en el postoperatorio basándose en su potencial efectividad en pacientes anémicos con ferropenia, si bien se reconoce la incertidumbre e indican precaución mientras no se publiquen resultados de estudios de calidad para poder hacer recomendaciones basadas en la evidencia.

Algunos estudios aleatorizados han encontrado buenos resultados tras la administración de hierro carboximaltosa postoperatoria en distintas cirugías, demostrando un incremento de la Hb y una disminución de los requerimientos transfusionales, sin asociarse a efectos adversos relacionados con el hierro. En el estudio de Khalafallah et al (Khalafallah AA. 2016) se aleatorizaron 201 pacientes sometidos a varias cirugías distintas, mayoritariamente ortopédicas, a recibir una dosis única postoperatoria de 1 g de hierro carboximaltosa (grupo intervención) o cuidados estándar, consistentes en observación (grupo control). Partiendo de valores postoperatorios de Hb de 10,5 y 10,6 g/dL, al cabo de 4 semanas, la Hb había aumentado a 13 g/dL y a 12,3 g/dL, respectivamente. La diferencia media entre los dos grupos fue significativa, de 0,8 (IC 95%: 0,38-1,19) g/dL; $p < 0,0001$, y además la tasa transfusional fue también menor en el grupo carboximaltosa respecto al grupo de cuidados estándar (1 vs 5% respectivamente; $p < 0,035$), por lo que concluyeron que la administración de hierro carboximaltosa es una buena estrategia para tratar la anemia postoperatoria. No obstante, el estudio incluyó solo una proporción pequeña de pacientes intervenidos por CCR, y no proporciona datos comparativos respecto a la administración de dosis fraccionadas con hierro sacarosa. Asimismo, la respuesta al hierro IV postoperatorio podría ser mayor en pacientes ortopédicos que en pacientes con CCR, puesto que la cirugía ortopédica, a diferencia de la cirugía por CCR, no suele implicar un grado persistente de inflamación.

Por el contrario, la reciente revisión sistemática de Perelman et al, que incluyó 17 estudios (15 RCTs y 2 prospectivos de cohortes) de tratamiento postoperatorio de la anemia en pacientes intervenidos quirúrgicamente de forma electiva en una variedad de intervenciones (6 cirugía cardíaca, 6 ortopedia, 2 en cirugía de resección gástrica por

cáncer, 1 en trasplantados renales y 2 con variedad quirúrgica sin incluir cirugía por CCR), concluyó que, en estas intervenciones, el hierro IV postoperatorio no consigue incrementos de Hb con traducción clínica significativa, ni mejores resultados en cuanto a disminución de las transfusiones, en la calidad de vida ni en la duración de la estancia hospitalaria, por lo que concluye que es una intervención inefectiva (Perelman I. 2017).

Posteriormente a la revisión de Perelman, el ensayo clínico coreano FAIRY en 454 pacientes intervenidos por neoplasia gástrica, describió diferencias significativas respecto de placebo en la prevalencia de anemia a las 3 y 12 semanas tras la administración de hierro carboximaltosa a dosis de 500 a 1.500 mg. También describió mejorías en la tasa transfusional, pero no en la calidad de vida (Kim YW. 2017). La anemia postoperatoria de los pacientes gastrectomizados tendría un comportamiento clínico similar a la de los pacientes con neoplasia de colon, puesto que, en ambos casos se trata de pacientes que presentan muy frecuentemente anemia ya desde el diagnóstico, cuyas causas responderían a una fisiopatología muy comparable.

Ambos tipos de cirugía son considerados procedimientos de cirugía abdominal mayor, que en la mayoría de los casos son realizadas bajo técnica laparoscópica y cuyas pérdidas sanguíneas estimadas serían aproximadamente similares. En el estudio coreano, cuyo abordaje quirúrgico fue por laparotomía abierta en el 74% de los pacientes y por laparoscopia en el 26% restante, estimaron unas pérdidas sanguíneas medias (DE) de 188 (171) mL, si bien no describen cual fue el método utilizado para el cálculo de éstas. En el estudio de Keeler et al se midieron las pérdidas sanguíneas de pacientes sometidos a cirugía neoplásica de colon (el 50% de la muestra por vía laparoscópica) mediante el balance de entradas de sueroterapia y pérdidas registradas por los recolectores de sangre conectados

a la aspiración en el campo quirúrgico, registrando unas pérdidas de 100 mL (55-390) de media (Keeler BD. 2017). En nuestra opinión, éste método de cálculo es poco fiable, ya que parte de las pérdidas no son contabilizadas, como la sangre que empapa las gasas de secado y la sangre contenida en la pieza quirúrgica. En nuestro estudio (con un porcentaje de cirugía laparoscópica del 86,14%) calculamos las pérdidas hemáticas mediante la resta de los valores de hematocrito precirugía y el día 5 de postoperatorio, teniendo en cuenta el volumen plasmático calculado en base a la superficie corporal de cada paciente, y teniendo en cuenta también las entradas de sangre en caso de transfusión sanguínea durante esos 5 días. Los resultados fueron similares si comparábamos la vía laparoscópica con la cirugía abierta: media (DE) de 206 (216) mL y 281 (233) mL, respectivamente, lo cual fue inesperado, como lo fue también que no hubiese diferencias significativas entre las pérdidas en la cirugía de colon y la de recto (media (DE) de 227 (224) y 208 (216) mL, respectivamente). Por lo tanto, en base a estos resultados podríamos asumir que el volumen de las pérdidas hemáticas en la cirugía neoplásica de colon no difiere demasiado de las de la cirugía neoplásica gástrica, y por tanto permitiría considerar que las situaciones de anemia postoperatoria por neoplasia gástrica y colorrectal son similares, permitiendo establecer comparaciones cruzadas en su estudio.

Considerando esta similitud, podríamos comparar los resultados de nuestro estudio con los de Kim et al (Kim YW. 2017) en pacientes gastrectomizados por cáncer. Este tenía como objetivo principal comparar la eficacia y seguridad del hierro carboximaltosa con placebo en el postoperatorio de pacientes sometidos a un tipo de cirugía mayor oncológica. Los valores hematológicos basales de ambos estudios eran similares (concentración de Hb comprendidas entre 9 y 10 g / dL) y los pacientes partían de unos valores medios de Hb en

el preoperatorio muy próximos (11,7 y 11,19 g / dL respectivamente), sin embargo, sí existía diferencia en la optimización preoperatoria, ya que, mientras la mitad de nuestros pacientes recibieron hierro IV previo a la cirugía, en el estudio del Kim et al, la administración de ferrotterapia preoperatoria dentro de las 4 semanas previas a la cirugía era criterio de exclusión. A pesar de ello, en el postoperatorio, hubo poca diferencia en los niveles medios de Hb (9,1 g / dL en el estudio coreano y 9,79 en nuestro estudio). La primera valoración de la eficacia del hierro IV administrado en el postoperatorio fue más precoz en el estudio de Kim et al, a las tres semanas, mientras que en el nuestro fue al mes de la cirugía. Los resultados del estudio de Kim et al mostraron incrementos de la Hb significativamente mayores en el grupo activo que en el placebo (2,6 vs 1,4 g/dL, respectivamente). Los cambios en los niveles de Hb observados en nuestros pacientes a las 4 semanas de la cirugía tras la administración de hierro IV fueron muy similares (2,28 tras hierro sacarosa y 2,65 tras hierro carboximaltosa). Podemos considerar, por lo tanto, aunque con las salvedades expuestas, que los valores de Hb observados tras la administración de hierro IV fueron coherentes con los observados en nuestro estudio.

7.2.2.2 Dosis recibida y objetivo terapéutico

En nuestro ensayo clínico, un 90% de los pacientes asignados al grupo hierro sacarosa no recibieron la dosis completa de hierro IV, a pesar de lo cual, a los 30 días de la cirugía, el incremento medio de la Hb en este grupo de pacientes fue similar al de los pacientes del grupo de hierro carboximaltosa, quienes sí recibieron el tratamiento completo antes del alta hospitalaria.

Estos resultados sugieren que hay algún mecanismo por el que estos pacientes mejoran la anemia postoperatoria a pesar de no haber recibido las dosis indicadas por la fórmula de Ganzoni, y podrían cuestionar esta manera de dosificar o incluso la necesidad del tratamiento postoperatorio.

Una de las razones que podrían explicar estos resultados podría ser el tratamiento con hierro IV en el preoperatorio; una vez repleccionados los depósitos de hierro, sería suficiente esperar a que disminuya la inflamación que presentan estos pacientes en un entorno neoplásico y quirúrgico para que se produjera la recuperación hematológica.

En el estudio de pacientes gastrectomizados de Kim et al, un 76% de los pacientes que recibieron hierro IV tenían valores de Hb > 11 g/dL a las 3 semanas y un 35,5% tenían valores de > 12 g/dL, considerando que solo un 2,3% habían recibido tratamiento preoperatorio. En nuestro estudio, los valores para el grupo tratado con carboximaltosa fueron del 95,2% y del 66,7%, respectivamente, aunque analizado a las 4 semanas, y la proporción de tratamiento preoperatorio del 53%. En el grupo sacarosa los porcentajes fueron similares.

Aunque los porcentajes de respuesta fueron mayores en nuestro estudio, hay que tener en cuenta que son datos a las 4 semanas, una semana más tarde que en el estudio de Kim et al, lo que podría explicar al menos en parte tasas de respuesta mayores. En nuestro estudio, el seguimiento finalizaba a las 4 semanas por lo que no se pudo explorar la evolución de la Hb posteriormente a esa fecha. Probablemente, en la vista de los resultados, a los 3 meses de la cirugía, hubiéramos encontrado un número importante de pacientes con un valor de Hb normalizado.

Del estudio FAIRY destaca también que, de los pacientes del grupo placebo un 41,3% alcanzaron valores de 11 g/dL en la semana 3 postcirugía. Esta respuesta a placebo podría indicar también que la hemoglobina se normaliza en muchos pacientes neoplásicos sin necesidad de administrar hierro postoperatorio. La reversión de la situación de inflamación crónica, la disminución progresiva del nivel de hormona hepcidina y la liberación de hierro a partir de los depósitos de los macrófagos podrían aumentar el hierro disponible para la eritropoyesis, corrigiendo la anemia de manera espontánea en una proporción importante de los casos.

En nuestro estudio, los valores medios de la ferritina y del % de saturación de transferrina estaban dentro de los límites normales el día de la cirugía (precirugía). Un pequeño % de pacientes que presentaban déficit de hierro (valores de ferritina < 100 ng/dL y % de saturación de transferrina < 20) el día de la cirugía, persistían con déficit a los 30 días postcirugía, pero los valores medios de estos dos parámetros bioquímicos mostraron valores normales. Estos datos de metabolismo del hierro nos sugieren que los pacientes, tras un mes de la cirugía todavía tienen posibilidades de experimentar un aumento de la concentración de Hb. La presencia de unos depósitos de hierro repleccionados quizás podría ser un objetivo terapéutico que garantizase la recuperación de los valores normales de Hb.

Durante el ensayo clínico, y a pesar de la prescripción detallada del tratamiento del estudio y la indicación de éste, el hierro oral fue pautado a menudo a pacientes tanto del grupo sacarosa como de carboximaltosa, a discreción del facultativo responsable. El hecho de tratarse de un estudio pragmático impidió controlar estrechamente el cumplimiento del tratamiento y que la pauta de hierro oral se prescribiera a todos los pacientes del grupo

sacarosa. Por ello los datos disponibles en nuestra muestra no nos permiten concluir en cuanto al grado de adherencia ni a la presencia de efectos adversos atribuibles al hierro oral. Está ampliamente referido que la absorción del hierro oral en el contexto del postoperatorio de cirugía neoplásica está inhibido por los mecanismos mediados por la hepcidina debido a la presencia de inflamación (Ripollés-Melchor J. 2017). Por ello, en el protocolo clínico de nuestro centro el hierro oral se reserva para aquellos pacientes que no pueden completar el tratamiento con hierro IV debido a la precocidad del alta hospitalaria, asumiendo que es esperable que la absorción intestinal de hierro mejore progresivamente en el postoperatorio a medida que va desapareciendo la inflamación tras la exéresis de la neoplasia, y que los niveles de hepcidina vayan disminuyendo en consecuencia. Por lo tanto, no podemos descartar que la utilización indistinta de hierro oral en ambos grupos pueda haber influido en los resultados, diluyendo posibles diferencias entre los tratamientos. En cualquier caso, y puesto que en términos generales la utilización de hierro oral postoperatorio ha mostrado una eficacia muy limitada y está desaconsejado, podríamos asumir que la influencia habría sido muy modesta.

En conjunto, estos resultados podrían cuestionar muchos aspectos clave de la ferroterapia perioperatoria: el momento idóneo de la administración de suplementos de hierro, preoperatoria o postoperatoria, cuál sería el valor de Hb para indicar el tratamiento, cuál sería el objetivo terapéutico deseable, cuántas semanas deberíamos esperar para ver las concentraciones de Hb definitivas tras el tratamiento con hierro IV, cuál sería la dosis necesaria, e incluso, podríamos llegar a cuestionar la necesidad de la propia suplementación de hierro postoperatoria, al menos en determinados pacientes que han recibido suplementación preoperatoria.

7.2.2.3 Tratamiento preoperatorio

Teniendo en cuenta que los pacientes incluidos en el ensayo clínico son una muestra de la población de pacientes intervenidos de CCR con anemia postoperatoria de grado moderado-severo (WHO, [Internet] 2011), era esperable que gran parte de ellos presentaran anemia y/o déficit de hierro en el preoperatorio. Efectivamente, la prevalencia de anemia (Hb < 13 g/dL) fue muy elevada en el momento del diagnóstico de la neoplasia, del 88,2%. De ellos, el 70% tenían características de anemia ferropénica (ferritina < 100 y % saturación de transferrina < 20) (Bisbe E. 2015) (Clevenger B. 2015) (Muñoz M. 2014). También presentaron deficiencia de hierro un 12% de los pacientes del total de la muestra que no tenían anemia (Hb ≥ 13 g/dL). Estos resultados son concordantes con la literatura (Musallam KM, 2011) (Shander A, 2004).

Un 53% de los pacientes que se incluyeron en el estudio habían recibido hierro IV previamente a la cirugía (siguiendo la *Guía Clínica para el Manejo de la Anemia Perioperatoria en los Pacientes con CCR*). Esta proporción fue muy similar a la descrita en el estudio observacional, en el que un 57,5% de los pacientes con anemia en el día 1 postoperatorio había recibido hierro IV preoperatorio; esta proporción teóricamente podría ser mayor. Los motivos que pudieron influir fueron la falta de adherencia a las recomendaciones de la Guía institucional, pero también que algunos pacientes hubieran recibido optimización preoperatoria con anterioridad a los 3 meses pre-cirugía (sobre todo aquellos que recibieron tratamiento neoadyuvante), que es el periodo que se consideró para la recogida de datos de ferroterapia preoperatoria IV en nuestro estudio, ya que en el diseño se decidió que los 3 meses anteriores a la cirugía eran suficientes para el estudio de

la evolución de la anemia preoperatoria y que datos previos no aportaban información adicional en la mayoría de los casos.

Tras la optimización preoperatoria con hierro IV, el estudio de los valores hematológicos el día de la cirugía (pre-intervención quirúrgica) mostró que las concentraciones medias de la Hb eran ligeramente mayores a las del día del diagnóstico, y aunque no se alcanzaron niveles normales de Hb, sí hubo normalización de los niveles medios de % de saturación de transferrina y de ferritina, sugiriendo que en los pacientes que recibieron optimización preoperatoria con hierro IV se repleccionaron los depósitos de hierro.

En general, se considera que el tiempo de respuesta para alcanzar la corrección de los niveles de Hb hasta el objetivo terapéutico sería de unas 4-6 semanas después de haber administrado la dosis de hierro IV necesaria para cubrir el déficit calculado (Clevenger B, 2015)(Leal-Noval SR. 2013)(Bisbe E. 2015). En nuestro estudio el tiempo transcurrido desde la optimización con hierro IV hasta el día de la cirugía fue de 33 días de media (DE:25), y es posible que este periodo no fuera suficiente en muchos pacientes para observar una corrección en los parámetros de Hb. Por otra parte, hay que tener en cuenta que en el preoperatorio persisten las pérdidas sanguíneas y que algunos pacientes reciben quimioterapia neoadyuvante, lo que podría agravar la anemia preexistente.

En el estudio observacional previo, con una población de características muy similares a las del ensayo clínico, se encontraron unos resultados parecidos en cuanto al cambio de la Hb tras la optimización de los pacientes en el preoperatorio: tras administrar tratamiento con hierro IV a un 57,5% de los pacientes, se observó un incremento medio de la Hb de 0,46 g/dL. En el estudio de Calleja et al compararon la eficacia de la administración preoperatoria de hierro carboximaltosa respecto de la del hierro oral en pacientes con

neoplasia colorrectal, y observaron un aumento de la Hb desde el diagnóstico al día de ingreso para cirugía de 1,5 g/dL tras la administración de una dosis media de 1.275 mg de hierro carboximaltosa en las 4-6 semanas previas a la cirugía (Calleja JL. 2016). Hay que destacar que este estudio mostró valores medios de la Hb en el momento del diagnóstico de 9,6 g/dL, inferiores a los de nuestra población (11,19 g/dL). Probablemente Calleja et al observaron mayor respuesta con mayor incremento ya que su población partía de niveles más bajos de Hb en el momento del diagnóstico. De manera similar, en nuestro estudio, presentaron mayor incremento de Hb postoperatoria los pacientes del estrato A que los del estrato B (Hb el POP1 de < 10 g / dL y 10-10,9 g / dL respectivamente)

7.2.2.4 Análisis de subgrupos e interacciones

Aunque una de las hipótesis iniciales era que el tratamiento con 1 g de carboximaltosa podía aportar beneficios diferenciales en los pacientes con niveles de Hb más bajos el día 1 del postoperatorio, esta hipótesis no se pudo confirmar. Aunque globalmente los pacientes del estrato A, (Hb POP1 < 10 g/dL) mostraron aumentos medios de los niveles de Hb mayores que los pacientes del estrato B (Hb POP1 10-10,9 g/dL), también presentaron peores resultados en cuanto a la normalización de los valores de Hb en el POP30. Aunque la respuesta fue diferente en el estrato A y el B, no se observó ninguna interacción entre el estrato y el grupo de tratamiento: la evolución fue igual para la dosis única y la dosis fraccionada, no se observó ningún efecto diferencial, y los resultados del tratamiento con hierro fueron independientes de la pauta y formulación de hierro utilizada. Por lo tanto, no puede concluirse que sea más adecuado usar una u otra pauta en alguno de los dos estratos.

Sí se observó una interacción significativa entre el tipo de cirugía (colon o recto) y el grupo de tratamiento, de forma que hubo mejores resultados con hierro sacarosa en la cirugía de recto y con hierro carboximaltosa en las cirugías de colon. Estos resultados inesperados deben interpretarse con cautela, ya que no hemos podido encontrar una explicación plausible de esta relación, no hemos hecho ajustes por multiplicidad de análisis, y por lo tanto no puede descartarse que se trate de un hallazgo fortuito debido a las múltiples pruebas estadísticas.

7.2.2.5 *Calidad de vida*

La medición de la calidad de vida se incluyó entre los procedimientos del estudio partiendo de la hipótesis que los pacientes con menor grado de anemia podrían presentar mejor calidad de vida. También podría considerarse que el mayor número de administraciones durante el ingreso y la pobre tolerabilidad del hierro oral prescrito al alta en los pacientes asignados al grupo sacarosa que no completaban las dosis objetivo, podrían tener una influencia sobre la calidad de vida del paciente.

Para valorar la calidad de vida escogimos un cuestionario específico para pacientes con cáncer, el EORCT QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire*), ampliamente utilizado (Aronson NK. 1993). La difícil logística de este estudio pragmático hizo que fuera muy complicado administrar estos cuestionarios, especialmente en el periodo postoperatorio, en el que el anestesiólogo (e investigador principal del estudio) no siempre tenía acceso directo a todos los pacientes, razón por la cual la administración del cuestionario no fue posible en todos los casos, con lo que se obtuvo la información de pocos pacientes. El análisis de los resultados del QLQ-

C30, mostró que, previamente a la cirugía, los pacientes presentaban un estado de salud global aceptable (puntuación de 70 sobre 100). En cuanto a las dimensiones funcionales, la mayoría presentaban puntuaciones muy altas, correspondiéndose con una buena funcionalidad. Los pacientes presentaron puntuaciones de síntomas muy bajas en la mayoría de ítems, siendo la fatiga y la pérdida de apetito los síntomas con puntuaciones más altas. El análisis de los pocos cuestionarios disponibles de la visita del día 30 indicó que no hubo cambios respecto a las puntuaciones previas a la cirugía, y que, el estado de salud de estos pacientes, valorado con este cuestionario, era aceptable. El hecho de que sólo se pudiera obtener estas valoraciones en un pequeño número de pacientes, impide poder realizar un análisis comparando la evolución en ambos grupos de tratamiento. Por otra parte, los resultados disponibles tanto del pre como del postoperatorio indican que la calidad de vida de los pacientes previa a la cirugía, valorada con el cuestionario QLQ-C30 es buena, aunque podríamos plantearnos si en este contexto la utilización de este tipo de cuestionario proporciona una medición suficientemente sensible y por tanto adecuada.

Asimismo, la experiencia recogida tras la realización de las entrevistas a nuestros pacientes nos mostró que los cuestionarios utilizados habitualmente para el análisis de calidad de vida (QLQ-C30) incluyen preguntas que pueden verse afectadas por el impacto emocional que supone el propio diagnóstico de la enfermedad y la cirugía, de modo que cualquier cambio asociado a los tratamientos o a la sintomatología de la anemia podría quedar enmascarado por otras dimensiones clínicas que en esta situación tienen un mayor impacto. No obstante, eso implica que los cambios, de existir, en términos generales han sido imperceptibles para el paciente y por tanto irrelevantes. Por otra parte, en

determinados pacientes, las preguntas del QLQ-C30 son de difícil comprensión, y las respuestas muy poco discriminativas, y dependientes del nivel intelectual y cultural.

Debido a la ausencia de datos sobre calidad de vida procedentes de estudios realizados en pacientes anémicos intervenidos de cirugía neoplásica colorrectal y tratados con hierro IV en el postoperatorio, no podemos establecer comparaciones con nuestros resultados. El único estudio que podemos considerar comparable en este aspecto por el hecho de incluir pacientes con neoplasia digestiva es el de Kim et al en pacientes gastrectomizados por neoplasia (Kim YW. 2017), en el que, aplicando el mismo cuestionario que se utilizó para nuestro estudio, no encontraron diferencias entre el grupo que recibió hierro carboximaltosa y el grupo placebo en el estado global de salud a las 3 y a las 12 semanas, incluso habiendo encontrado menor porcentaje de pacientes anémicos tras la administración de hierro carboximaltosa. Lo más destacable en el análisis de calidad de vida en nuestro estudio es haber constatado las reservas con la que hay que interpretar unos resultados obtenidos a partir de las respuestas a unos cuestionarios que pueden estar sometidas a numerosos sesgos, ofreciendo unos resultados que difícilmente se acerquen a la realidad. Los pacientes con cáncer que se han de enfrentar a un largo proceso, con exploraciones complementarias, quimio ó radioterapia, cirugía mayor etc, ya expresan afectación de su calidad de vida desde el diagnóstico, pero ésta va variando en función del día a día, de manera que las respuestas a cerca de su estado de salud sufre variaciones constantes en las que la posología de un tratamiento intrahospitalario o la administración de hierro oral a domicilio, por ejemplo, pueden tener una influencia trivial en el contexto que supone el diagnóstico oncológico.

7.2.3 Discusión de variables de seguridad

Ambas formulaciones de hierro IV, sacarosa y carboximaltosa, han sido utilizadas en miles de pacientes sin reportar una incidencia destacable de efectos adversos, ni en número ni en grado de gravedad (Bisbe E. 2014)(Kim YW. 2017)(Laso-Morales MJ. 2018) (Kalafallah AA. 2016)(Perelman I. 2018).

En nuestro estudio, la administración del tratamiento con hierro IV postoperatorio fue muy bien tolerada en ambos grupos, y las complicaciones que se registraron durante el estudio fueron atribuidas al procedimiento quirúrgico y a la propia estancia hospitalaria. En global, un 37,6% de los pacientes presentaron algún tipo de complicaciones, y aunque el grupo tratado con sacarosa presentó un mayor número de pacientes con algún tipo de complicación de cualquier nivel de gravedad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia entre ambos grupos de tratamiento.

7.2.3.1 Complicaciones infecciosas

El hierro es un nutriente crucial para las bacterias. Dentro de los mecanismos de inmunidad innata, los mamíferos han desarrollado diversas estrategias para su transporte y almacenamiento, limitando así la disponibilidad de hierro libre. La sobrecarga férrica y el consiguiente aumento de la concentración de hierro libre son factores de riesgo para el desarrollo de infección (Gant T. 2009). A la vez, en el curso de la reacción inflamatoria tiene lugar un incremento de la síntesis de ferritina en el hígado con el objetivo común de privar a los microorganismos del hierro libre. Las concentraciones de hierro iónico libre en condiciones fisiológicas son extremadamente reducidas, limitando el crecimiento de los microorganismos, lo que constituye un mecanismo de inmunidad innata (Bullen J. 2006). En este sentido, aunque numerosos estudios observacionales de muestras amplias y

metanálisis han demostrado que el hierro IV, en el contexto perioperatorio, no incrementa el riesgo de infecciones postoperatorias (Muñoz M. 2017(c)), hay que tener en cuenta que existe un riesgo teórico de aumento en la aparición de infecciones con la sobredosificación de hierro IV.

La tasa de complicaciones infecciosas en nuestro ensayo clínico fue del 23%. No se trata de una tasa mayor a la descrita por otros autores tras cirugía de resección de colon-recto (Arnarson Ö. 2019)(Ripollés-Melchor J. 2019), pero hay que tener en cuenta que las cohortes descritas incluyen una población de pacientes que de manera rutinaria son tratados con hierro IV. Los resultados de nuestro ensayo clínico son coherentes con los encontrados en nuestro estudio observacional previo (Laso MJ. 2018), en el que la tasa global de infecciones resultó ser del 20%, y la mitad de los casos se refirió en el grupo de pacientes que habían recibido hierro IV.

Un axioma en la ferrotterapia perioperatoria es el papel adverso sobre la disponibilidad del hierro que juega la hormona hepcidina, que aparece elevada en los procesos crónicos inflamatorios, en el estrés quirúrgico y en la enfermedad crónica (Muñoz M. 2014). La repetida referencia a la dificultad en la absorción oral del hierro asociada a la elevación de esta hormona ha justificado largamente el desarrollo de las formulaciones intravenosas destinadas a circunvenir el obstáculo al bloqueo del metabolismo del hierro secundario a esta hormona, pero no se ha considerado si su presencia responde a un mecanismo adaptativo en respuesta a una situación de estrés en la que hay una infección grave, o una lesión intensa tisular.

De hecho, los datos observados sugieren que la administración de hierro IV tiene un techo en cuanto a su efecto sobre la eritropoyesis, y que las dosis elevadas de hierro libre tienen

efectos tóxicos conocidos o sospechados que pueden resultar adversos, como un aumento en la frecuencia de infecciones o la recurrencia tumoral (Litton E. 2013).

La ausencia en nuestro estudio de un mejor resultado con las dosis únicas de 1 g de hierro carboximaltosa en comparación con las dosis supuestamente incompletas de hierro sacarosa (aproximadamente en torno a 500 mg) en términos de incremento del valor de la Hb a los 30 días postcirugía, junto con otras referencias bibliográficas que sugieren efectos adversos derivados de las transfusiones repetidas, como la recurrencia tumoral, que podrían ser consecuencia de la sobrecarga parenteral del hierro, hacen que nos planteemos si el axioma básico sobre la hepcidina pudiera cuestionarse. Así, sería posible que un mecanismo de bloqueo del hierro en situación de estrés orgánico pudiera conferir algún tipo de ventaja, de modo que la ausencia de hierro libre dificultase la infección por bacterias y confiriera un entorno más resistente a las agresiones externas. En este caso, la suplementación de hierro exógeno altamente disponible podría tener efectos desfavorables.

Nuestros datos indican una frecuencia de infecciones en torno a un 23%, pero al carecer de grupo de placebo no proporcionan información de referencia sobre la incidencia de infecciones. Tampoco disponemos de datos de recurrencia tumoral al tratarse de un estudio con un seguimiento de 4 semanas no diseñado para el análisis de este parámetro.

El análisis de las infecciones que presentaron los pacientes del ensayo clínico mostró que éstas fueron significativamente más frecuentes en el grupo de hierro sacarosa que en el grupo tratado con hierro carboximaltosa (37,2% y 9,8% respectivamente; diferencia de 27,4%, IC 95% de 11,0% a 42,2%). Con las reservas debidas que requiere el hecho de basarse en números pequeños y en variables secundarias de seguridad, este hallazgo iría

en contra de la teoría expuesta anteriormente sobre el aumento del riesgo de infección en casos de sobredosificación absoluta de hierro, ya que, en nuestro estudio, administrando el doble de dosis de hierro IV en el grupo de hierro carboximaltosa la tasa de infecciones fue mucho más baja que en el grupo de hierro sacarosa. Pero si consideramos la disponibilidad de hierro libre con una y otra formulación, la del hierro sacarosa es mayor y su liberación se realiza en menos tiempo al tratarse de una molécula de mayor peso molecular y menor estabilidad que la del hierro carboximaltosa, por lo que la observación podría ser consistente con un efecto adverso de la disponibilidad de hierro libre.

De ser cierto el papel protector de la hepcidina frente a infecciones y recurrencias tumorales, la investigación sobre la mejor estrategia de suplementación debería incluir esta perspectiva, y debería investigarse cuál es la dosis mínima necesaria para reducir los requerimientos transfusionales sin aumentar los riesgos de infección, y eventualmente de recurrencia tumoral; estos estudios deberían ir encaminados a una búsqueda de dosis e incluir seguimientos a largo plazo.

7.2.3.2 Complicaciones hemorrágicas

Hubo 25 pacientes con complicaciones hemorrágicas. Las complicaciones más frecuentes fueron las rectorragias, que se presentaron con una frecuencia muy similar en ambos grupos de tratamiento. Excluyendo los casos con rectorragias grado I de Clavien, es decir que no requirieron ninguna acción terapéutica, los porcentajes fueron prácticamente idénticos, del 5,9 % en el grupo hierro sacarosa y del 6% en el grupo hierro carboximaltosa. Estos resultados son comparables a la tasas de complicaciones hemorrágicas encontradas en el estudio multicéntrico de Ripollés et al (Ripollés-Melchor J. 2019) realizado en 879

pacientes intervenidos de CCR, en el que se encontró una incidencia de rectorragias del 5,4%. Son datos indicativos de que se trata de una complicación relativamente frecuente que puede agravar la anemia por pérdidas sanguíneas postoperatorias, y que, por lo tanto, es importante monitorizar los valores de Hb y metabolismo del hierro en este tipo de pacientes durante los primeros días de postoperatorio para minimizar los requerimientos transfusionales.

7.2.3.3 Transfusiones

La iniciativa “*Choosing Wisely*” nacida en Estados Unidos contiene una serie de recomendaciones basadas en la mejor evidencia, procedentes de diferentes Sociedades Científicas, cuyo objetivo es el cese de acciones habituales no beneficiosas (recomendaciones “*not to do*”) en la práctica clínica habitual. Entre ellas, hay algunas recomendaciones relacionadas con la medicina transfusional, en el sentido de que es conveniente reducir al mínimo las transfusiones de sangre (García Erce JA. 2016). Por otra parte, los resultados de diversos estudios observacionales en pacientes quirúrgicos y críticos sugieren la existencia de una relación entre las transfusiones perioperatorias y el aumento de la morbilidad, especialmente de causa infecciosa, y también de la mortalidad (Shander A. 2012).

Siguiendo la línea de recomendaciones, y en base a la evidencia científica de los riesgos de las transfusiones, nuestro centro ha adoptado una política restrictiva en cuanto a la transfusión de sangre alogénica, de modo que el umbral transfusional en pacientes estables hemodinámicamente se mantiene en valores de Hb de 7 g/dL. En nuestro estudio observacional previo habíamos encontrado una tasa transfusional del 6,9%, mientras que

los resultados de nuestro ensayo clínico muestran una tasa transfusional postoperatoria global del 17,8%. Hay que destacar que el número de complicaciones hemorrágicas fue del 10,7% en la cohorte retrospectiva, mientras que en la muestra de pacientes del ensayo clínico el porcentaje de complicaciones hemorrágicas fue mayor, del 25%. Otros estudios como el de Titos et al (Titos-Arcos JC. 2012) encontraron una tasa transfusional postoperatoria del 30% tras cirugía de cáncer colorrectal, mucho más elevada. No podemos contrastar en nuestro estudio si la administración de hierro consiguió disminuir las transfusiones, ya que no tenemos grupo control con placebo, pero no se observaron diferencias entre la tasa transfusional entre el grupo tratado con hierro sacarosa y el grupo tratado con hierro carboximaltosa (19,6% y 16,0%, respectivamente), de modo que no puede considerarse que exista un efecto diferencial entre las pautas comparadas. El tipo de complicaciones hemorrágicas tras cirugía de colon fueron principalmente rectorragias en ambos estudios. Las rectorragias suelen producirse con motivo de sangrados a nivel de la anastomosis, y están relacionadas con la técnica quirúrgica. La cohorte de pacientes de nuestro estudio observacional tuvo características semejantes a las de población incluida en el nuestro ensayo clínico en cuanto a los procedimientos quirúrgicos, por lo que tampoco podemos atribuir las diferencias a esta causa. La tasa transfusional encontrada en nuestro ensayo clínico, en términos absolutos, es elevada, y puede considerarse mejorable, por lo que creemos conveniente que sea el punto de partida para la toma de decisiones en cuanto a la continuación de la educación entre los distintos profesionales que atendemos a este tipo de pacientes en el ámbito transfusional y de las alternativas a la transfusión en nuestro centro.

Algunos autores han descrito que la anemia postoperatoria incrementa el riesgo de transfusión de sangre alogénica, y en consecuencia sus riesgos asociados inherentes, por lo que el hierro IV tiene su indicación en ese contexto (Shander A. 2011)(Muñoz M. 2018(a)). Sin embargo, la revisión sistemática de Perelman et al concluye que no hay evidencia de calidad que confirme que la administración de hierro IV postoperatorio disminuye las transfusiones, y que faltan ensayos clínicos controlados de calidad que den soporte a esta afirmación (Perelman I. 2018).

En nuestro estudio 18 pacientes recibieron transfusión en los 30 primeros días de postoperatorio (10 del grupo SAC y 8 del grupo CXM), de los que la mayoría (14 de 18 pacientes) estaban incluidos en el estrato A (valor de la Hb < 10 g/dL el día 1 de postoperatorio). Estos datos muestran que la anemia severa postoperatoria fue un factor de riesgo importante para recibir transfusiones. El umbral transfusional restrictivo de nuestros protocolos (Hb 7-8 g/dL) viene justificado por la evidencia científica, y se aplica incluso para pacientes de riesgo cardiovascular elevado (Leal-Noval SR. 2013). Por otra parte, el bajo índice transfusional reflejó una adecuada práctica transfusional, ya que la mayoría de los pacientes recibieron 1 ó 2 CCHH. Es recomendable administrar los concentrados de hematíes de uno en uno, revalorando siempre al paciente clínicamente antes de proceder a administrar una unidad de sangre más. Esta práctica forma parte de la recomendación de restringir la indicación de transfusión a aquellos casos en los que realmente sea precisa (García-Erce JA. 2016).

Otro de los efectos negativos que se ha descrito para la transfusión de sangre alogénica es el aumento de la duración de la estancia hospitalaria (Acheson AG. 2012)(Amato A. 2006)(Calleja JL. 2015). En nuestro estudio, el número de días de ingreso tras la cirugía

hasta el alta hospitalaria en la población de pacientes transfundidos fue de 16 días en el grupo tratado con hierro sacarosa, y de 12 días en el grupo tratado con hierro carboximaltosa; en ambos casos la duración fue aproximadamente el doble en los pacientes transfundidos que en los pacientes que no requirieron transfusión, si bien no se había previsto realizar un contraste comparativo para este parámetro.

Se ha propuesto que la asociación entre la recepción de transfusión de sangre alogénica y el aumento de la frecuencia de infecciones en pacientes quirúrgicos tiene una base inmunológica, en relación con un aumento de la inflamación sistémica y un fenómeno de inmunomodulación asociado a la sangre transfundida (Cata JP. 2013). Los mecanismos no son bien conocidos, pero se ha propuesto su relación con cambios inmunológicos que incluyen la disminución de la producción de interleukina-2, la inhibición de monocitos y células citotóxicas entre otras (Cata JP. 2013). En el contexto específico del CCR, dos grandes metaanálisis (Acheson AG. 2012)(Amato A. 2006) concluyen que la transfusión sanguínea perioperatoria se asocia a un incremento de la tasa de infecciones. En nuestro estudio encontramos una tasa global de infecciones del 23% (24 pacientes). De los pacientes que presentaron alguna infección, el 16,66% habían recibido alguna transfusión. Considerando la población de pacientes transfundidos, la tasa de infecciones fue del 22%. Debido al número limitado tanto de infecciones como de transfusiones es difícil extraer conclusiones de nuestro estudio en cuanto a la posible asociación entre las transfusiones y las infecciones.

7.2.3.4 Sobrecarga de hierro

La administración de hierro IV en el postoperatorio de cirugía neoplásica colorrectal en pacientes que ya han recibido ferrotterapia IV preoperatoriamente podría suponer

teóricamente una sobrecarga de hierro para el organismo, especialmente teniendo en cuenta la situación de inflamación en la que se encuentran este tipo de pacientes. La hiperferritinemia, caracterizada por unos valores de saturación de transferrina elevados y de un exceso de hierro en los macrófagos celulares, puede desembocar en un aumento en la producción de radicales libres dañinos para las células cardíacas, hepáticas, endocrinas etc. (Powell LW. Lancet 2016). Sin embargo, para que se produzcan estos hechos, este cuadro clínico debe de mantenerse en el tiempo. Un grupo de trabajo multidisciplinar español constituido por diferentes especialistas (Comisión de Hiperferritinemia del Grupo Ibérico de Ferropatología) creó una sistemática diagnóstica para la hiperferritinemia. En base a sus recomendaciones, la presencia de valores anormalmente elevados de ferritina en presencia de anemia inflamatoria ha de ir acompañada simplemente de controles de laboratorio, sin necesidad de realizar otras pruebas complementarias ni tomar ninguna actitud terapéutica especial dado que la posibilidad de que haya manifestación clínica es muy baja (Altés. Med Clínica (Barc) 2014).

En base al conocimiento de la fisiopatología de la anemia inflamatoria, es esperable la presencia de unos valores de saturación de la transferrina > del 45% acompañados de hiperferritinemia (> 1.000 µg/L) durante unos días tras la administración de hierro IV en los pacientes quirúrgicos.

Los resultados del estudio del metabolismo del hierro a los 30 días de la cirugía mostraron que únicamente 2 pacientes, uno en el grupo SAC y otro en el grupo CXM, presentaban un % de saturación de transferrina > 45%. Ambos pacientes fueron tratados en el preoperatorio con hierro IV por presentar déficit absoluto de hierro al diagnóstico. Tras la cirugía y la administración de la pauta de hierro IV postoperatoria correspondiente al

estudio, los depósitos de hierro mostraron estar repleccionados pasadas 4 semanas, con valores de % de saturación de transferrina por encima de los valores considerados normales, acompañados de unos niveles de Hb de 11,7 y 12,2. Ninguno de los 2 pacientes presentó complicaciones postoperatorias ni se observó ningún tipo de repercusión clínica atribuible a sobrecarga de hierro. En este contexto, con toda probabilidad, los valores de % de saturación de transferrina disminuyeron progresivamente en las semanas posteriores. Con estos resultados podemos decir que con la administración de una dosis de hierro IV adecuada a los valores de la Hb que presentan los pacientes intervenidos de cirugía neoplásica colorrectal el día 1 de postoperatorio, aparentemente no hay riesgo de sobrecarga férrica. En la práctica clínica, la fórmula de Ganzoni es utilizada habitualmente para calcular el déficit de hierro (Bisbe E. 2011)(Bisbe E. 2014)(Beris P. 2008)(Keeler BD. 2017)(Kim YW. 2017), sin embargo no hay datos publicados que confirmen cual es la mejor fórmula para calcular la dosis más adecuada de hierro IV. Algunos autores han postulado que la fórmula de Ganzoni tiene el inconveniente de que podría sobreestimar los requerimientos de hierro (Kulnigg S. 2008). En cualquier caso, no hemos encontrado estudios que hayan investigado el efecto clínico adverso de la sobrecarga de hierro IV en el contexto periquirúrgico.

7.2.3.5 Reingresos

Observamos un mayor número de reingresos hospitalarios tras el alta a domicilio y durante las primeras 4 semanas postcirugía en el grupo tratado con hierro sacarosa, afectando a 10 pacientes asignados a este grupo (19,6%) y sólo a 4 pacientes asignados al grupo CXM (8%), aunque la diferencia (12,2 %, IC 95% de -1,6% a 26,1%) no fue significativa. Las razones que motivaron los reingresos fueron múltiples, y relacionadas con la cirugía:

infecciones de herida quirúrgica ó intraabdominales por dehiscencia de sutura, vómitos, rectorragia o fiebre. No podemos relacionar el mayor número de reingresos en el grupo tratado con hierro sacarosa con el grado de anemia que pudieran presentar a alta hospitalaria, ya que este dato no se recogió, pero sí se trata de una observación concordante con un mayor porcentaje de infecciones en el grupo tratado con hierro sacarosa. La interpretación de estos datos, no obstante, es incierta, ya que se trata de números pequeños en un contexto de análisis múltiples y no ajustados.

7.2.3.6 Estancia hospitalaria

La anemia perioperatoria también se ha descrito como un factor de riesgo para la prolongación de la estancia hospitalaria tras cirugía abdominal mayor (Leichtle W. 2011)(Musallam KM. 2011). El estudio de Calleja et al (Calleja JL. 2016) en pacientes intervenidos de CCR, encontró una estancia hospitalaria de 8,4 días de media para los pacientes que recibieron optimización preoperatoria con hierro IV y de 10,9 días para los que no la recibieron. Nuestro estudio, en una población de pacientes de similares características, mostró valores parecidos, aunque para el grupo SAC la estancia hospitalaria fue mayor que para el grupo CXM (una media de 9,9 y 7,8 días respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas). Estos hallazgos son indicativos de que los pacientes que recibieron la pauta fraccionada de hierro sacarosa pudieron recibir hasta 4 dosis de media, aunque la casi totalidad de los pacientes (96%) tuvieron el alta hospitalaria antes de finalizar el tratamiento completo. Fueron unos resultados inesperados ya que nuestra percepción subjetiva previa al estudio era que, en el contexto del programa de rehabilitación multimodal instaurado en nuestro hospital, la estancia hospitalaria en este tipo de pacientes sería mucho más corta. El hecho de encontrar menor número de días de

ingreso en el grupo CXM es de difícil interpretación teniendo en cuenta que el incremento de los valores de Hb fue similar en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, el hecho de haber hallado mayor tasa de complicaciones infecciosas en el grupo sacarosa, podría explicar la estancia hospitalaria más larga. Los resultados para la población de pacientes que no recibieron transfusiones (población por protocolo), seguía mostrando una estancia hospitalaria más larga para el grupo sacarosa, hecho que sugiere que la estancia hospitalaria puede estar relacionada con la administración de una u otra pauta.

7.2.3.7 Otros efectos adversos

Una de las complicaciones asociadas a la administración del hierro es la aparición de flebitis. No ha sido posible revisar de forma exhaustiva a cada uno de los pacientes para conocer la incidencia de flebitis al tratarse de un estudio pragmático y únicamente ser posible registrar la información introducida en las historias clínicas, por lo tanto no hemos valorado si la administración de repetidas dosis de hierro sacarosa se haya asociado a este tipo de complicación.

Tampoco hemos analizado la hipofosfatemia como efecto adverso asociado al hierro cabrboximaltosa, ya que no fue incluido como variable en nuestro estudio. No obstante, la literatura sugiere que la hipofosfatemia asociada al hierro carboximaltosa, es un efecto adverso común (incidencia de ≥ 1 a $< 10\%$), aunque es transitoria y no tiene traducción clínica (Scott LJ. 2018).

7.3 Interpretación de los resultados en contexto

7.3.1 Validez del estudio

Se diseñó un estudio comparativo aleatorizado abierto, en el que los pacientes se incluyeron en el estudio con números correlativos una vez obtenido el consentimiento informado, pero que no se aleatorizaron hasta obtener el valor analítico correspondiente al día 1 postoperatorio. La aleatorización se realizó utilizando sobres sellados correlativos, estratificados por valor basal de Hb, y se mantuvo en todo momento un registro trazable de todos los pacientes cribados, con consentimiento y finalmente aleatorizados. Podemos por lo tanto considerar el diseño como razonablemente robusto, en cuanto a que el orden de entrada de los pacientes no permitía prever a qué estrato pertenecía o a qué tratamiento sería asignado el paciente, y esta asignación dependía de un parámetro analítico objetivo, no vulnerable a sesgos de indicación.

Los criterios clínicos de inclusión en el estudio se correspondieron con los criterios clínicos establecidos desde el año 2012 en la *Guía* institucional, de modo que reflejaban adecuadamente las condiciones de práctica clínica. Asimismo, las pautas comparadas se correspondían literalmente con las dos pautas de tratamiento con hierro intravenoso empleadas en la práctica habitual, incluyendo las medicaciones complementarias como el hierro oral al alta en el caso de la pauta de hierro sacarosa. Por lo tanto, puede considerarse que proporcionan al estudio una representatividad y validez externa apropiadas.

El estudio no ha podido concluir que las dos pautas obtengan resultados diferentes en cuanto a las variables resultado predefinidas, pero ha descrito cambios en las concentraciones de Hb desde el día 1 al día 30 del postoperatorio similares a las observadas

en el estudio observacional para los pacientes tratados con cualquier tipo de hierro IV (algo más de 2 g/dL), y similares a las previstas en otros estudios que han evaluado hierro IV (Kim YW, 2017).

Las consideraciones del tamaño muestral proporcionaban poder para detectar diferencias esperadas de 0,75 g/dL, similares a las observadas en estudios previos al comparar la administración de hierro carboximaltosa respecto de un tratamiento estándar de referencia (Kalafallah et al 2016), por lo que se considera que el diseño era apropiado para responder al objetivo planteado.

Las variables primaria y secundarias, definidas a priori y basadas mayoritariamente en los valores de hemoglobina, un parámetro analítico cuantitativo y objetivo, están razonablemente exentas de sesgos de evaluación o bien debidos a otros posibles confusores en la ejecución del estudio, por lo que el diseño abierto en este caso puede considerarse aceptable.

Por lo tanto, puede considerarse que el método del estudio fue apropiado, y sus resultados deben discutirse en base a la veracidad de la hipótesis de trabajo.

7.3.2 Limitaciones del trabajo

Nuestro estudio compara dos pautas de ferrotterapia IV en el postoperatorio de cirugía de cáncer colorrectal partiendo del reconocimiento de que no hay estudios que demuestren una clara evidencia ni de la efectividad ni de los riesgos de administrar hierro IV en el postoperatorio de cirugía abdominal mayor, por ausencia de estudios randomizados de calidad. Nuestro trabajo se apoya en las recomendaciones nacidas de grupos de expertos y documentos de consenso reconocidos y apoyados por numerosas Sociedades Científicas

que han divulgado pautas y algoritmos para el tratamiento de la anemia en el entorno perioperatorio mediante la utilización de una de las grandes alternativas a la transfusión como es el hierro IV, y siempre con el mismo fin: tratar la anemia para reducir tanto los riesgos de mayor morbi-mortalidad asociados a la propia anemia como los asociados a la transfusión de sangre alogénica. El hierro IV ha sido utilizado ampliamente en pacientes con anemia postoperatoria en cirugía mayor, con un perfil de seguridad considerado muy bueno, aunque con muy escasas evidencias procedentes de ensayos clínicos.

Partiendo de esta premisa nos planteamos la comparación de dos pautas con la intención de responder a la pregunta clínica de cuál es la pauta más adecuada para los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal, dentro del marco fijado por las recomendaciones de la ficha técnica de ambas formulaciones.

La decisión de realizar el seguimiento de los pacientes del estudio a lo largo de 30 días puede haber sido una de las principales limitaciones del estudio ya que el efecto definitivo de algunas formulaciones de hierro IV, como la carboximaltosa, es posible que se extienda más allá de las 4 semanas. En el estudio FAIRY, de hecho, describieron que el mayor incremento en los valores de Hb tras haber administrado hierro IV en el postoperatorio se produjo a las 12 semanas (Kim YW, 2017). Ello es atribuible a que al mismo tiempo que los pacientes se alejan de la cirugía y mejora el estado inflamatorio, la eritropoyesis se va haciendo más eficaz al tiempo que el hierro bloqueado de los macrófagos se moviliza en el contexto de un descenso progresivo de la hormona hepcidina. Es posible que si hubiéramos prolongado el seguimiento de nuestros pacientes más allá de las 4 semanas, hubiéramos observado menor número de pacientes anémicos, y mayores incrementos de la Hb, aunque también es posible que hubiésemos tenido dificultades para interpretar datos de aquellos

pacientes que iniciasen tratamientos oncológicos adicionales, especialmente quimioterápicos, que pudiesen interferir con la recuperación hematológica postquirúrgica. Nuestro interés por ver el resultado de la administración del hierro IV a los 30 días de la cirugía se basó en el pragmatismo de que los pacientes tienen el primer control por parte de cirugía a las 4 semanas de ser intervenidos, y que esta visita incluye un estudio de laboratorio con hemograma y metabolismo de hierro. Todo ello podía facilitar el acceso a la información emitida en las historias clínicas desde la entrada en el circuito de “Fast-track” hasta las 4 semanas postcirugía. Por otra parte, se tuvo en cuenta que la morbi-mortalidad postoperatoria, por definición, abarca los 30 primeros días de postoperatorio, tal y como es considerado en la mayoría de los estudios publicados. Por último, el seguimiento del paciente y el manejo multidisciplinar de la anemia perioperatoria suele limitarse a este periodo, ya que existe una transición asistencial en este punto y el paciente pasa a ser controlado principalmente por oncología médica. No obstante, el seguimiento limitado a un mes de postoperatorio no nos ha permitido analizar las consecuencias del tratamiento a más largo plazo en cuanto a recaídas de los tumores u otras consecuencias de tipo crónico.

Por otra parte, otra limitación es que no hemos valorado el estado inflamatorio del paciente en los diferentes momentos de estudio. Esto pudo haberse realizado solicitando el parámetro analítico de proteína C reactiva, que hubiera permitido tener una apreciación de la relación del estado inflamatorio con el déficit funcional de hierro en todo el proceso evolutivo de la enfermedad y del entorno anestésico-quirúrgico, así como hasta qué punto pudo relacionarse con un mayor o menor grado de incremento de la Hb en el periodo de las 4 primeras semanas de postoperatorio. Nuestro estudio no incluyó el análisis de este

parámetro inflamatorio a pesar de conocer que incluso es utilizado para definir la anemia de procesos crónicos ó inflamatoria, ya que fue planificado cuando todavía no formaba parte de la práctica habitual, y al tratarse de un estudio en condiciones de práctica clínica su inclusión planteaba dificultades de tipo logístico. Actualmente el estudio de laboratorio de estos pacientes incluye la proteína C reactiva de forma habitual, ya que se considera un buen indicador de la evolución del proceso inflamatorio que conllevan la neoplasia y el proceso anestésico-quirúrgico. Por ello, la monitorización de biomarcadores de inflamación como la PCR deberían ser parámetros a incluir en futuros estudios, para aportar información sobre la relación del estado inflamatorio del paciente y el metabolismo del hierro.

Ya se han comentado las limitaciones de la valoración de la calidad de vida desde que los pacientes son diagnosticados de la neoplasia hasta que pasan 30 días de su cirugía. En muchos casos ha sido imposible recoger los datos correspondientes a las encuestas realizadas para determinar la calidad de vida antes de la cirugía debido a la ausencia de colaboración por parte de algunos pacientes, o por dificultad en la comprensión de las preguntas, ó por la obtención de respuestas poco claras. Por estas razones y al considerar que las interpretaciones de las respuestas por parte del investigador podían ser muy subjetivas y variables, se descartaron muchas de las encuestas. Igualmente ocurrió a los 30 días de postoperatorio, con el problema añadido de que las encuestas eran realizadas en un consultorio de cirugía en el que la presión asistencial impidió en muchas ocasiones dedicarle el tiempo necesario para su correcta aplicación. La experiencia que nos ha aportado el analizar la calidad de vida en nuestro ensayo clínico nos ha dado a entender

que obtener resultados reales sobre este importante parámetro es muy difícil, y la credibilidad de los resultados en determinadas circunstancias puede generar dudas.

Consideramos importante destacar que, reconociendo que se trata de un estudio en que el tiempo de reclutamiento ha sido muy largo (desde septiembre de 2015 hasta mayo de 2018), no pensamos que ello sea una limitación, ya que no se han producido cambios sustanciales en cuanto a la práctica de la cirugía, del tipo de pacientes, del cumplimiento de los protocolos ni de la política transfusional.

7.4 Resumen final y consideraciones futuras

Los resultados del estudio muestran que la administración de una dosis única de 1 g de hierro carboximaltosa no incrementó a las 4 semanas la concentración de hemoglobina en mayor proporción que una pauta fraccionada de hierro sacarosa, ambas administradas en el postoperatorio de cirugía neoplásica colorrectal en pacientes que presentan anemia moderada o severa el día 1 de postoperatorio, a pesar de que las dosis administradas de hierro carboximaltosa son aproximadamente el doble que las de hierro sacarosa. En este sentido, debemos rechazar la hipótesis de trabajo por la que esperábamos demostrar superioridad de la pauta de dosis única de hierro carboximaltosa, y no podemos rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias entre ambas.

No hubo efectos adversos atribuibles al hierro IV en ninguno de los dos grupos durante los 30 días postcirugía, ni se observaron diferencias en la calidad de vida referida por los pacientes, aunque esta valoración se realizó con numerosas limitaciones. Sin embargo, los pacientes tratados con hierro sacarosa presentaron una tasa de infecciones mayor que los tratados con hierro carboximaltosa. No se observaron diferencias en el número de

transfusiones, la duración de la estancia hospitalaria ni en los reingresos hospitalarios. Aparentemente, el efecto de la optimización preoperatoria en pacientes con déficit de hierro previo a la cirugía podría ser sustancial, e incluso de mayor importancia que la dosis de hierro administrada a pacientes anémicos en el postoperatorio inmediato.

Estos resultados nos hacen plantear que la administración de la máxima dosis absoluta posible de hierro durante el ingreso tal vez no sea un objetivo prioritario, ya que la recuperación de la anemia se da igualmente en pacientes que reciben de promedio la mitad de la dosis, y en este sentido una pauta fraccionada de hierro sacarosa podría ser tan válida como la dosis única de hierro carboximaltosa.

El tratamiento con dosis fraccionadas de hierro sacarosa en este tipo de pacientes tiene la ventaja obvia de su bajo coste respecto al uso hierro carboximaltosa; sin embargo, cabe la posibilidad de que se asocie a más infecciones, y en este sentido debería establecerse una vigilancia y seguimiento de esta posibilidad. La necesidad de varias sesiones para la administración de la dosis necesaria de hierro sacarosa sigue siendo una desventaja de tipo práctico respecto al hierro carboximaltosa, aunque su impacto sobre el paciente no es suficientemente relevante como para que modifique las valoraciones de calidad de vida.

En conjunto, los resultados observados podrían cuestionar algunos aspectos clave de la ferroterapia perioperatoria: el momento idóneo de la administración de suplementos de hierro -preoperatoria o postoperatoria-, cuál sería el valor de Hb para indicar el tratamiento, cuál sería el objetivo terapéutico deseable, cuántas semanas deberíamos esperar para ver las concentraciones de Hb definitivas tras el tratamiento con hierro IV, cuál sería la dosis mínima necesaria, e incluso, podríamos llegar a cuestionar la necesidad de la propia suplementación de hierro postoperatoria, al menos en determinados

pacientes que han recibido suplementación preoperatoria. Es necesario realizar estudios específicos para aclarar estos aspectos, así como estudiar la posible implicación de la ferropenia relativa inducida por la hepcidina como posible factor protector frente a infecciones y recurrencias tumorales en respuesta al estrés sistémico crónico e inflamatorio. La investigación sobre la mejor estrategia de suplementación debería identificar cuál es la dosis mínima necesaria para reducir los requerimientos transfusionales sin aumentar los riesgos de infección, y eventualmente de recurrencia tumoral; estos estudios deberían ir encaminados a la búsqueda de dosis e incluir seguimientos a largo plazo.

8 CONCLUSIONES

8.1 Estudio observacional

1- En condiciones de práctica clínica habitual, la prevalencia de anemia los días 1 y 30 de postoperatorio tras cirugía por neoplasia colorrectal fue del 87% y del 49,7% respectivamente.

2- El cambio medio observado en los valores de Hb desde el día 1 al 30 de postoperatorio tras cirugía por neoplasia colorrectal fue de 1,9 g/dL en los pacientes tratados con hierro IV y de 0,9 g/dL en los pacientes no tratados.

3- El cumplimiento de la Guía Clínica para el tratamiento de la anemia postoperatoria tras cirugía por neoplasia colorrectal fue bajo, de modo que solo se trató con hierro IV a un 34% de los pacientes anémicos, de los cuales el 96% recibió hierro sacarosa con una dosis total inferior a 500 mg de promedio.

4- La tasa transfusional postoperatoria tras cirugía por neoplasia colorrectal fue del 6,9%.

5- Tras cirugía por neoplasia colorrectal, las tasas de complicaciones postoperatorias infecciosas y hemorrágicas fueron del 15,1% y del 10,7%, respectivamente.

8.2 Ensayo clínico

1- La comparación de la administración de una única dosis de 1 g de hierro carboximaltosa y una pauta fraccionada de hierro sacarosa en pacientes intervenidos de cirugía neoplásica colorrectal que presentan un valor de Hb < 11 g/dL el día 1 de postoperatorio no mostró diferencias estadísticamente significativas en el cambio en los niveles de Hb a los 30 días post-cirugía entre ambos grupos de tratamiento.

- 2- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos pautas comparadas en el porcentaje de pacientes con niveles de Hb \geq 13 g/dL el día 30 de postoperatorio.
- 3- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas pautas en el porcentaje de pacientes con niveles de Hb \geq 11 g / dL y 12 g/dL el día 30 de postoperatorio.
- 4- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos pautas de hierro IV en el porcentaje de pacientes con anemia leve, moderada o grave los días 1 y 30 de postoperatorio.
- 5- No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de metabolismo del hierro a los 30 días post-cirugía entre las pautas de hierro IV comparadas.
- 6- No se pudo administrar la dosis completa de hierro sacarosa calculada por lo que la ferroterapia resultó incompleta antes del alta hospitalaria. El grupo carboximaltosa pudo completar el tratamiento al recibir la dosis completa en una única sesión.
- 7- El número de días de ingreso y de reingresos fueron mayores en el grupo SAC que en el grupo CXM pero no hubo diferencias estadísticamente significativas.
- 8- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en el número de transfusiones sanguíneas.
- 9- No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número global de complicaciones entre ambas pautas de hierro IV, sin embargo, el número de infecciones fue significativamente mayor en el grupo SAC.
- 10- La prescripción de la pauta de hierro oral fue mínima a pesar de estar indicada según nuestro protocolo en la mayoría de pacientes que recibieron hierro sacarosa.
- 11- No se registraron acontecimientos adversos atribuibles al hierro IV en ninguno de los dos grupos.

12- No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las evaluaciones de la calidad de vida mediante el cuestionario QLQ-C30, si bien hubo una gran cantidad de datos no disponibles.

13- Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos que no observaron ningún efecto significativo del sexo, la realización de tratamiento neoadyuvante, la optimización preoperatoria con hierro IV, el tipo de resección quirúrgica, el estrato al que pertenecían los pacientes (A, Hb < 10 g / dL el día 1 de postoperatorio; B, Hb 10 - 10,9 g / dL) ni del estadio tumoral sobre las diferencias entre ambas pautas en el cambio del valor de la Hb a los 30 días postcirugía.

14- La observación de resultados similares tras la administración de dos pautas que han resultado en la administración de dosis distintas de hierro intravenoso sugiere que son necesarios nuevos estudios de búsqueda de dosis para identificar la dosis mínima de hierro requerida en pacientes anémicos tras una intervención por neoplasia colorrectal. Por otra parte, es necesario establecer cuál es la contribución del tratamiento de optimización preoperatoria con hierro intravenoso en la recuperación de la anemia postoperatoria, por lo que en futuros estudios debería estudiarse también el momento más apropiado para la administración de la ferroterapia.

15- En pacientes intervenidos por cáncer colorrectal, los requerimientos transfusionales, las complicaciones infecciosas, y la recurrencia tumoral a largo plazo son consecuencias clínicas relevantes potencialmente influenciadas por la administración de hierro intravenoso, y por lo tanto deberían incluirse en los objetivos de futuros ensayos clínicos.

9 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (5): 365-76
- Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* [Internet]. 2011[último acceso el 28/04/2019];8:p 1. Disponible en <http://www.epi-perspectives.com/content/8/1/1>
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2012 Aug;256(2):235-44.
- Adam R, Haller DG, Poston G, Raoul JL, Spano JP, Tabernero J et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer-an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Ann Oncol.* 2010 Aug; 21(8): 1579-84.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alerta 8/2017 - MUH (FV) 8/2017-MONOFERRO® (HIERRO-ISOMALTÓSIDO) [Internet]. [último acceso el 18/05/19] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.htm

- Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005033. Review.
- American Society of Anaesthesiologists. ASA PS Classification System [Internet]. Schaumburg (Illinois): American Society of Anaesthesiologists; [actualizado 15/11/2014; último acceso el 28/04/19]. Disponible en: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
- Arnarson Ö, Butt-Tuna S, Syk I. Postoperative complications following colonic resection for cancer are associated with impaired long-term survival. *Colorectal Dis.* 2019 Mar 18. doi: 10.1111/codi.14613.[Epub ahead of print]
- Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus.* 2014 Jul; 12(3): 296-300
- Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008; 100(5): 599-604
- Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M; Anaemia Working Group España. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth.* 2011 Sep; 107(3):477-8
- Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose versus oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2014; 113(3):402-9

- Bisbe E, Basora M. Algoritmo para el tratamiento de la anemia preoperatoria. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015;62(Supl 1):27-34
- Borstlap WA, Stellingwerf ME, Moollaz G D, Musters CJ, Buskens PJ, Bemelman WA. Iron therapy for the treatment of preoperative anaemia in patients with colorectal carcinoma: a systematic review. *Colorectal Disease* 2015 Dec; 17(12): 1044-54
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Internet]. *CA: A cancer journal for clinicians* [último acceso el 16/05/19]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion* 1997; 37: 1070-4
- Bullen J, Rogers, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: A challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol*, 55 (2006), pp. 251-258
- Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Sep 30;11(4): E94.
- Calleja JL, Delgado S, del Val A, Hervás A, Larraona JL, Terán A et al.; Colon Cancer Study Group. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016 Mar;31(3):543-51.
- Cançado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(6):461-9

- Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2013 May;110(5):690-701.
- Clevenger B, Richards T. Preoperative anaemia. *Anaesthesia* 2015; 70 (Suppl 1): 20-8
- Colomina MJ, Olmedilla L, Villanueva MA, Bisbe E. Valoración del grado de conocimiento de los profesionales sobre el Patient Blood Management en su organización. Modelo y resultados de la encuesta del proyecto MAPBM. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2019 Jun - Jul;66(6):315-323 2019
- rooke H, Kobayashi M, Mitchell B, Nwokeji E, Melissa L., Shital K et al. Estimating 1- and 5-year relative survival trends in colorectal cancer (CRC) in the United States: 2004 to 2014. *J Clin Oncol* 2018 Feb;36(4) Suppl : 587-587.
- Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion* 2004 Oct;44(10):1447-5
- Díaz C, Laso MJ, Colilles Calvet C, Mora López L, Roig Martínez I, Martínez Marín MT. The multidisciplinary approach is useful for optimising preoperative haemoglobin in colorectal cancer surgery. *Cir Esp*. 2011 Jun-Jul;89(6):392-9
- Díaz-Cambronero O, Matoses-Jaen S, García-Claudio N, García-Gregorio N y Molins-Espinosa J. Manejo preoperatorio de la anemia en cirugía oncológica. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2015;62(Supl 1):45-51

- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2):205-13
- Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009;96(10):1122-1128
- Ferlay J, Colombet M and Bray F. Cancer Incidence in Five Continents, CI5plus: IARC CancerBase No. 9 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [actualizado nov. 2018; último acceso el 26/04/19]. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr>
- Ferrari P, Nicolini A, Manca ML, Rossi G, Anselmi L, Conte M et al. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate. *Biomed Pharmacother.* 2012 Sep;66(6):414-8.
- Finlay A. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. [Internet] [último acceso el 20/06/19]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>
- Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* 2015 Oct;102(11):1314-24
- Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2016 Jul;264(1):41-46

- Gant T. Iron in innate immunity: starve the invaders. *Current Opinion in Immunology* 2009; 21(1): 63-7
- García-Erce JA, Laso-Morales MJ. "Patient blood management" en la Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal. *Cir Esp.* 2017 Nov;95(9):552-554
- García-Erce JA, Peral García AI. New paradigms in patient blood management in surgery. *Cir Esp.* 2015 Jan;93(1):59-61
- Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change. *Transfusion.* 2014 Oct; 54 (10 Pt 2):2646-57.
- Gómez-Ramírez S, Shander A, Spahn DR, Auerbach M, Liunbruno GM, Vaglio S et al. Prevention and management of acute reactions to intravenous iron in surgical patients. *Blood Transfus.* 2019 Mar; 17(2):137-145.
- González MV, Sánchez CA. Anemia preoperatoria. [S.I.]: Calixto Andrés Sánchez Pérez. Guía para elaboración de programas de ahorro de sangre en cirugía. 2016. p 69-105
- Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011 Jan;106(1):13-22
- Grupo de trabajo. Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA). Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Edita: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Guía Salud. [Internet]. Zaragoza 2015 [actualizado marzo 2018; último acceso el 04/06/19]. Disponible en:

- <http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/2015-07/ViaClinica-RICA.pdf>
- Guía Clínica. Diagnóstico y tratamiento: carcinoma colorrectal. Madrid: Fundación Médica Mútua Madrileña; 2007. p 49.
 - Hernández-Cera C, Cantero C, Rivas-Ferreira E. Efficacy of protocol implementation based on intravenous iron treatment in gastrointestinal cancer surgery: 1 AP3-8 (abstract). Eur J Anaesth 2011; 28 (suppl 48): 13-4
 - Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M et al., editores. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2019 [actualizado nov. 2018; último acceso el 22/05/19]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
 - IARC (International agency for research on cancer. [último acceso el 28/04/2019] Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>)
 - Institut Català d'Oncologia. ICOPraxi: Tractament mèdic i amb irradiació del càncer colorrectal [Internet]. 2ª edición. Hospitalet de Llobregat, Barcelona. [último acceso el 26/04/19] Disponible en: http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/icopraxi_colorectal_2014.pdf
 - Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte, año 2017. Dic 2018. [último acceso el 26/04/19] Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2017.pdf.

- Jessup JM, Golberg RM, Asare EA, Benson III AB, Brierley JD, Chang GJ et al. En: AJCC Cancer Staging Manual. Amin MB (Ed), 8a ed. AJCC Chicago 2017. Colon and Rectum; p. 1-8
- Kalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016 Sep;3(9):415-25.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001 Aug 30;345(9):638-646
- Karunasena E, Sham J, McMahon KW, Ahuja N. Genomics of Peritoneal Malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018 Jul;27(3):463-47
- Keeler BD, Simpson JA, Ng S, Tselepis C, Iqbal T, Brookes MJ et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014 Oct; 16(10): 794-800
- Keeler BD, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, Acheson AG. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017 Feb;104(3):214-221
- Kim YW, Bae JM, Park YK, Yang HK, Yu W, Yook JH et al; FAIRY Study Group. Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hemoglobin Response Among Patients With Acute Isovolemic Anemia Following Gastrectomy: The FAIRY Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 May 23;317(20):2097-2104.

- Kochlar PK, Kaundal A, Ghosh P. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Feb;39(2):504-10.
- Laso-Morales MJ, Jericó C, Gómez-Ramírez S, Castellví J, Viso L, Roig-Martínez I et al. Preoperative management of colorectal cancer-induced iron deficiency anemia in clinical practice: data from a large observational cohort. *Transfusion* 2017 Dec;57(12):3040-3048.
- Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". *Blood Transfus.* 2013 Oct; 11(4):585-610
- Leichtle W, 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.
- Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, Douie WJ, Mellor N, Lewis SJ et al. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007 May;89(4):418-421.
- Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013 Aug 15;347:f4822
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20;24(33):5313-27

- Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose. A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009; 69(6): 739-56
- Macrae FA, Bendell J. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer [Internet]. Oct 2018. [último acceso el 26/04/19]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>
- Madrazo Z, García A, Rodríguez L, Rafecas A. Hierro intravenoso. *Cir Esp* 2009;86(4): 196-203
- Madrazo Z, García A, Rodríguez L, Rafecas A, Alonso G. Actualización en anemia y terapia transfusional. *Med Intensiva* 2011 Feb; 35(1): 32-40
- Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar; 15(1): 67-73
- Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019 Mar 12;321(10):983-997
- Muñoz M, Gómez S, Martín E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World J Gastroenterol* 2014; 20:1972-1985
- Muñoz M (a), Gómez-Ramírez S, Kozek-Langeneker S, Shander A, Richards T, Pavía J et al. 'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br J Anaesth* 2015; 115:15-24

- Muñoz M (b), Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liunbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus.* 2015 Jul;13(3):370-9
- Muñoz M (a), Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* 2017 Jul;72(7):826-834
- Muñoz M (b), Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017 Feb;72(2):233-247
- Muñoz M (c), Gomez-Ramirez S, Besser M, Pavía J, Gomollón F, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfusion* 2017 Sep; 15(5): 422-37
- Muñoz M (a), Acheson G, Bisbe E, Butcher A, Gomez-Ramirez S, Khalafallah AA et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia* 2018; 73 (11): 1418-1431
- Muñoz M (b), Gomez-Ramirez S, García-Erce JA, . On the safety of intravenous iron formulations. *Med Clin (Barc).* 2018 Apr 13;150(7):287
- Muñoz M (c), Gómez-Ramírez S, Bhandari S. The safety of available treatment options for iron-deficiency anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Feb;17(2):149-59
- Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A et al. Preoperative anemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396-1407

- Nelson DL, Cox MM. Lehninger. Principios de bioquímica. 6ª ed. Barcelona: Omega; 2015. p 1163
- Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson A, Neal K, Brookes MJ et al. Iron therapy for pre-operative anaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 22;(12):CD011588.
- NICE guidelines [NG24]. Blood transfusion. [Internet]. 2015. [Ultimo acceso 4/06/2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/chapter/Recommendations#alternatives-to-blood-transfusion-for-patients-having-surgery-2>
- Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, Esquivel J, Piso P. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. J Surg Oncol. 2009 Sep 15;100(4):335-44
- Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer. Informes. Cáncer de colon [Internet]. 2019. [Ultimo acceso 25/06/2019]. Disponible en <http://observatorio.aecc.es>
- Okuyama M, Ikeda K, Shibata T, Tsukahara Y, Kitada M, Shimano T. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. Surg Today. 2005;35(1):36-40
- Perelman I, Winter R, Sikora L, Martel G, Saitenberg E, Fergusson D. The efficacy of postoperative iron therapy in improving clinical and patient-centered outcomes following surgery: a systematic review and meta-analysis. Transfus Med Rev 2018; 32: 89-101

- Priego P, Sanjuanbenito A, Morales V, Lobo E, Martínez E, Rodríguez G et al. Multidisciplinary approach to the treatment of rectal cancer: the benefits of neoadjuvant therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2008 Jul;100(7):393-9
- Quinn M, Drummond RJ, Ross F, Murray J, Murphy J, Macdonald A. Short course pre-operative ferrous sulphate supplementation--is it worthwhile in patients with colorectal cancer? *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Oct;92(7):569-72
- Ripollés J, Jericó C, Quintana M, García-Erce JA. Del ahorro de sangre al patient blood management. *Med Clin (Barc)*. 2018 Nov 9;151(9):368-373
- Ripollés J, Ramírez JM, Casans R, Aldecoa C, Abad A, Logroño M et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery The Postoperative Outcomes Within Enhanced RecoveryAfter Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg*. 2019 May 8. doi: 10.1001/jamasurg.2019.0995
- Riss S, Mohamed F, Dayal S, Cecil T, Stift A, Bachleitner-Hofmann T et al. Peritoneal metastases from colorectal cancer: patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2013 Sep;39(9):931-7
- Scott LJ. Ferric Carboxymaltose: A review in iron deficiency. *Drugs* 2018 Mar; 78(4): 479-93
- 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* 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:58S-69S 116: 58-69
- Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth*. 2012 Jul; 109(1): 55-68

- Shander A, Bracey AW Jr, Goodnough LT, Gross I, Hassan NE, Ozawa S et al. Patient Blood Management as Standard of Care. *Anesth Analg*. 2016 Oct;123(4):1051-3
- Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014 Mar-Apr; 64(2):104-17
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2019. Madrid: SEOM[Internet]. 2019. [último acceso el 25/05/19]. Disponible en:
 - <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
- Taberero, J. Personalised Medicine at a Glance: Colorectal Cancer. European Society for Medical Oncology [Internet]. Febr 2017. [último acceso el 27/04/19]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Patients/Personalised-Medicine-Explained/Colorectal-Cancer>.
- Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology*. 2007 Dec;107(6):923-7
- Titos-Arcos JC, Soria-Aledo V, Carrillo-Alcaraz A, Ventura-López M, Palacios-Muñoz S, Pellicer-Franco E. Is intravenous iron useful for reducing transfusions in surgically treated colorectal cancer patients. *World J Surg*. 2012 Aug;36(8):1893–1897.
- Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 20;10(2):e0117383

- Vaglio S, Gentili S, Marano G, Pupella S, Rafanelli D, Biancofiore G et al. The Italian Regulatory Guidelines for the implementation of Patient Blood Management. *Blood Transfus* 2017 Jul;15(4):325-328.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25 Supp 3:3-9.
- Venook AP, Curley SA. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. En: Tanabe KK, Savarese DMF, editors. UpToDate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2017. [último acceso 22 de Mayo 2019]. Disponible en: <https://www-uptodate-com/management-of-potentially-resectable-colorectal-cancer-liver-metastases>
- Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B et al. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother*. 2014 Jun;41(3):213-21
- Weisenberg E. TNM staging of colorectal carcinoma (AJCC 8th edition). *PathologyOutlines.com* [Internet]. Último acceso 20/05/2019. Disponible en: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging8ed.html>.
- Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment for colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007 May-Jun; 57(3):168-85
- WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization. [Internet]. 2011. (último acceso: 04/05/2019). Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>.

- Zeller MP, Kaufman RM. Safeguarding the Patient's Own Blood Supply. JAMA. 2019 Mar 12;321(10):943-945)

10.1.2 Clasificación de complicaciones postoperatorias de Clavien

Grado	Definición
I	Desviación del postoperatorio normal, que no requiere tratamiento farmacológico, quirúrgico ó endoscópico ó intervención radiológica. Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en el grado I. Incluye transfusiones y nutrición parenteral
III	Complicación que requiere intervención quirúrgica, endoscópica ó radiológica
IIIa	No requiere anestesia general
IIIb	Requiere anestesia general
IV	Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos
IVa	Disfunción de un órgano
IVb	Fallo multiorgánico
V	Muerte del paciente

10.1.3 Clasificación ASA. Sistema de clasificación del estado físico

Clasificación ASA	Definición	Ejemplos
ASA I	Paciente sano	No fumador, no bebedor ó mínimo consumo de alcohol
ASA II	Enfermedad sistémica leve	Enfermedades leves, sin limitación funcional. Fumador, bebedor social, embarazo, obesidad (IMC 30-40), DM e HTA bien controladas, enfermedad pulmonar leve
ASA III	Enfermedad sistémica severa	Limitación funcional; DM ó HTA mal controladas; EPOC; obesidad mórbida (IMC \geq 40); hepatitis activa; dependencia al alcohol; marcapasos; reducción moderada de la fracción de eyección; insuficiencia renal crónica con diálisis; antecedentes > 3 meses de IAM, enfermedad coronaria/stents, ICTUS
ASA IV	Enfermedad sistémica severa que amenaza la vida	Antecedentes de < 3 meses de IAM, ENFERMEDAD CORONARIA/stents, ICTUS; disfunción valvular severa ó isquemia cardíaca; disminución severa de la fracción de eyección; sepsis; SDRA; insuficiencia renal crónica sin diálisis; CID
ASA V	Paciente moribundo que no se espera que sobreviva sin la cirugía	Aneurisma de aorta abdominal/torácico roto; traumatismo masivo; hemorragia intracraneal con efecto masa; isquemia intestinal en el contexto de patología cardíaca ó fallo multiorgánico
ASA VI	Muerte cerebral cuyos órganos serán donados	

10.2 Anexo 2. Resultados del ensayo clínico por estratos

10.2.1 Características basales de los pacientes por grupos de tratamiento y estrato

	Grupo SAC Estrato A (n=25)	Grupo SAC Estrato B (n=26)	Grupo CXM Estrato A (n=24)	Grupo CXM Estrato B (n=26)
Edad (años), media (DE)	72,44 (11,8)	69,27(12,38)	75,58 (7,80)	70,38(11,77)
Sexo n (%)				
Hombres	11 (44)	14 (53,8)	8 (33,3)	11 (42,3)
Mujeres	14 (56)	12 (46,2)	16 (66,7)	15 (57,7)
Peso (Kg) media (DE)	62,76 (9,17)	72,92 (14,96)	68,04 (12,11)	71,38 (16,68)
Talla (cm) media (DE)	159,2 (7,31)	161,12 (10,09)	155,90 (6,77)	157,62 (8,98)
ASA n (%)				
I-II	17 (68)	16 (61,5)	16 (66,7)	13 (50)
III-IV	8 (32)	10 (38,5)	8 (33,3)	13 (50)
Localización tumor n (%)				
Colon derecho-transverso	9 (36)	11 (42,3)	8 (33,33)	8 (30,76)
Colon izquierdo	7 (28)	3 (11,53)	8 (33,33)	8 (30,76)
Recto	9 (36)	12 (46,15)	8 (33,33)	10 (38,46)
Estadaje tumor (TNM) n (%)				
I-II	13 (52)	18 (69,2)	18 (75)	13 (50)
II-IV	12 (48)	8 (30,8)	6 (25)	13 (50)
Neoadyuvancia (QTP) n (%)	4 (16)	7 (26,92)	2(8,33)	3(11,53)
Valores hematológicos diagnóstico, media (DE)				
Hb, g/dL	10,34(2,39)	12,18(1,69)	10,89 (1,66)	11,26 (2,31)
Transferrina, mg/dL	256,69 (48,81)	281,21 (49,27)	252,21 (63,15)	257 (52,46)
Saturación transferrina, %	12,25 (10,24)	14,34 (8,88)	9,3 (3,74)	12,03 (6,88)
Ferritina, ng/mL	120,21 (264,94)	61,99 (96,33)	83,27 (118,61)	124,43 (365,51)
Valores hematológicos precirugía, media (DE)				
Hb, g/dL	10,90 (1,57)	11,85 (0,92)	10,46 (1,54)	12,01 (1,17)
Transferrina, mg/dL	204,08 (52,26)	215,13 (47,57)	210,63 (50,53)	193,38 (53,92)
Saturación transferrina, %	18,65 (8,46)	24,7 (18,89)	22,51 (17,74)	31,74 (20,86)
Ferritina, ng/mL	463,57 (679,90)	224,02 (276,62)	404,68 (398,95)	523,49 (556,19)
Técnica quirúrgica n (%)				
Laparoscopia	22 (88)	24 (92,3)	20 (83,3)	21 (80,8)
Conversión a cirugía abierta	3 (12)	2 (7,7)	4 (16,7)	5 (19,2)
Hemicolectomía derecha	8 (32)	11 (42,3)	7 (29,2)	8 (30,8)
Hemicolectomía izquierda	7 (28)	5 (19,23)	6 (25)	9 (34,6)
Colectomía subtotal	0	0	2(8,3)	1(3,8)
Resección de recto	10 (40)	10 (38,46)	9 (37,5)	8 (30,8)
Duración de la cirugía (minutos) media (DE)	178,08 (62,24)	197,76 (72,17)	199,20 (77,39)	213 (73,28)
Valor Hb POP1 g/dL, media (DE)	8,93 (0,69)	10,51 (0,24)	9,1 (0,73)	10,53 (0,29)

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; DE: desviación estándar; IV: intravenoso; ASA: American Society of Anesthesiologists ; TNM: clasificación por estadios de la American Joint Committee on cancer; QTP: Quimioterapia; Hb: hemoglobina; POP1: día 1 de postoperatorio

10.2.2 Optimización preoperatoria con hierro IV por grupo de tratamiento y estrato

	Grupo SAC Estrato A Hb<10 (n=25)	Grupo SAC Estrato B Hb 10-10,9 (n=26)	Grupo CXM Estrato A Hb<10 (n=24)	Grupo CXM Estrato B Hb 10-10,9 (n=26)
Hierro IV preoperatorio, n (%)	13 (52,0%)	8 (30,8%)	16 (66,7%)	17 (65,4%)
Dosis total administrada (mg)				
Media (DE)	1646,2 (880)	1512,5 (727,9)	1386,7 (694,8)	1470,6 (647,9)
Mediana (Percentil 25/75)	2000 (800/2000)	1500 (1000/2000)	1000 (1000/2000)	1500 (1000/2000)
Tiempo hierro IV-cirugía (días)				
Media (DE)	32,9 (19,5)	31,4 (17,4)	41,4 (32,5)	27,9 (23,5)
Mediana (Percentil 25/75)	32,9 (24/46,7)	34 (16,5/46)	41,5 (5/59,2)	19,5 (8,7/43)

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa DE: desviación estándar; IV: intravenoso

10.2.3 Dosis de los tratamientos administrados por grupo de tratamiento y estrato

	Grupo SAC Estrato A Hb<10 (n=25)	Grupo SAC Estrato B Hb 10-10,9 (n=26)	Grupo CXM Estrato A Hb<10 (n=24)	Grupo CXM Estrato B Hb 10-10,9 (n=26)
Hierro IV postoperatorio, n (%)	25 (100)	26 (100)	24 (100)	26 (100)
Dosis total administrada (mg)				
Media (DE)	520 (182,8)	592,31 (215,3)	1100 (102,2)	1092,31 (101,7)
Mediana (Percentil 25/75)	400 (400/600)	600 (400/600)	1100 (1000/1200)	1000 (1000/1200)

SAC: hierro sacarosa; DE: desviación estándar; IV: intravenoso

10.2.4 Resultados principales por grupo de tratamiento y estrato

10.2.4.1 Cambios en los niveles de Hb desde POP1 y 4 al POP30 por grupo de tratamiento y estrato (variable principal)

	Grupo SAC Estrato A Hb < 10	Grupo SAC Estrato B Hb 10-10,9	Grupo CXM Estrato A Hb < 10	Grupo CXM Estrato B Hb 10-10,9
Población ITT, media (DE)				
Δ Hb POP1 - POP30	2,65 (1,38)	1,66 (1,08)	2,67 (1,37)	1,98 (1,12)
Δ Hb POP4 - POP30	2,53 (1,56)	1,35 (1,50)	2,12 (1,86)	2,51 (1,45)
Población PP, media (DE)				
Δ Hb POP1 - POP30	2,79 (1,22)	1,84 (0,90)	2,67 (1,37)	1,98 (1,12)
Δ Hb POP4 - POP30	2,35 (1,30)	1,51 (1,58)	2,54 (1,32)	2,48 (1,44)

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; Hb: hemoglobina; POP1, 4 y 30: día 1, 4 y 30 de postoperatorio

10.2.4.2 Porcentaje de pacientes con Hb ≥ 13 g/dL el POP30 por grupo de tratamiento y estrato (variable secundaria clave)

	Grupo SAC Estrato A Hb < 10	Grupo SAC Estrato B Hb 10-10,9	Grupo CXM Estrato A Hb < 10	Grupo CXM Estrato B Hb 10-10,9
Población ITT				
Hb ≥ 13 mg/dL	3 (12%)	6 (23,1%)	4 (16,7%)	7 (26,9%)
Población PP				
Hb ≥ 13 mg/dL	2 (12,5%)	6 (28,6%)	3 (16,7%)	7 (29,2%)

SAC: hierro sacarosa; CXM: hierro carboximaltosa; Hb: hemoglobina

10.3 Anexo 3. Publicación estudio observacional

10.4 Anexo 4. Publicación del protocolo del ensayo clínico.