

Proyecto **PRODIGGEST**

Protocolos Asistenciales para mejorar la Gestión interdisciplinar
de las enfermedades Digestivas en el ámbito hospitalario



www.aeg-escuelavirtual.com

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Francesc Balaguer, Barcelona

Luis Bujanda, San Sebastián

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Miguel Montoro, Huesca

COMITÉ CIENTÍFICO

Ángeles P. Aisa, Marbella

Javier Alcedo, Zaragoza

Joaquín Cubiella, Orense

Salvadora Delgado, Barcelona

Valle García, Córdoba

Carlos Guarner, Barcelona

Antonio López Serrano, Valencia

Miguel Mínguez, Valencia

Javier Molina, Cáceres

Eva Vaquero, Barcelona

© De los textos 2020 - AEG (Asociación Española de Gastroenterología).

© Diseño y maquetación: Eva Cepeda González.

Queda totalmente prohibida la reproducción total o parcial de los datos, textos y fotografías, sin autorización expresa de AEG.

Proyecto **PRODIGGEST**

Optimización preoperatoria
de la hemoglobina y ahorro
de hemoderivados en cirugía
oncológica colorrectal



Responsable del grupo

Francesc Balaguer

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Clínic de Barcelona.

Salvadora Delgado Rivilla

Servicio de Cirugía General.
Hospital Universitari MútuaTerrassa, Terrassa,
Barcelona.

Jaume Balust

Servicio de Anestesiología.
Hospital Clínic de Barcelona.

Colaboradores

Laura Hernández Giménez

Servicio de Cirugía General.
Hospital Universitari MútuaTerrassa,
Terrassa, Barcelona.

Aurora Rodríguez Campos

Servicio de Anestesiología.
Hospital Universitari Mútua Terrassa,
Terrassa, Barcelona.

Juan Manuel Romero Marcos

Servicio de Cirugía General.
Hospital Universitari MútuaTerrassa,
Terrassa, Barcelona

Secretario de redacción

Miguel Montoro

Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca.
Coordinador de Docencia y Formación de AEG.

Ámbito de aplicación

Atención primaria

✗ **Atención hospitalaria**

Unicéntrico

✗ **Multicéntrico**

Implica a una única Unidad o Servicio

✗ **Implica a varias Unidades o Servicios**

Actividad a protocolizar

Promoción de la salud

Prevención de la enfermedad

✗ **Diagnóstico**

✗ **Tratamiento**

Rehabilitación

Cuidados paliativos

Profesionales implicados

✗ **Ámbito médico**

✗ **Enfermería**

Única especialidad

✗ **Múltiples especialidades**

Índice

Definición del problema	5	CARBOXIMALTOSA DE HIERRO.....	11
Población diana	5	EVALUACIÓN DE LA ANEMIA Y LA FERROPENIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5	DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO.....	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	5	Documentos operativos	14
Definición de la actividad a realizar.....	6	FIGURA 1. FÓRMULA DE GANZONI.....	14
Fuentes de consulta principales	6	FIGURA 2.....	14
Documento teórico o conceptual.....	6	TABLA 1. COMPARACIÓN ENTRE LAS DOSIS DE CARBOXIMALTOSA DE HIERRO SEGÚN LA PROPUESTA DEL PROTOCOLO Y LA FÓRMULA DE GANZONI. LA DOSIS SUGERIDA EN EL PROTOCOLO ES MAYOR YA QUE LA FÓRMULA DE GANZONI INFRADOSIFICA LAS NECESIDADES REALES DE ESTOS PACIENTES	15
CÁNCER COLORRECTAL Y ANEMIA	6	FIGURA 3. DIAGRAMA DE TRABAJO DEL PROTOCOLO.....	16
CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL	7	Recursos necesarios	17
TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS Y CÁNCER COLORRECTAL	8	LOCAL	17
BENEFICIOS DE LA CORRECIÓN DE LA ANEMIA PREOPERATORIA.....	8	PERSONAL.....	17
OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PREOPERATORIA.....	9	MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO	17
HIERRO ORAL vs ENDOVENOSO.....	10		
FORMAS FARMACÉUTICAS DE HIERRO ENDOVENOSO	10		

RECURSOS ECONÓMICOS.....	17	Evaluación del protocolo	18
APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES.....	17	INDICADORES QUE PUEDEN SER ÚTILES PARA EVALUAR LOS RESULTADOS DEL PROTOCOLO	18
Sistema de registro	17	Bibliografía	19

Definición del problema

- La prevalencia global de anemia en pacientes con cáncer colorrectal es de cerca del 50%. Esta es debida tanto a pérdidas intestinales de sangre como a factores relacionados con la enfermedad neoplásica.
- La ferropenia y la anemia relacionada con procesos tumorales es multifactorial y en ella intervienen mecanismos tales como alteración de la absorción del hierro, déficits nutricionales y anemia de proceso crónico.
- La anemia preoperatoria, aunque sea leve, es un factor independiente de incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad a los 30 días de la cirugía, alargando la estancia hospitalaria y reduciendo la calidad de vida de los pacientes intervenidos por neoplasias colorrectales.
- Todas las resecciones colorrectales conllevan pérdidas hemáticas, por lo que la anemia preoperatoria incrementa el riesgo de requerir transfusión de hemoderivados.
- Las transfusiones perioperatorias aumentan la morbilidad postquirúrgica e incluso empeoran el pronóstico oncológico de estos pacientes.
- Detectar y tratar farmacológicamente la anemia y la ferropenia preoperatorias de los pacientes que han de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas por neoplasias colorrectales, siguiendo los postulados de la estrategia PBM (*Patient Blood Management*) de-

bería conseguir un descenso en el consumo de hemoderivados, optimizando la utilización de los recursos y limitando la aparición de los efectos adversos relacionados con la hemotransfusión.

- El presente protocolo se centra en el manejo y corrección de la anemia y de la ferropenia en pacientes con cáncer colorrectal que van a ser sometidos a una cirugía de resección del tumor primario. Una descripción del manejo de la anemia y de la ferropenia en otras patologías digestivas, incluyendo la hemorragia digestiva y la propia enfermedad inflamatoria intestinal están visibles en www.aeg-escuelavirtual.es.

Población diana

- Población adulta diagnosticada de cáncer colorrectal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes candidatos a cirugía de resección del tumor primario colorrectal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que precisen ser intervenidos de forma urgente.
- Pacientes con anemia o ferropenia en quienes ya se han iniciado medidas correctoras de la anemia diferentes a la ferroterapia y que hayan resultado efectivas.

Definición de la actividad a realizar

1. Revisar las causas y las opciones de tratamiento existentes de la anemia y ferropenia preoperatorias asociadas al cáncer colorrectal.
2. Implementar medidas para reducir o limitar las indicaciones de hemoderivados durante el periodo perioperatorio en pacientes diagnosticados de neoplasias colorrectales a los que se les realiza una cirugía de resección del tumor primario.
3. Proporcionar indicaciones sobre la utilización de hierro endovenoso para conseguir una reposición eficaz y segura de los déficits asociados al cáncer colorrectal.
4. Desarrollar un protocolo asistencial para el manejo de la anemia y el déficit de hierro en dichos pacientes.

Fuentes de consulta principales

1. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2005;7:398-402
2. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, et al. Does Preoperative Anemia Adversely Affect Colon and Rectal Surgery Outcomes? *J Am Coll Surg*. 2011;212:2.

3. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron Deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92:1068-78.
4. Clevenger B, Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia*. 2015;70(Suppl. 1):20-8.
5. Kansagra AJ, Stefan MS. Preoperative Anemia Evaluation and Treatment. *Anesthesiology Clin*. 2016;34:127-41.
6. Calleja J L, Delgado S, del Val A, Hervás A, Larraona JL, Terán A, Cucala M, Mearin F. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:543-51.
7. Calvet X, Gené E, Ruíz MA, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose or oral iron as preoperative treatment in patients with colon cancer and iron deficiency anaemia. *Technology and Health Care*. 2016;111-20.

Documento teórico o conceptual

CÁNCER COLORRECTAL Y ANEMIA

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente en la población española cuando se tienen en cuenta hombres y mujeres (15% del total según datos de 2017), siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer con más de quince mil defunciones al año, por detrás del de pulmón¹.

El principal factor de riesgo del cáncer colorrectal es la edad, siendo el 90% de los casos diagnosticados en personas mayores de 50 años con un pico de incidencia en la séptima década de vida. Las personas con antecedentes familiares de cáncer colorrectal, con pólipos intestinales o con enfermedad inflamatoria intestinal son consideradas de alto riesgo. Otros factores de riesgo que son modificables y sobre los que se debe actuar son el sobrepeso y obesidad, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la inactividad física y factores dietéticos².

La prevalencia global de anemia en pacientes con cáncer colorrectal puede llegar hasta el 75%, encontrándose en más del 20% de los pacientes grados de anemia moderados o incluso severos³.

El grado de anemia viene determinado por diferentes factores, entre los que se encuentran la localización del tumor (más frecuente y grave en neoplasias localizadas en el colon derecho), el estadio tumoral, y la edad del paciente.

La anemia en estos pacientes es ferropénica⁴, debida tanto a las pérdidas digestivas de sangre como a la propia enfermedad neoplásica, que produce un estado proinflamatorio que conduce a una deficiencia funcional de hierro. Por tanto, el déficit de hierro, es determinante en la anemia de estos pacientes por diferentes vías y mecanismos.

Es bien conocido que el hierro es un elemento esencial para todas las células del organismo al participar en los ciclos de producción de energía, por lo que su déficit no sólo implica la aparición de anemia sino que comporta efectos deletéreos sobre el conjunto de órganos y sistemas.

Además, el cuadro tóxico que asocian estas enfermedades puede ser causa de déficits nutricionales y alteraciones en la absorción de hierro.

El déficit funcional de hierro consiste en la incapacidad para utilizar o movilizar las reservas de hierro corporales, incluso con niveles normales o elevados de las mismas. Los estados proinflamatorios, mediados por diferentes citocinas, producen un incremento de la síntesis de ferritina y hepcidina, y un secuestro del hierro ferroso en los macrófagos. Mientras que el aumento de ferritina circulante reduce la cantidad de hierro que es transportada por la transferrina hacia la médula ósea para la hematopoyesis⁵, la hepcidina impide la movilización de los depósitos existentes en los hepatocitos y los macrófagos y actúa directamente sobre las membranas de los enterocitos inhibiendo la absorción intestinal de hierro.

Sumado a esto, la expresión de TNF-alfa provoca la fagocitosis precoz de los hematíes por parte de los macrófagos, reduciendo su vida media. Algunas citoquinas, por otra parte, reducen la producción de eritropoyetina en el riñón, limitando la eritropoyesis.

Además, dado que el cáncer colorrectal es una enfermedad asociada a la edad, es común que en el momento del diagnóstico coexistan otras patologías crónicas que de por sí pueden ser causa de anemia, contribuyendo a su agravamiento.

CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL

El hierro es un componente esencial de un gran número de enzimas, por lo que la ferropenia, incluso en ausencia de anemia, puede cursar con alteraciones como fatiga y trastornos cognitivos.

En múltiples estudios se ha demostrado que la anemia preoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal, aunque sea leve, es un factor independiente de aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad postoperatoria⁶⁻⁹, alargando la estancia hospitalaria y reduciendo la calidad de vida de los pacientes. Esto es debido probablemente a que la anemia implica una disminución de la oxigenación tisular, induciendo hipoxia en órganos como el cerebro y los riñones pudiendo abocar finalmente a la disfunción orgánica.

Sin embargo, la anemia preoperatoria no sólo tiene un efecto sobre el postoperatorio inmediato, sino que también se asocia a un menor intervalo libre de enfermedad¹⁰ y a una reducción en la supervivencia global de estos pacientes por mecanismos que aun no son bien conocidos, aunque la hipoxia tumoral parece tener un papel importante al reducir la sensibilidad a la quimioterapia e incrementar la capacidad metastatizante y la angiogénesis tumoral¹¹.

TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS Y CÁNCER COLORRECTAL

En un análisis de más de un millón de pacientes sometidos a diversas intervenciones quirúrgicas, se demostró que la transfusión de un único concentrado de hematíes aumentaba el riesgo de mortalidad, infección de la herida, complicaciones pulmonares y fallo renal¹².

Las transfusiones de hemoderivados se asocian con numerosos efectos adversos, entre ellos:

- Reacciones de aloinmunización.

- Anemia hemolítica inmune: el sistema inmunitario reacciona frente a los glóbulos rojos transfundidos, cursando con fallo renal agudo.
- Enfermedad del injerto contra el huésped: en esta afección, los glóbulos blancos transfundidos atacan la médula ósea del receptor. Suele ser mortal y, aunque infrecuente, es más probable que afecte a personas con un sistema inmunitario gravemente debilitado, por ejemplo, pacientes con leucemia o linfomas o en tratamiento quimioterápico.
- Transmisión de agentes infecciosos como el VIH, VHB o VHC.

En el caso específico del cáncer colorrectal y su tratamiento, las transfusiones conllevan otra serie de efectos adversos relacionados con el procedimiento quirúrgico y la enfermedad neoplásica, como mayor riesgo de infecciones (incluyendo dehiscencias anastomóticas) y lo que es más importante, aumento de la recidiva tumoral y disminución de la supervivencia a los 5 años¹³.

Dado que todas las intervenciones quirúrgicas colorrectales implican pérdidas hemáticas intraoperatorias y riesgo de sangrado postoperatorio, la presencia de anemia preoperatoria aumenta la probabilidad de requerir transfusiones de hemoderivados¹⁴. Es por ello que la anemia preoperatoria debe detectarse y corregirse lo antes posible para así reducir la necesidad de transfusiones en el postoperatorio.

BENEFICIOS DE LA CORRECCIÓN DE LA ANEMIA PREOPERATORIA

Varios estudios realizados en cirugía ortopédica, ginecológica¹⁵⁻¹⁷ y colorrectal^{18,19} han demostrado que la administración de hierro previa-

mente a la cirugía incrementa los niveles de hemoglobina y reduce la necesidad de transfusión de hemoderivados durante el postoperatorio, limitando la aparición de sus efectos perjudiciales.

La corrección de la anemia preoperatoria no sólo disminuye las transfusiones, sino que además ha demostrado que reduce la estancia hospitalaria. Todo ello compensaría ampliamente el incremento en el gasto sanitario que puede suponer la administración de feroterapia previamente a la cirugía a los pacientes con cáncer colorrectal.

OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PREOPERATORIA

Actualmente se dispone de tres opciones para el tratamiento de la anemia: suplementos de hierro, transfusión sanguínea, y agentes estimuladores de la eritropoyesis.

SUPLEMENTOS DE HIERRO

La suplementación con hierro ya sea oral o intravenosa, es la forma más sencilla e inocua de incrementar los niveles de hierro disponibles para la eritropoyesis, y es una medida eficaz para incrementar los niveles de hemoglobina en sangre. Sin embargo, tiene el inconveniente de que sus efectos no son inmediatos, particularmente cuando se basa en la administración de suplementos por vía oral, y además, en el contexto de los pacientes con enfermedades crónicas, el estado proinflamatorio produce una deficiencia funcional de hierro debida al secuestro del mismo por los macrófagos en respuesta a diferentes citoquinas, así como un déficit en la absorción intestinal mediado por la hepcidina.

Dado que no se han demostrado efectos perjudiciales en la incidencia de complicaciones postoperatorias ni en el pronóstico oncológico de los pacientes sometidos a intervenciones de resección de neoplasias colorrectales, la suplementación con hierro endovenoso debería ser el estándar de tratamiento de la anemia preoperatoria de estos pacientes.

TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

Las transfusiones de hemoderivados son, sin duda, la manera más rápida de corregir la anemia y deberían reservarse para aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica y/o que precisen de una corrección inmediata urgente de los niveles de Hb. Sin embargo, los hemoderivados son un recurso limitado, por lo que es imprescindible hacer un uso responsable. Además, tal y como ya se ha mencionado, su administración produce una serie de efectos adversos que hacen aún más necesario un uso restringido para el tratamiento de la anemia en estos pacientes.

Actualmente se recomienda restringir la administración de concentrados de hematíes a aquellos pacientes con niveles de hemoglobina por debajo de 6g/dl, salvo en presencia de sangrado activo, signos de isquemia o hipovolemia, o escasa reserva cardiovascular, en cuyo caso el umbral de transfusión se sitúa entre 7-8g/dL.

AGENTES ESTIMULADORES DE LA ERITROPOYESIS

Existe mucha experiencia en la utilización de la eritropoyetina recombinante como estimuladora de la eritropoyesis para el tratamiento de la anemia asociada a enfermedades crónicas como la insuficiencia renal²⁰. Sin embargo, su uso en la corrección de la anemia preopera-

toria es controvertido. Si bien algunos estudios han demostrado que su utilización reduce las necesidades de transfusiones postoperatorias en cirugía ortopédica²¹ y cardíaca²², en una revisión de la Cochrane Library no se pudo demostrar el mismo beneficio para la cirugía colorrectal.

Además, la administración de estos agentes no está exenta de efectos perjudiciales, como hipertensión arterial, hipercoagulabilidad y aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. La máxima preocupación respecto a la utilización de estos fármacos en pacientes neoplásicos es que también estimulan la angiogénesis y el crecimiento tumoral, habiéndose demostrado una reducción en la supervivencia de pacientes intervenidos por neoplasias de diferentes localizaciones a quienes se les había administrado eritropoyetina o derivados para el tratamiento de la anemia preoperatoria. La administración de eritropoyetina incrementa las necesidades de hierro, contribuyendo en muchos casos a aumentar su déficit funcional; de ahí que en estos pacientes deba contemplarse la reposición de hierro endovenoso ya que incrementa las tasas de respuesta incluso con una menor dosis de eritropoyetina.

HIERRO ORAL VS ENDOVENOSO

Los estudios que han evaluado los efectos de la suplementación con hierro (oral o endovenoso) previa a diferentes tipos de intervenciones²³⁻²⁵ han demostrado que ésta es efectiva para tratar la anemia, a la vez que se reducen las transfusiones sanguíneas y la estancia hospitalaria²⁶.

La mayoría de los pacientes con anemia son tratados con ferroterapia oral. Esta vía de reposición, sin embargo, implica una restauración lenta de los depósitos de hierro y de la hemoglobina, que a todas luces

resulta insuficiente en el contexto de los pacientes oncológicos que han de ser intervenidos prontamente tras el diagnóstico. Además, tal y como ya se ha mencionado, en estos pacientes la absorción de hierro puede estar afectada por la sobreproducción de hepcidina, sumándose que hasta un 70% de los pacientes tratados con hierro oral presentan diferentes grados de intolerancia gastrointestinal, por lo que la tasa de abandono del tratamiento es alta.

La administración de hierro endovenoso es una forma rápida de tratamiento que permite aumentar la cantidad de hierro suministrada en una única dosis y evita los efectos secundarios gastrointestinales del hierro oral, mejorando la adherencia al tratamiento²⁷. Los preparados de hierro endovenoso más antiguos debían administrarse con precaución dada la elevada incidencia de reacciones de hipersensibilidad, por lo que los pacientes eran monitorizados durante largos periodos tras su infusión. Sin embargo, las nuevas formas farmacéuticas tienen un perfil de seguridad excelente, que minimiza el riesgo de complicaciones y ha permitido extender ampliamente su uso.

En la literatura médica existen múltiples estudios que comparan la eficacia de la ferroterapia oral frente a la endovenosa en el tratamiento de la anemia preoperatoria, y puede afirmarse que la administración endovenosa consigue optimizar los niveles de hemoglobina de una manera más rápida y eficaz²⁸.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE HIERRO ENDOVENOSO

Las dos formulaciones de hierro más frecuentemente utilizadas en la actualidad son la carboximaltosa de hierro y los complejos de sacaro-

sa. El inconveniente del hierro sacarosa es que la cantidad máxima de hierro que puede administrarse en una única dosis es mucho menor que con la carboximaltosa de hierro (200 mg vs 1000 mg), y está restringido a un máximo de 3 dosis semanales. Si bien los preparados de carboximaltosa de hierro son más caros, también son más eficientes ya que al proporcionar una mayor cantidad de hierro en una única administración, se requieren menos visitas hospitalarias, menor consumo de recursos de enfermería y menos punciones venosas. Todo ello comporta un ahorro neto de costes hospitalarios, una mejor adhesión al tratamiento y mayores tasas de recuperación de la anemia.

CARBOXIMALTOSA DE HIERRO

La molécula de carboximaltosa de hierro está formada por un núcleo de hidróxido de hierro y una cubierta carbohidratada. Su administración endovenosa produce una elevación del hierro total sérico, de los niveles de ferritina, de la saturación de transferrina y, consecuentemente, del hierro disponible para la eritropoyesis.

Las dosis habituales de carboximaltosa de hierro oscilan entre 500 y 1000mg semanales en función del déficit de hierro calculado, y cada dosis se administra en perfusión continua durante un mínimo de 15 minutos. La eficacia para elevar los niveles de hemoglobina de pacientes anémicos ha sido evaluada por múltiples ensayos en diferentes poblaciones, con resultados positivos y generalmente mejores y más rápidos que los conseguidos con otros preparados de hierro endovenoso. El máximo aumento en los niveles de hemoglobina se produce a las 4-6 semanas de su administración. En el caso de los pacientes con cáncer colorrectal, el tiempo desde el diagnóstico de la neoplasia hasta

el momento de la cirugía es de gran importancia y se ha acertado ampliamente gracias a los circuitos de diagnóstico rápido, por lo que la administración del hierro endovenoso debe indicarse en las primeras fases de ese circuito para conseguir el máximo beneficio del tratamiento antes de la intervención quirúrgica²⁹.

La tolerancia a la carboximaltosa de hierro es excelente. La mayoría de los efectos adversos asociados a la misma son leves o moderados e incluyen náuseas, cefalea, mareos, *rash* cutáneos y elevación leve de transaminasas. Dada la alta estabilidad de la molécula de carboximaltosa de hierro, el riesgo de intoxicación aguda es bajo, y las reacciones de hipersensibilidad son excepcionales. Sin embargo, la EMA (*European Medicines Agency*) a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda la observación durante al menos 30 minutos de los pacientes a los que se les administren cualquier tipo de preparado de hierro endovenoso.

EVALUACIÓN DE LA ANEMIA Y LA FERROPENIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL

La anemia se define por la presencia de niveles de hemoglobina inferiores a 12g/dL en mujeres o 13g/dL en hombres, debiendo subir estos niveles en 1 punto por cada 1000 metros por encima del nivel del mar. Los parámetros analíticos más utilizados para evaluar la ferropenia, tanto absoluta como funcional, son la concentración sérica de ferritina y la saturación de transferrina (ST).

La ferritina es la forma de almacenamiento intracelular del hierro, y una pequeña parte se encuentra en el suero (1 mcg/L de ferritina en suero equivale a 8-10 mg de hierro en los depósitos). Sin embargo, la

ferritina es un reactante de fase aguda y por lo tanto se eleva en los procesos inflamatorios. Los niveles de ferritina también se elevan en hepatopatías y enfermedades malignas. Así pues, establecer exclusivamente un límite superior de ferritina para definir la suficiencia de las reservas de hierro es incorrecto.

La transferrina es la principal proteína transportadora de hierro en el plasma. En los casos de déficit de hierro, su síntesis aumenta con el objetivo de maximizar la utilización de este. En condiciones normales, la transferrina está saturada de hierro en un 30%. Esta saturación aumenta en la sobrecarga de hierro y disminuye en la ferropenia.

Existen otros parámetros que pueden utilizarse para evaluar la ferropenia (hierro total en suero, capacidad total de fijación de hierro, receptor soluble de transferrina, ...), aunque su utilidad y/o disponibilidad son variables³⁰.

Habitualmente, la ferropenia se define por unos niveles de ferritina sérica inferiores a 100mcg/L o una saturación de transferrina inferior al 20%. En el caso de los pacientes con cáncer colorrectal, podemos encontrarnos con tres grupos diferentes: pacientes sin anemia ni ferropenia, pacientes sin anemia pero con ferropenia, y pacientes con anemia (y ferropenia). El primer grupo de pacientes no se beneficiaría de la suplementación preoperatoria con hierro. El segundo grupo, es decir, los pacientes sin anemia pero con ferropenia, se encontrarían en riesgo de padecer anemia, por lo que reponer los depósitos lo antes posible evitaría la aparición de aquella. Finalmente, los pacientes con anemia son los que más se benefician de la administración preoperatoria de hierro.

DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO

En la mayoría de los casos, la colonoscopia es el procedimiento por el que se lleva a cabo el diagnóstico de una neoplasia colorrectal, en unos casos se indica ante la presencia de síntomas y en otros fruto de la implantación de un programa de cribado poblacional. En otras ocasiones el diagnóstico inicial es por pruebas de imagen, realizadas por sintomatología aguda como dolor, síntomas oclusivos o hemorragias digestivas graves, o bien como hallazgo incidental. Tras el diagnóstico inicial, y salvo en aquellos que precisan una intervención urgente, todos los pacientes deben entrar en un protocolo de optimización de los niveles preoperatorios de hemoglobina y de hierro con el objetivo de disminuir el uso de hemoderivados en el perioperatorio, asumiendo que una parte de ellos no serán finalmente intervenidos pero que igualmente se beneficiarán de la corrección de la anemia y ferropenia.

Tras el primer diagnóstico, los pacientes son remitidos al especialista para completar el estudio de la neoplasia y proceder a su estadificación preoperatoria. El especialista que coordina dicho estudio bien puede ser un Gastroenterólogo, un Oncólogo o un Cirujano Digestivo, dependiendo del circuito establecido en cada centro hospitalario. Dentro del estudio de extensión preoperatorio se incluye de forma estándar una analítica sanguínea con hemograma, bioquímica básica, ferritina, saturación de transferrina, pruebas de coagulación y marcadores tumorales. Esta analítica es la que permitirá estratificar a los pacientes según la ferropenia y el grado de anemia para incluirlos en los diferentes grupos de tratamiento. La valoración de la anemia y la clasificación en cada grupo de tratamiento se realiza habitualmente durante la evaluación preanestésica por parte del especialista en Anestesiología. Sea

cual sea el circuito de cada centro, se deberá informar al paciente de la importancia del tratamiento y corrección de la ferropenia y la anemia asociadas a su enfermedad. Esta evaluación debería realizarse lo antes posible para optimizar al máximo el tiempo disponible para su corrección.

Como se ha explicado anteriormente, en los pacientes afectados de neoplasias colorrectales la anemia es multifactorial, tanto por pérdidas directas como por la propia enfermedad neoplásica, que provoca un déficit funcional de hierro. El déficit de hierro puede calcularse mediante la denominada fórmula de Ganzoni, que estima la cantidad total de este elemento que se debe reponer (figura1). Sin embargo, esta fórmula tiene varias limitaciones, pues infravalora la cantidad de hierro necesaria en caso de hemorragia y sólo es fiable en casos de ferropenia pura. De cara a la práctica clínica habitual, resulta más útil dividir a los pacientes anémicos en diferentes grupos según los niveles basales de hemoglobina para proceder a su corrección, y de esta división dependerá el número de dosis y la cantidad de hierro suministrada en cada una (figura2). La correspondencia entre las dosis sugeridas en este protocolo y las obtenidas mediante la fórmula de Ganzoni se muestran en la tabla1.

Tras clasificar al paciente según su grado de anemia, el especialista remitirá al paciente al Hospital de Día para programar e iniciar lo an-

tes posible la reposición endovenosa del déficit de hierro, mientras se continúa con el circuito habitual de diagnóstico y la realización de las exploraciones complementarias necesarias para programar la intervención quirúrgica. Tras la administración de cada dosis, los pacientes deben permanecer 30 minutos en observación tal y como recomienda la AEMPS.

Tras finalizar el estudio de extensión, algunos pacientes no serán candidatos a tratamiento quirúrgico, y serán remitidos para tratamiento quimioterápico o paliativo. Estos pacientes también se habrán beneficiado de la ferroterapia endovenosa, pues la corrección de la anemia mejora no sólo la sintomatología relacionada con la enfermedad neoplásica sino también la respuesta potencial a la quimioterapia.

Se recomienda realizar una nueva analítica que incluya un hemograma en las 48 horas previas a la intervención quirúrgica. Esta analítica sirve como valor de referencia para evaluar las pérdidas hemáticas tanto durante el acto quirúrgico, como en el postoperatorio, y si se realiza al menos tras 4 semanas desde el inicio del tratamiento con hierro endovenoso, permite igualmente evaluar la eficacia de dicho tratamiento al comparar los valores obtenidos con los niveles de hemoglobina basal observados tras el diagnóstico.

En la figura 3 se describe el flujo de trabajo del protocolo.

Documentos operativos

FIGURA 1. FÓRMULA DE GANZONI.

$$\text{Déficit Fe (mg)} = \text{peso (kg)} \times (\text{Hb}_{\text{objetivo}} - \text{Hb}_{\text{inicial}}) (\text{g/dl}) \times 2,4 + 500$$

FIGURA 2. CLASIFICACIÓN DEL PACIENTE SEGÚN SU GRADO DE FERROPENIA Y/O ANEMIA.

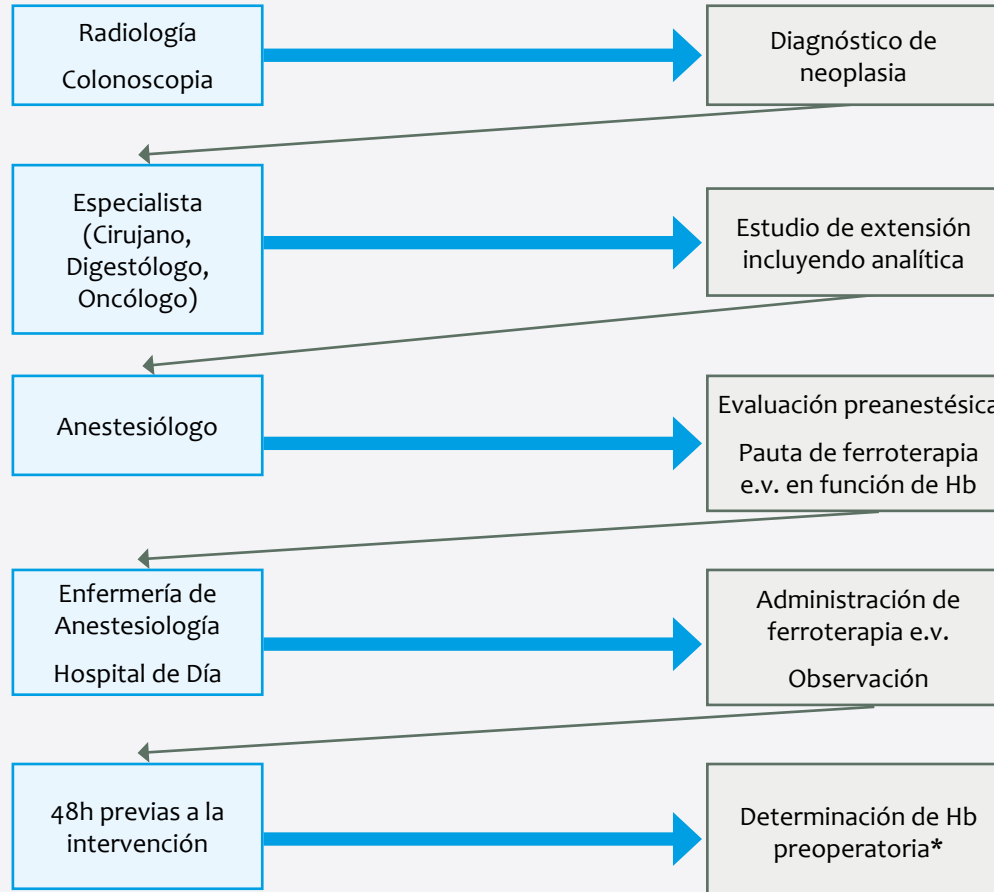
<p>Grupo 1 Hb > 13g/dl</p>	<p>Carboximaltosa de hierro 500mg e.v. tres semanas antes de la intervención quirúrgica si Ferritina <100mcg/L o ST <20%</p>
<p>Grupo 2 Hb 11-13g/dl</p>	<p>Carboximaltosa de hierro 1000mg e.v. tres semanas antes de la intervención quirúrgica</p>
<p>Grupo 3 Hb 9-11g/dl</p>	<p>Carboximaltosa de hierro 1000mg e.v. tres semanas antes de la intervención quirúrgica + Carboximaltosa de hierro 500mg e.v. dos semanas antes de la intervención quirúrgica</p>
<p>Grupo 4 Hb <9g/dl</p>	<p>Carboximaltosa de hierro 1000mg e.v. tres semanas antes de la intervención quirúrgica + Carboximaltosa de hierro 1000mg e.v. dos semanas antes de la intervención quirúrgica</p>

Hb: hemoglobina; ST: saturación transferrina; e.v.: endovenoso

TABLA 1. COMPARACIÓN ENTRE LAS DOSIS DE CARBOXIMALTOSA DE HIERRO SEGÚN LA PROPUESTA DEL PROTOCOLO Y LA FÓRMULA DE GANZONI. LA DOSIS SUGERIDA EN EL PROTOCOLO ES MAYOR YA QUE LA FÓRMULA DE GANZONI INFRADOSIFICA LAS NECESIDADES REALES DE ESTOS PACIENTES.

Propuesta del protocolo		Fórmula de Ganzoni	
		35-70kg	>70kg
Hb>13g/dl	500mg	0-500mg	0-500mg
Hb11-13g/dl	1000mg	508,4-836mg	>516mg
Hb9-11g/dl	1500mg	676,4-1172mg	>852,8mg
Hb<9g/dl	2000mg (siempre que el peso del paciente >70kg)	844,4-1508mg	>1188,8mg

FIGURA 3. DIAGRAMA DE TRABAJO DEL PROTOCOLO.



* Algunos pacientes pueden llegar a la cirugía sin anemia o ferropenia y desarrollarla *a posteriori* como consecuencia de pérdidas de sangre en el perioperatorio. Resulta prudente, por tanto, solicitar una determinación de hemoglobina y saturación de transferrina, cuando el paciente acude a la 1ª revisión postquirúrgica, y reponer las pérdidas, si procede, antes de la 1ª dosis de quimioterapia.
e.v.: endovenosa

RECURSOS NECESARIOS

LOCAL

Para la implementación de este protocolo no se precisa de instalaciones o ubicaciones específicas. Es necesario que los centros en los que vaya a aplicarse dispongan de un Hospital de Día que pueda asumir la administración del hierro endovenoso y la posterior vigilancia de los pacientes.

PERSONAL

La aplicación de este protocolo afecta a profesionales de diferentes estamentos, aunque no se requiere dedicación específica y puede integrarse en su actividad habitual. Los diferentes profesionales implicados pertenecen a los siguientes grupos y Servicios:

- Especialistas en Gastroenterología, Cirugía General y Digestiva y/o Oncología Médica.
- Especialistas en Anestesiología y Reanimación.
- Enfermería de Anestesiología y/o de Hospital de Día.
- Laboratorio de Análisis Clínicos y Bioquímica.
- Servicio de Farmacia Hospitalaria.
- Servicio de Hematología y Hemoterapia.

MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO

El material a utilizar es el habitual para realizar los estudios básicos de laboratorio y la administración de medicación endovenosa o transfusiones en caso de ser necesarias.

RECURSOS ECONÓMICOS

Al utilizarse los recursos ya existentes y pretender optimizar su uso, el seguimiento de las indicaciones de este protocolo no requiere de dotación económica específica.

APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES

El ámbito de aplicación de este protocolo se limita a aquellos centros con capacidad asistencial suficiente para el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de pacientes con neoplasias colorrectales. No se requiere específicamente el apoyo de otros niveles asistenciales.

SISTEMA DE REGISTRO

Se recomienda que los diferentes centros en los que se implemente el protocolo recojan de forma prospectiva los datos clínicos y analíticos pre y post operatorios de los pacientes a los que se les apliquen las medidas recogidas en el mismo, al menos en lo que se refiere a los estudios de anemia y requerimientos transfusionales, con el objetivo de permitir la evaluación de su eficacia en términos de descenso del consumo de hemoderivados.

Aquellos centros con capacidad para establecer el diagnóstico endoscópico y anatomopatológico, pero que precisan derivar al paciente a un centro de referencia para el tratamiento quirúrgico de su neoplasia, pueden iniciar el protocolo de manejo de la anemia y de la ferropenia con el objetivo de ganar tiempo en el proceso de optimización de la hemoglobina preoperatoria.

EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO

- Inicialmente, la utilidad del presente protocolo debería evaluarse tras al menos un año de aplicación, comparando el número de indicaciones y el consumo de hemoderivados antes y después de la utilización del mismo. La interpretación de estos resultados ha de realizarse tras comprobar que los grupos de pacientes son comparables, y para ello es indispensable disponer de una base de datos donde puedan registrarse un conjunto de variables relativas a los pacientes intervenidos por neoplasias colorrectales previamente a la aplicación del protocolo, y recoger los datos de los pacientes susceptibles de ser tratados. La implantación del presente protocolo permitirá registrar un conjunto de indicadores relativos al consumo de hemoderivados antes y después de la cirugía, y comparar la morbimortalidad perioperatoria (eventos cardiovasculares, cerebrovasculares, fallo renal e infecciones locales y sistémicas), intervalos libres de recidiva, respuesta al tratamiento quimioterápico y mortalidad a largo plazo, antes y después de su aplicación, en el contexto de un estudio multicéntrico (ver más abajo).
- Posteriormente a esta primera evaluación, se recomienda una evaluación anual de las necesidades transfusionales de los pacientes

intervenidos por neoplasias colorrectales y correlacionarla con los datos clínicos de los mismos para comprobar que se mantienen los beneficios del presente protocolo.

- La recogida prospectiva de datos también permitirá evaluar el grado de adhesión al protocolo y la detección de áreas de mejora.

INDICADORES QUE PUEDEN SER ÚTILES PARA EVALUAR LOS RESULTADOS DEL PROTOCOLO

1. % de pacientes sometidos a transfusión de concentrados de hematíes para corregir la anemia preoperatoria antes y después de la implantación del protocolo.
2. nº de unidades de concentrados de glóbulos rojos transfundidos, antes y después de la implantación del protocolo.
3. Niveles de hemoglobina 48h antes de la cirugía, antes y después de la implantación del protocolo.
4. Diferencias en los niveles de hemoglobina 48h antes de la cirugía y el momento del diagnóstico, antes y después de la implantación del protocolo.
5. Diferencias en los niveles de transferrina 48h previas a la cirugía, antes y después de la implantación del protocolo.
6. Diferencias en el nº de concentrados de glóbulos rojos transfundidos en el período postoperatorio (<30 días) antes y después de la implantación del protocolo.

7. Tasas de morbilidad cardiovascular perioperatoria antes y después de la implantación del protocolo.
 - ⊙ Incidencia de casos de eventos cardiovasculares relacionados con isquemia miocárdica (p. ej., síndrome coronario agudo).
 - ⊙ Incidencia de eventos cardiovasculares relacionados con sobrecarga circulatoria (p. ej., insuficiencia cardíaca izda o congestiva).
 - ⊙ Incidencia de eventos cardiovasculares relacionados con arritmias cardíacas.
8. Tasas de morbilidad cerebrovascular perioperatoria antes y después de la implantación del protocolo.
9. Tasas de fracaso renal observadas antes y después de la implantación del protocolo.
10. Frecuencia de casos de infecciones intraabdominales, incluyendo dehiscencia de suturas, antes y después de la implantación del protocolo.
11. Frecuencia de casos de infecciones sistémicas (respiratorias, urinarias...) antes y después de la implantación del protocolo.
12. Tasas de fracaso (falta de respuesta) al tratamiento quimioterápico tras la cirugía antes y después de la implantación del protocolo.
13. Diferencias en el % de recidiva neoplásica antes y después de la implantación del protocolo.
14. Mortalidad perioperatoria (<30 días) antes y después de la implantación del protocolo.

Bibliografía

1. Incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en España en la población entre 50 y 69 años distribución por CCAA y provincias. Observatorio del Cáncer de la AECC. Marzo 2018.
2. Wilson MJ, Dekker JWT, Harlaar JJ, Jeekel J, Schipperus M, Zwaginja JJ. The role of preoperative iron deficiency in colorectal cancer patients: prevalence and treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:1617-24.
3. Calleja JL, Delgado S, del Val A, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:543-51.
4. Borstlap WAA, et al. Multicentre randomized controlled trial comparing ferric (III) carboxymaltose infusion with oral iron supplementation in the treatment of preoperative anaemia in colorectal cancer patients. *BMC Surgery.* 2015;15:78.
5. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Disease.* 2005;7:398-402.
6. Shander A. Preoperative anemia and its management. *Transfusion and Apheresis Science.* 2014;50:13-15.
7. Liu Liu, Lin Liu, Li-Chuang Liang, et al. Impact of Preoperative Anemia on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Elective Colorectal Surgery. *Gastroenterology Research and Practice.* 2018, Article ID 2417028; 7.
8. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *BJS.* 2015;102:1314-24.

9. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, et al. Does Preoperative Anemia Adversely Affect Colon and Rectal Surgery Outcomes?. *J Am Coll Surg*. 2011;212:2.
10. Zhen L, Zhe S, Zhenning W, et al. Iron-Deficiency Anemia: A Predictor of Diminished Disease-Free Survival of T3N0M0 Stage Colon Cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;105:371-5.
11. Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, et al. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1122-8.
12. Clevenger B, Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia*. 2015;70 (Suppl. 1):20-8.
13. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, et al. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; 102(2):237-44.
14. Kansagra AJ, Stefan MS. Preoperative Anemia Evaluation and Treatment. *Anesthesiology Clin*. 2016; 34:127-41.
15. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo A, et al. 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;107:477-8.
16. Cladellas M, Farré N, Comín-Colet J, et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement. *Am J Cardiol*. 2012; 110:1021-26.
17. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion (Paris)*. 2014;54:289-99.
18. Keeler B D, Simpson J A, Tselepis C, et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2014;16:794-800.
19. Verhaeghe L, Bruyneel L, Stragier E, et al. The effectiveness of intravenous iron for iron deficiency anemia in gastrointestinal cancer patients: a retrospective study. *Ann Gastroenterol* 2017;30 (6):654-63.
20. Ribatti D. Erythropoietin and Tumor Angiogenesis. *Stem cells and development*. 2010; Vol. 19, N° 1.
21. Rineau E, Chaudet A, Chassier C, et al. Implementing a blood management protocol during the entire perioperative period allows a reduction in transfusion rate in major orthopedic surgery: a before-after study. *Tranfusion*. 2016;56:673-81.
22. Bisbe Vives E, Basora Macaya M. Algoritmo para el tratamiento de la anemia preoperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;62(Supl 1):27-34.
23. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, et al. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion*. 2006;46(7):1112-9.

24. Diez-Lobo AI, Fisac-Martín MP, Bermejo-Aycar I, Muñoz M. Preoperative intravenous iron administration corrects anemia and reduces transfusion requirement in women undergoing abdominal hysterectomy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2007;9(2):114-9.
25. Wilson MJ, Dekker JW, Bruns E, et al. Short-term effect of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients with anemia: results of a cohort study. *Transfusion*. 2017.
26. Kotze A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):943-52.
27. Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Annals of Oncology*. 2013;24:475-82.
28. Calvet X, Gené E, Ruíz MA. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose or oral iron as preoperative treatment in patients with colon cancer and iron deficiency anaemia. *Technology and Health Care*. 2016;111-20.
29. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric Carboxymaltose. A Review of its Use in Iron-Deficiency Anaemia. *Drugs*. 2009;69(6):739-56.
30. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron Deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92:1068-78.