Gaceta Mexicana de Oncologia. 2017;16(6):340-343

Check for updates

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.gamo-smeo.com
PERMANYER

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Anemia y transfusión sanguínea perioperatoria en pacientes con cáncer colorrectal

**Luis Felipe Cuéllar-Guzmán**[1,*] **y Crisenry Brito-Baños**[2]

[1]*Jefe de Departamento de Anestesiología y Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Anestesiología Oncológica;*
[2]*Residente del Curso de Alta Especialidad en Anestesiología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México*

Recibido el 8 de agosto de 2017; aceptado el 10 de octubre de 2017
Disponible en Internet el 24 de febrero de 2018

**PALABRAS CLAVE**
Neoplasia colorrectal;
Transfusión sanguínea;
Anemia;
Recurrencia;
Mortalidad

**Resumen** El cáncer colorrectal es uno de los más prevalentes a nivel mundial. En México ocupa uno de las primeras causas de mortalidad. Un elevado porcentaje de los pacientes oncológicos presentan anemia en algún momento en la evolución de su enfermedad, por lo que la transfusión de concentrados eritrocitarios de forma perioperatoria es algo común. Es un fenómeno reconocido que la administración de productos sanguíneos tiene un importante efecto negativo en el sistema inmunitario. Tanto la anemia como la transfusión de concentrados eritrocitarios se han relacionado con mayor recurrencia y mortalidad en pacientes oncológicos, siendo los pacientes con cáncer colorrectal los más afectados. Gracias a los avances en la técnica quirúrgica se ha logrado disminuir las pérdidas sanguíneas transoperatorias. Lo anterior, sumado a una tendencia hacia estrategias transfusionales más restrictivas, se ha visto reflejado en una disminución en la transfusión transoperatoria en las últimas décadas. La decisión de transfundir no debe basarse en la concentración de hemoglobina. Actualmente no existe un criterio único que pueda usarse como indicación para transfundir. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**KEY WORDS**
Colorectal neoplasm;
Blood transfusion;
Anemia;
Recurrence;
Mortality

**Abstract** Colorectal cancer is among the most prevalent worldwide. In Mexico, it represents one of the most common causes of death. A high percentage of oncologic patients will suffer anemia during the disease, thus, perioperative blood transfusion (PBT) is a common practice. A known effect of PBT is its negative immunomodulation. Both, anemia and PBT have been associated with recurrence and mortality in oncologic patients, with the colorectal cancer group being the most affected. Thanks to surgical development and minimally invasive techniques, the volume of blood losses has been reduced. Also, current restrictive transfusion strategies have allowed a decrease in intraoperative use of red blood concentrates during the last decades. The decision to transfuse must not be based in hemoglobin. Currently there is no one single criteria that can be used as a sole indication to transfuse.

*E-mail para correspondencia: lcuellar@incan.edu.mx (L.F. Cuéllar-Guzmán)

doi:10.24875/j.gamo.M17000094
1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es uno de los más prevalentes a nivel mundial[1]. Es el tercero más frecuentemente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, estimándose 1.4 millones de casos y 693,900 muertes en el 2012[2]. En nuestro país ocupa el tercer lugar en frecuencia para ambos sexos, con una mortalidad estimada del 6%[3].

La anemia se presenta en hasta el 50% de los pacientes con cáncer en algún momento durante el curso de su enfermedad[4]. Hasta el 40% de los pacientes oncológicos presentan anemia asociada al cáncer que requiere transfusión sanguínea de forma preoperatoria[5].

Se estima que en EE.UU. durante 2011 el 19.8% de los hemocomponentes transfundidos fueron utilizados en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos[6]. Aproximadamente el 15.1% de los recursos en hemocomponentes son destinados a pacientes con patologías hematológicas/oncológicas[7].

La transfusión perioperatoria de concentrados eritrocitarios se ha reportado en hasta un 85% de los pacientes con cáncer colorrectal[8].

La evidencia clínica de la inmunomodulación asociada a la transfusión sanguínea está disponible desde 1973, en el estudio realizado por Opelz, et al., en el cual comprobaron que los pacientes receptores que fueron transfundidos con sangre alogénica tuvieron una mejor función del injerto renal[9]. Gantt planteó la posibilidad de que la inmunomodulación asociada a la transfusión afectara el pronóstico de los pacientes con cáncer[10]. Burrows y Tartter, en 1982, fueron los primeros en proponer una relación entre la transfusión alogénica y el pronóstico en pacientes con cáncer de colon[11].

## ANEMIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

La anemia, tanto al inicio como durante el curso de la enfermedad, tiene un origen multifactorial. Puede deberse a una combinación de factores como deficiencia de hierro, sangrado gastrointestinal oculto, inflamación sistémica con niveles elevados de hepcidina o secundaria a quimioterapia[12].

Wu, et al. observaron una asociación entre la anemia preoperatoria y peores resultados tras cirugía mayor no cardíaca[5].

Leichtle, et al. estudiaron el papel de la anemia preoperatoria en los pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Incluyeron 23,348 pacientes de la base de datos NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program®) sometidos a colectomía, encontrando que la anemia es un factor de riesgo independiente para la presencia de complicaciones (severa: RR = 1.83, moderada: RR = 2.19, leve: RR = 1.49)[13].

La concentración de hemoglobina que se asocia con mayor morbimortalidad en población quirúrgica oncológica parece ser de 8 gr/dl. La probabilidad de muerte en el periodo posoperatorio aumenta 2.5 veces por cada gramo de hemoglobina por debajo de 8 gr/dl[14].

## TRANSFUSIÓN E INMUNIDAD

Es un fenómeno reconocido que la administración de productos sanguíneos tiene profundos efectos negativos en el sistema inmunitario, una condición conocida como inmunomodulación relacionada a la transfusión (TRIM). Los mecanismos de la TRIM incluyen supresión de células citotóxicas y actividad de monocitos, liberación de prostaglandinas inmunosupresoras, inhibición de la producción de interleucina 2 (IL-2) y aumento en la actividad supresora de células T[15,16] (Tabla 1).

## TRANSFUSIÓN EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Vamvakas, et al. estudiaron la transfusión en pacientes sometidos de forma electiva a resección colorrectal, encontrando que el riesgo de infección posoperatoria se incrementa un 14% por cada unidad de concentrados eritrocitarios transfundida[17].

En una revisión del NSQIP que incluyó a 38,926 pacientes sometidos a cirugía oncológica, encontraron que la transfusión intraoperatoria se asoció a una mayor mortalidad a 30 días, mayores complicaciones y estancia hospitalaria prolongada[18].

Acheson, et al., en una revisión sistemática que incluyó 20,795 pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía, encontraron que la transfusión alogénica de paquetes globulares se asoció con una mortalidad más elevada, mayor recurrencia de enfermedad y estancia hospitalaria prolongada[19].

En un estudio que incluyo 597 pacientes sometidos a cirugía por cáncer rectal, Jagoditsch, et al. encontraron una mayor mortalidad a 60 días en los pacientes que fueron transfundidos con más de 3 unidades globulares durante el periodo perioperatorio. El número de unidades o el tipo de transfusión (autóloga o alogénica) no influyó en la recurrencia local, metástasis a distancia o el periodo libre de recurrencia[20].

Gunka, et al. encontraron que los pacientes que recibieron 3 o más unidades de concentrados eritocitarios

**Tabla 1.** Mediadores biológicos relacionados con la inmunomodulación y el crecimiento tumoral posterior a la transfusión

| Mediador biológico | Actividad tumoral |
|---|---|
| Citocinas | |
| TH1 (IL-2, IFN-γ) | Antitumoral |
| TH2 (IL-4, IL-5, IL-10) | Protumoral |
| Eicosanoides | |
| Tromboxano A2 | Protumoral |
| PGE2, PGI2 | Protumoral |
| Factores de crecimiento | |
| TGF-β | Protumoral |
| VEGF | Protumoral |
| PGDF-D | Protumoral |
| IGF | Protumoral |

IFN: interferón; IGF: factor de crecimiento similar a insulina; IL: interleucina; PG: prostaglandina; PGDF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; TH: linfocito T *helper*: TGF: factor de crecimiento transformante; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular. Adaptado de Cata JP, et al.[15].

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

presentaron de forma significativa menor supervivencia a cinco años, menor periodo libre de enfermedad y mayor incidencia de recurrencia a distancia[21].

Kneuertz, et al. en su estudio retrospectivo de 220 pacientes sometidos a pancreaticoduodenectomía encontraron que el 67% fue transfundido en el periodo perioperatorio, siendo este grupo el que presentó un menor tiempo libre de recurrencia y una menor supervivencia. Según la temporalidad, los pacientes transfundidos durante el posoperatorio fueron los que se asociaron a peor resultado[22].

Warschkow, et al. en un estudio que incluyó a 401 pacientes con cáncer rectal estadio I a III sometidos a resección curativa con una media de seguimiento de 34.2 meses, encontraron que la transfusión sanguínea se asoció a un 119% de mayor riesgo de mortalidad (HR 2.19), sin embargo en su análisis de propensión, la transfusión sanguínea no incrementó el riesgo de mortalidad (HR = 1.02), concluyendo que los resultados oncológicos negativos en pacientes que recibieron transfusión sanguínea fue consecuencia de las circunstancias que llevaron a la necesidad de dicha transfusión[23].

En un estudio de cohorte realizado en Suecia que incluyó pacientes con cáncer colorectal estadio I-III sometidos a cirugía curativa, se encontró que la anemia preoperatoria incrementa el riesgo de mortalidad (HR = 2.1), sin asociarse con riesgo de recurrencia. En el caso de transfusión sanguínea no se encontró asociación con la mortalidad ni con el riesgo de recurrencia[24].

## TENDENCIA DE TRANSFUSIÓN A TRAVÉS DEL TIEMPO

Gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas, actualmente de mínima invasión, se ha logrado disminuir las pérdidas sanguíneas transoperatorias. Lo anterior, sumado a una tendencia hacia estrategias transfusionales más restrictivas, se ha visto reflejado con la menor transfusión perioperatoria en pacientes con cáncer. En el estudio de Acheson, et al. se observó un cambio en la tendencia de transfusión transoperatoria, siendo del 68.6% en 1980-1989, el 59.9% en 1990-1999 y el 45.6% en 2000-2009[19]. Jagoditsch, et al. reportan una disminución en la transfusión perioperatoria, pasando del 84% en 1984-1990 al 58% en 1997-2003[20].

## ANEMIA, TRANSFUSIÓN Y RECURRENCIA

La combinación de anemia de moderada a severa y transfusión sanguínea perioperatorias induce cambios en la homeostasis de varios procesos fisiológicos, incluyendo la función endotelial, activación del complemento, respuesta inflamatoria y función inmunitaria. Todo lo anterior se ha relacionado con recurrencia del cáncer[14].

La recurrencia depende del estado nutricional preoperatorio, el estado funcional, la presencia de anemia, el tipo y estadio del tumor, el grado de resecabilidad, la duración y tipo de anestesia, la pérdida sanguínea, la respuesta perioperatoria al estrés quirúrgico y de la presencia de complicaciones posoperatorias.

El reciente interés en el manejo anestésico perioperatorio en el paciente oncológico se ha enfocado en estrategias y protocolos que incluyen anestesia regional, disminución del uso de anestésicos inhalados y opioides y metas de transfusión sanguínea, las cuales pueden influir en la diseminación tumoral[15].

Aproximadamente el 90% de las muertes por cáncer son secundarias a diseminación y metástasis de tumores primarios[16].

En un metaanálisis que evaluó el rol de la transfusión sanguínea perioperatoria en la recurrencia del cáncer colorrectal, Amato y Pescatori encontraron una OR de 1.42 para recurrencia en los pacientes transfundidos. El riesgo fue mayor según el número de unidades transfundidas: 1-2 unidades, una OR de 1.4; 3-4 unidades, una OR de 1.69 y más de 5 unidades, una OR de 2.02. La temporalidad de la transfusión (preoperatoria, intraoperatoria o posoperatoria) no mostró diferencia en el riesgo de recurrencia (30%, 32% y 30% respectivamente)[25].

La evidencia actual indica que la transfusión sanguínea perioperatoria se asocia con recurrencia en pacientes con cáncer colorrectal, pulmonar y hepatobiliar. En el contexto de cáncer de próstata la asociación es débil o inexistente. En otros tipos de cáncer, la evidencia es aún no concluyente[26] (Fig. 1).

## ESTRATEGIAS DE TRANSFUSIÓN

La decisión de transfundir no debe basarse en la concentración de hemoglobina. Actualmente no existe un criterio

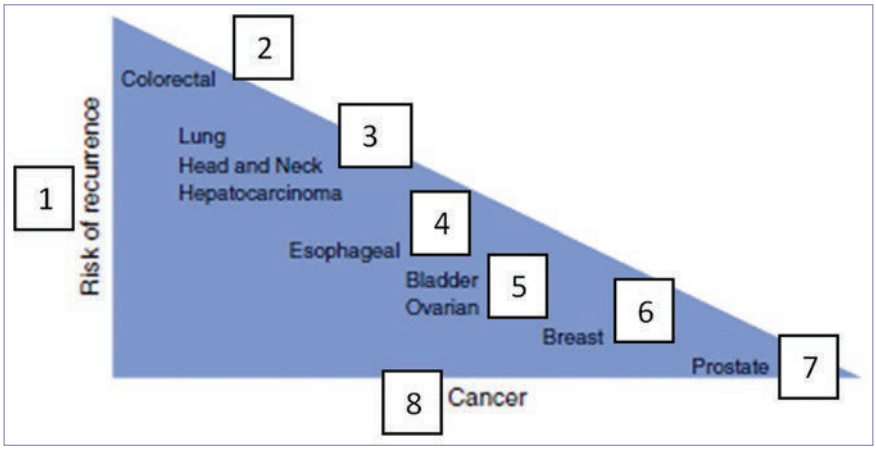


**Figura 1.** Riesgo de recurrencia en caso de transfusión según la evidencia actual (*adaptado de Velázquez JF,* et al[26]).

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

único que pueda usarse como indicación para transfundir. En términos generales, las indicaciones para la transfusión de concentrados eritrocitarios en pacientes son el tratamiento de la hipoxia tisular secundaria a cifras bajas de hemoglobina, anemia aguda debida a trauma o sangrado quirúrgico, anemia en pacientes que reciben quimioterapia y descompensación cardiovascular de anemia crónica[27].

Prescott, et al. estudiaron la eficacia y seguridad de las estrategias restrictivas de transfusión en un metaanálisis que incluyó pacientes oncológicos quirúrgicos y no quirúrgicos, encontrando que con esta estrategia se logró un 36% menos de transfusión perioperatoria sin una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a 30 días en comparación con una estrategia liberal[28].

En un ensayo clínico controlado y aleatorizado, doble ciego, que incluyó pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos después de ser sometidos a cirugía oncológica abdominal, Almeida, et al. encontraron una menor incidencia de complicaciones a 30 días en el grupo de transfusión liberal (Hb < 9 gr/dl) en comparación con el grupo de transfusión restrictiva (Hb < 7 gr/dl)(19.6% vs. 35.6%). Otro hallazgo importante fue que la mortalidad a 60 días fue menor en el grupo de transfusión liberal[29].

A pesar de la elevada prevalencia de anemia y del uso liberal de la transfusión en varios estudios oncológicos, existe poca información que justifique la corrección de la anemia mediante la hemotransfusión[30].

## CONCLUSIÓN

La transfusión sanguínea durante el periodo perioperatorio sigue siendo un tema de debate debido a que aún no se ha podido establecer el mejor indicador para transfundir. En el caso del paciente oncológico, la evidencia sigue siendo controvertida, aunque en el cáncer colorrectal la mayor parte de los estudios apuntan a que es el grupo mayormente afectado por la práctica de la transfusión. Es necesario contar con más estudios, especialmente de carácter prospectivo, que permitan tener una evidencia más sólida de los efectos deletéreos de la transfusión sanguínea.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ambos autores declaran no tener conflicto de interés alguno en este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:1688-94.
2. Lindsay A, Bray F, Siegel R, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [citado el 20/07/2017]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr.
4. Uceda ME, Rodríguez JN, Sánchez JL, et al. Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. J Palliat Med. 2014; 17:88-104.
5. Wu WC, Schifftner TL, Henderson WG, et al. Preoperative hematocrit levels and post-operative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. JAMA. 2007;297:2481-8.
6. Whitaker B. Report of the US Department of Health and Human Services. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report. 2011. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2015.
7. Goubran HA, Elemary M, Radosevich M, et al. Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome. Cancer Growth Metastasis. 2016;9:1-8.
8. Jakobsen Eb, Eickhoff JH, Andersen J, et al. Perioperative blood transfusion and recurrence and death after resection of cancer of the colon and rectum. Scand J Gastroenterol. 1990;25:435-22.
9. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, et al. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. Transplant Proc. 1973;5(1):253-9.
10. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. Lancet. 1981;2(8242):363.
11. Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusión on colonic malignancy recurrent rate. Lancet. 1982;2:662.
12. Vignot S, Spano JP. Anemia and colorectal cancer. Bull Cancer. 2005;92:432-8.
13. Leichtle S, Mouawad N, Lampman R, et al. Does Preoperative Anemia Adversely Affect Colon and Rectal Surgery Outcomes? J Am Coll Surg. 2011;212:187-94.
14. Cata JP. Perioperative anemia and blood transfusions in patients with cancer: when the problem, the solution, and their combination are each associated with poor outcomes. Anesthesiology. 2015;122(1):3-4.
15. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, et al. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. Br J Anaesth. 2013;110(5):690-701.
16. Dionigi G, Rovera F, Boni L, et al. The impact of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in colorectal surgery. Surg Oncol. 2007;16(1):S177-82.
17. Vamvakas E, Carven J, Hibberd P. Blood transfusión and infection after colorectal cancer surgery. Transfusion. 1996;36:1000-8.
18. Al-Refaie W, Parsons H, Markin J, et al. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: A continued reason for concern. Surgery. 2012; 152:344-54.
19. Acheson A, Brookes M, Spahn D. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery. a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2012;256:235-44.
20. Jagoditsch M, Pozgainer P, Klinger A, et al. Impact of blood transfusions on recurrence and survival after rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum. 2006;49:1116-30.
21. Gunka I, Dostalik J, Martinek L, et al. Impact of blood transfusion on survival and recurrence in colorectal cancer surgery. Indian J Surg. 2013;75(2):94-101.
22. Kneuertz P, Sameer H, Chu C, et al. Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2011; 18:1327-34.
23. Warschkow R, Güller U, Köberle D, et al. Perioperative blood transfusions do not impact overall and disease-free survival after curative rectal cancer resection: a propensity score analysis. Ann Surg. 2014;259(1):131-8.
24. Mörner M, Edgren G, Martling A, et al. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer-a Swedish cohort study. Int J Colorectal Dis. 2017;32(2):223-32.
25. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1):CD005033.
26. Velázquez JF, Cata JP. Transfusions of blood products and cancer outcomes. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015;62(8):461-7.
27. Watkins T, Surowiecka M, McCullough J. Transfusion indications for patients with cancer. Cancer Control. 2015;22(1):38-46.
28. Prescott L, Taylor J, Lopez-Olivo M, et al. How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. Cancer Treatment Reviews. 2016;46:1-8.
29. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. Anesthesiology. 2015;122(1):29-38.
30. Salpeter SR, Buckley JS, Chattarjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. Am J Med. 2014;124-31.


Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018