UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE AHORRO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES INTERVENIDOS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO CON INTENCIÓN CURATIVA

Noelia Puértolas Rico

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=es

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license: https://creativecommons.org/licenses/?lang=en

TÍTULO: IMPACTO DE UN PROGRAMA DE AHORRO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES INTERVENIDOS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO CON INTENCIÓN CURATIVA

Tesis doctoral presentada por **Noelia Puértolas Rico** para optar al Grado de Doctora

DIRECTOR DE TESIS: Prof. Manuel Ramón Pera Román

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Javier Osorio Aguilar

TUTOR DE TESIS: Prof. Manuel Ramón Pera Román.

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

Autorización del Director de Tesis:

MANUEL PERA ROMÁN, Catedrático de Cirugía. Universitat Autònoma de Barcelona. Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital del Mar, Barcelona.

CERTIFICA: Que la tesis doctoral “IMPACTO DE UN PROGRAMA DE AHORRO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES INTERVENIDOS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO CON INTENCIÓN CURATIVA”, presentada por Noelia Puértolas Rico, ha sido realizada bajo mi dirección.

Y tras valorar el trabajo realizado por la aspirante al título de Doctora,

AUTORIZA: Su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Barcelona, 13 de septiembre de 2023.

Autorización del Director de Tesis:

JAVIER OSORIO AGUILAR, Adjunto del Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

CERTIFICA: Que la tesis doctoral “IMPACTO DE UN PROGRAMA DE AHORRO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES INTERVENIDOS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO CON INTENCIÓN CURATIVA”, presentada por Noelia Puértolas Rico, ha sido realizada bajo mi dirección.

Y tras valorar el trabajo realizado por la aspirante al título de Doctora,

AUTORIZA: Su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Barcelona, 13 de septiembre de 2023.

Agradecimientos

- A mi marido y mis padres por apoyarme siempre e impulsarme cuando me faltan fuerzas.
- A mi preciosa hija Olivia
- Al Dr. Javier Osorio por embarcarme en este proyecto, confiar en mí, ayudarme y animarme para que nunca perdiera las ganas
- Al profesor Manuel Pera, por su paciencia y apoyo, por sus enseñanzas y minuciosidad dando calidad a los trabajos
- A Carlos Jericó por revisar todos los manuscritos y esta memoria como si fuese un director más; por su generosidad, respaldo y buenos consejos
- A Marta Gimeno por su minucioso trabajo con las bases de datos que han hecho posible unos trabajos con un exhaustivo control de calidad
- A Cristian Tebé y Natàlia Pallarés (Unidad de Bioestadística, Instituto IDIBELL), por su impecable trabajo en los análisis y resultados estadísticos de los manuscritos
- A todos los miembros del Grupo Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico, por el tiempo y esfuerzo invertidos y por el compañerismo mostrado en este proyecto. Sin ellos, esta Tesis no hubiese visto la luz.
- A todos los compañeros e instituciones (Grupo EURECCA, Instituto IDIBELL y Societat Catalana de Cirugía, entre otros) que han colaborado directa o indirectamente en el desarrollo de este Proyecto.
- A mis amigos y compañeros de Mutua de Terrassa por el apoyo recibido

Abreviaturas

DFS:	Disease Free Survival/ Supervivencia libre de enfermedad
HR:	Hazard Ratio
IC 95%:	Intervalo de confianza al 95%
IL:	Interleuquina
LMR:	Ratio Linfocito Monocito
NF-kB:	Factor nuclear kappa B
NLR:	Ratio Neutrófilo Linfocito
NK:	Natural Killers
PBM:	Patient Blood Management
PLR:	Ratio Plaquetas Linfocito
RIQ:	Rango intercuartílico
RR:	Riesgo Relativo
STAT3:	Transductor de señal y activación de la transducción 3
TCHA:	Transfusión de concentrados de hematíes autólogos
TNF:	Factor de necrosis tumoral
TRIM:	Inmunomodulación asociada a transfusión

Índice y leyendas de tablas y figuras

Tablas:

Tabla 1. Intervenciones que conforman los tres pilares de un programa PBM

Tabla 2. Alteraciones en el sistema inmune de paciente tras una transfusión de sangre heteróloga

Tabla 3. Marcadores inflamatorios más relevantes

Tabla 4. Tabla comparativa de estudios que analizan transfusión y morbilidad con supervivencia a largo plazo en cáncer gástrico.

Figuras:

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la anemia perioperatoria

Figura 2. Potencial interacción de eventos perioperatorios y recidiva tumoral

Figura 3. DAG análisis. *Modelo gráfico causal para considerar los factores interrelacionados en el análisis de regresión*

Índice

Página

Resumen ---------- 8

Summary ---------- 12

1. Introducción ---------- 15

1.1.- Utilidad clínica de los programas de “Patient Blood Management”(PBM) --- 17
1.2.- Transfusión y activación inflamatoria ---------- 22
1.3.- Transfusión y recidiva tumoral ---------- 25
1.4.- Complicaciones postoperatorias y recidiva tumoral ---------- 27
1.5.- Marcadores inflamatorios y recidiva tumoral ---------- 28
1.6.- Impacto económico de los programas PBM ---------- 30
1.7.- Justificación de la tesis ---------- 31

2. Hipótesis ---------- 32

3. Objetivos ---------- 34

4. Compendio de publicaciones ---------- 36

4.1.- Aclaraciones respecto a la metodología ---------- 37
4.2.- Artículo 1 ---------- 39
4.3.- Artículo 2 ---------- 53

5. Resumen global de los resultados ---------- 59

6. Resumen global de la discusión ---------- 63

6.1.- Limitaciones del proyecto ---------- 73

7. Líneas de futuro ---------- 75

8. Conclusiones ---------- 77

9. Bibliografía ---------- 79

10. Anexo ---------- 87

Resumen

Introducción

Los programas de "Patient Blood Management" (PBM) consisten en estrategias multimodales que tienen como objetivo reducir la transfusión de hemoderivados, tratando de preservar la volemia del paciente. La aplicación de dichos programas se ha asociado con una mejora en los resultados tanto clínicos como económicos.

Es ya conocido que las transfusiones sanguíneas tienen un efecto pro-inflamatorio y de inmunosupresión celular, pero estos efectos y su impacto en la supervivencia no han sido suficientemente estudiados en pacientes intervenidos de cáncer gástrico con intención curativa. Además, no existe evidencia sobre el impacto económico global asociado a la implementación de un programa de PBM en cirugía gástrica maligna.

Objetivos

La presente Tesis Doctoral plantea como objetivo analizar la utilidad de los programas de "Patient Blood Management" (PBM) en pacientes intervenidos de adenocarcinoma gástrico con intención curativa y confirmar, en su caso, los siguientes potenciales resultados:

1. La reducción en la tasa transfusional y la morbilidad séptica postoperatoria
2. El efecto negativo de las transfusiones perioperatorias y la morbilidad séptica en el periodo libre de enfermedad (DFS) a largo plazo
3. El beneficio económico de la implementación de un programa PBM

Metodología

Se estableció un protocolo multicéntrico unificado para implementar medidas PBM en febrero de 2016, diseñando primero un estudio multicéntrico antes y después de dicha intervención para valorar la reducción de la tasa transfusional y la mejora de resultados.

Para evaluar el impacto de la transfusión en los pacientes se diseñó un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico de pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa dónde se relacionaron dichas transfusiones y la morbilidad séptica con el estado inflamatorio (en concreto la ratio neutrófilo-linfocito, NLR) y posteriormente la DFS.

Para el cálculo del impacto económico se realizó un estudio de costes pre y post intervención, teniendo en cuenta el consumo de recursos y la pérdida de productividad.

Resultados

La tasa transfusional disminuyó del 39,1% al 27,0%, reduciéndose las complicaciones infecciosas, las reintervenciones, la mediana de hospitalización, el reingreso y la mortalidad.

La transfusión y la morbilidad séptica postoperatoria se correlacionaron con un mayor aumento de la NLR en los pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa. Ambos tuvieron un impacto negativo independiente y sinérgico en la DFS.

Tras la implementación del programa PBM la media [IC 95%] de disminución del coste sanitario fue – 1955 [-3764 – 119] euros (p=0,034). Los principales causantes de esta reducción fueron; la estancia hospitalaria (– 1847 [-3161 – 553] euros, p=0,004), las transfusiones (– 100 [-145 – 56] euros, p<0,001) y la morbilidad postoperatoria (– 162 [-718, 411] euros p=0,588).

Conclusiones

La implementación de programas PBM se asocia a una reducción en la tasa transfusional y una mejora en los resultados postoperatorios de pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa por cáncer gástrico.

La combinación de transfusión y morbilidad séptica tras cirugía de cáncer gástrico presenta un efecto sinérgico, resultando en mayor activación inflamatoria y peor pronóstico a largo plazo.

El análisis económico demostró un beneficio económico tras la implementación de un PBM, debido principalmente a la disminución de la estancia hospitalaria.

Summary

Introduction

Patient Blood Management (PBM) programs aim to reduce transfusion of blood products following multimodal strategies that try to preserve patient's blood volume. Implementation of such programs has been associated with improved clinical and economic outcomes. It is already known that blood transfusions have an inflammatory effect and produce cellular immunosuppression, but these effects and their impact on survival of patients undergoing gastric cancer surgery with curative intent have not been sufficiently studied. In addition, there is no evidence on the overall economic impact associated with the implementation of a PBM programs in surgery of malignant gastric disease.

Objectives

This Doctoral Thesis aims to analyze the usefulness of a PBM program in patients operated of gastric adenocarcinoma with curative intent and confirm the following potential results:

1. Reduction in transfusion rate and an improvement in postoperative outcomes
2. The negative effect of perioperative transfusions and septic morbidity on DFS
3. The economic benefit of implementing a PBM program

Methods

A unified multicenter protocol to implement PBM measures was established in February 2016, previously designing a multicenter before-after study to assess such intervention in the reduction of transfusion rate and in the improvement of postoperative outcomes.

A prospective and multicenter cohort study of patients undergoing gastrectomy with curative intent was designed to evaluate the impact of transfusions and septic morbidity in the inflammatory state (specifically the neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) and DFS.

To calculate the economic impact, a pre- and post-intervention cost study was carried out considering resource consumption and productivity loss.

Results

Transfusion rate decreased from 39.1% to 27.0%. Infectious complications, reoperations, median length of hospital stay, readmission and mortality decreased after PBM protocol implementation.

Transfusion and postoperative septic morbidity were correlated with a greater increase in NLR in patients undergoing gastrectomy with curative intent. Both had an independent and synergistic negative impact on DFS.

After implementation of a PBM program, the mean [95% CI] decrease in healthcare costs was – 1955 [-3764 – 119] euros (p=0.034). The main causes of this reduction were: hospital stay (– 1847 [-3161 – 553] euros, p=0.004), transfusions (– 100 [-145 – 56] euros, p<0.001) and postoperative morbidity (– 162 [- 718, 411] euros, p=0.588).

Conclusions

Implementation of a PBM program was associated with a reduction in transfusion rate and an improvement in postoperative outcomes of patients undergoing gastrectomy with curative intent for gastric cancer. Combination of transfusion and septic morbidity after gastric cancer surgery had a negative synergistic effect, resulting in greater inflammatory activation and worse long-term prognosis. The economic analysis after the implementation of a PBM demonstrated an economic benefit, mainly due to the decrease in hospital stay.

1. Introducción

El cáncer gástrico es uno de los tumores más frecuentes en el mundo y la cuarta causa de mortalidad por cáncer. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 70 años, aunque, aproximadamente un 10% de los pacientes son diagnosticados antes de los 45 años[1]. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la cirugía resectiva con linfadenectomía estandarizada sigue siendo el único tratamiento curativo para los tumores localmente avanzados [2]. Las gastrectomías oncológicas son procedimientos complejos asociados a una alta morbilidad, que oscila entre un 20% a un 45% en países occidentales [3]. Además, estos pacientes presentan un elevado riesgo de requerir transfusiones durante el proceso terapéutico debido a la alta prevalencia de anemia en el diagnóstico (causada por pérdidas hemáticas digestivas, gastritis crónica, infección por Helicobacter pylori y disminución de la ingesta oral) y posteriormente por hemorragia durante la cirugía [4], pudiendo empeorar en los pacientes sometidos a quimioterapia perioperatoria [5].

El riesgo medio de recidiva de los pacientes intervenidos de adenocarcinoma gástrico con intención curativa es de entre el 20% y 50% [6]. En el riesgo de recidiva de los pacientes con cáncer influye, además del estadio del tumor y el grado de resecabilidad, factores del paciente (estado nutricional, estado funcional, anemia) y perioperatorios (transfusión, morbilidad, respuesta al estrés, duración y tipo de anestesia). Es por ello por lo que existe un creciente interés en establecer estrategias y protocolos de manejo perioperatorio, incluyendo protocolos de ahorro transfusional que podrían influir en el control de la enfermedad residual y la aparición de metástasis.

1.1 Utilidad clínica de los programas PBM

El término “Patient blood management” (PBM) fue acuñado en 2005 para lograr unificar las estrategias de práctica transfusional restrictiva[7].

Los programas PBM son estrategias multimodales basadas en la evidencia, que tienen como objetivo reducir la transfusión de hemoderivados basándose en 3 pilares principales: la optimización de la volemia, incluyendo la detección temprana de la anemia y su tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis; la minimización de las pérdidas sanguíneas perioperatorias; y las políticas de transfusión restrictiva [8]. Las intervenciones en cada etapa perioperatoria se resumen en la Tabla 1.

El equipo de la doctoranda de la unidad de esofagogástrica, en el Hospital Mutua de Terrassa, detectó que no se cumplían dichas recomendaciones en su práctica habitual. La tasa transfusional en pacientes intervenidos de cáncer gástrico era alta y no se habían implementado medidas de mejora en los últimos años. A nivel más global, a pesar de haber llevado a cabo una progresiva centralización del tratamiento quirúrgico del cáncer esófago-gástrico en centros de referencia en territorios como Cataluña y Navarra, acompañándose de un descenso en la morbimortalidad postoperatoria [9,10], tal como se observó en otros países [11-13], dicha centralización no se había acompañado de una armonización de los protocolos terapéuticos, de modo que solo algunos hospitales contaban con programas PBM destinados a racionalizar el uso de transfusiones [14-18].

Al formar parte del Grupo Español EURECCA *(EUropean REgister for Cancer CAre)* de Cáncer Esofagogástrico, el cual contaba con un registro de cáncer esofagogástrico común en todos los hospitales, el equipo propuso analizar la tasa transfusional de manera multicéntrica a través de un estudio retrospectivo de todos los pacientes operados por adenocarcinoma gástrico con intención curativa en Cataluña y Navarra (2011-2013) [19].

Tabla 1. Intervenciones que conforman los tres pilares de un programa PBM

	PILAR 1 Optimización volumen sanguíneo	PILAR 2 Minimización pérdidas sanguíneas	PILAR 3 Optimización tolerancia a la anemia
Preoperatorio	Identificar y tratar la anemia	Identificar y tratar factores de riesgo de hemorragia Minimizar pérdidas iatrogénicas Planear procedimiento	Optimizar reserva fisiológica del paciente Utilizar umbrales restrictivos para indicar transfusión
Intraoperatorio	Programar la cirugía cuando la eritropoyesis haya sido optimizada	Hemostasia meticulosa Cirugía mínimamente invasiva Mantener normotermia Valorar transfusión autóloga Uso de agentes antifibrinolíticos y hemostáticos	Optimizar el gasto cardíaco Optimizar la ventilación y la oxigenación Utilizar umbrales restrictivos para indicar transfusión
Postoperatorio	Estimular eritropoyesis si es necesario Conocer y evitar interacciones de fármacos que pueden favorecer la anemia	Monitorizar y tratar la hemorragia postoperatoria Mantener normotermia Recogida y reinfusión de la propia sangre Manejo adecuado de la anticoagulación Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal	Optimizar la reserva fisiológica frente a la anemia Maximizar aporte de oxígeno Minimizar consumo de oxígeno Utilizar umbrales restrictivos para indicar transfusión Transfundir unidades de una en una

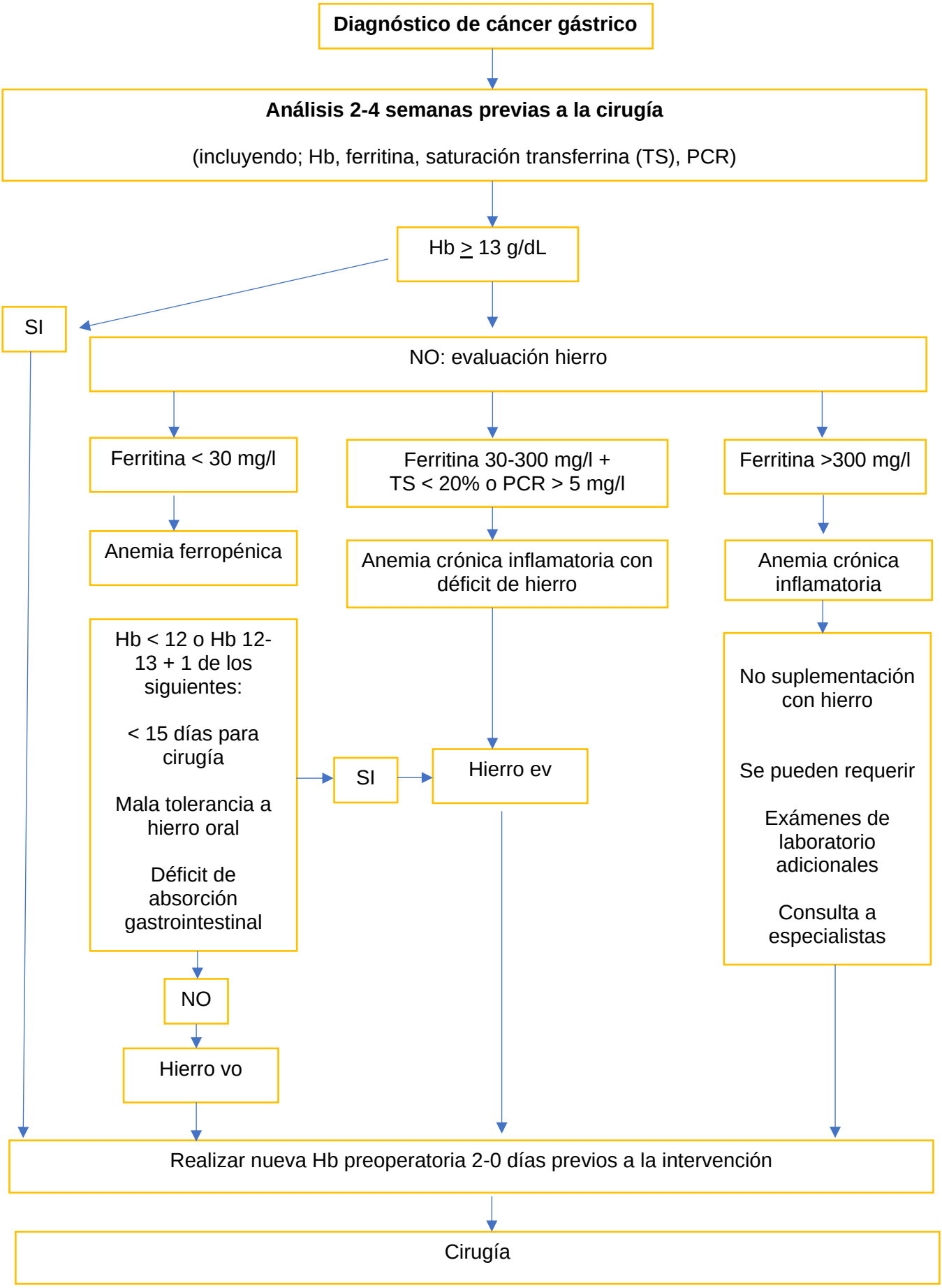
El grupo español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico analizó las diferentes políticas transfusionales de los 19 hospitales que lo componían entre los años 2011 y 2013. Para ello, se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes operados por adenocarcinoma gástrico con intención curativa. Los hospitales con protocolos PBM disponían de un circuito de optimización preoperatoria de la hemoglobina (Hb) y de política transfusional restrictiva. Los factores predictores de transfusión de concentrados de hematíes autólogos (TCHA) se identificaron mediante una regresión logística multinomial. Se incluyeron 652 pacientes, 274 (42%) de los cuales recibieron TCHA. Seis de los 19 hospitales disponían de PBM (22% de los pacientes). Se compararon los datos de los pacientes atendidos en centros con PBM (n = 145) y sin PBM (n = 507). Los hospitales con PBM indicaron más hierro iv en el preoperatorio (26,2 vs. 13,2%), especialmente hierro carboximaltosa y administrado con más frecuencia más de 14 días antes de la intervención (13,8 vs. 8,3%). Estos centros presentaron una menor tasa transfusional global (31,7 vs. 45%). Al analizar las transfusiones por periodos, no se observaron diferencias significativas en el preoperatorio, pero sí una menor tasa transfusional intraoperatoria (8,3 vs. 15,8%) y postoperatoria (14,5 vs. 24,7%) en los hospitales con PBM. En concreto se indicaron menos transfusiones postoperatorias para pacientes con Hb > 7 g/dL (14,5 vs. 24,4%) y Hb > 9 g/dL (10,3 vs. 17,7%). La media transfusional postoperatoria también fue menor en los centros con PBM, así como los índices transfusionales intra- y postoperatorios. La Hb baja al diagnóstico (10 vs 12,4 g/dL), una puntuación ASA III/IV, pT3-4, la cirugía abierta, la resección visceral asociada y haber sido atendido en un hospital sin PBM fueron factores predictores de TCHA. La Hb baja, la resección visceral asociada y la intervención en un centro sin PBM persistieron como predictores de TCHA en el análisis multivariante[19].

A raíz de estos hallazgos, el Grupo Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico consensuó un protocolo unificando las medidas PBM que se implementó en febrero de 2016 [20].

El programa incluyó estrategias dirigidas a dos de los tres pilares PBM: a) detección y tratamiento de la anemia preoperatoria (Figura 1) y, b) práctica de transfusión perioperatoria restrictiva de acuerdo con las guías nacionales de transfusión [21]. En los pacientes con hemoglobina (Hb) < 13 g/dL se recomendaba un análisis de ferritina. En caso de Hb < 12 g/dL y/o ferritina <300 mg/L, la suplementación endovenosa se recomendaba en lugar de la oral, priorizando la administración de hierro carboximaltosa cuando el tiempo para la cirugía era inferior a un mes. Las recomendaciones para la transfusión fueron: Hb < 9 g/dL para pacientes con factores de riesgo y/o síntomas de anemia y Hb < 7 g/dL en ausencia de hemorragia activa [21].

El protocolo se introdujo a través de talleres específicos a miembros del equipo multidisciplinar de los hospitales participantes. Dicho estudio, en el que participó la doctoranda, supone el contexto y el origen de la presente tesis por lo que el artículo resultante ha sido incluido en ella como complementario.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la anemia preoperatoria



1.2 Transfusión y activación inflamatoria

Es sabido que las transfusiones sanguíneas tienen un efecto inflamatorio y de inmunosupresión celular a pesar de la práctica de técnicas cómo la leucorreducción [22]. La administración de productos sanguíneos produce este efecto a través de lo que conocemos cómo la inmunomodulación asociada a transfusión (TRIM), fenómeno complejo que involucra tanto la respuesta inmunitaria del receptor cómo la interacción entre los componentes de la sangre transfundida y el receptor. Los mecanismos implicados en la TRIM están mediados por la presencia de leucocitos en los concentrados de hematíes, las citoquinas inmunosupresoras liberadas por linfocitos Th2 y las citoquinas proinflamatorias liberadas por linfocitos Th1 durante el almacenaje, así como por los mediadores biológicos (lípidos, eicosanoides…) liberados en el sobrenadante de los glóbulos rojos. Las modificaciones que puedan producirse en el sistema inmune del receptor están resumidas en la Tabla 2 [23-26]. Todas ellas podrían potencialmente inhibir la acción antitumoral del sistema inmune, favoreciendo la recidiva tumoral.

Tabla 2. Alteraciones en el sistema inmune del paciente tras una transfusión de sangre heteróloga

- Descenso en número total de linfocitos
- Descenso CD4 y NK
- Descenso ratio células T CD4/CD8
- Disminución de función NK y de respuesta de linfocitos a mitógenos
- Disminución de fagocitosis de macrófagos
- Disminución hipersensibilidad retardada
- Aumento células T supresoras y activación células B
- Respuesta inmune citoquinas Th2
- Liberación de prostaglandinas inmunosupresoras
- Supresión de blastogénesis de linfocitos
- Hipergammaglobulinemia
- Aumento de producción de anticuerpos

Además de los fenómenos inmunológicos, otros mecanismos como las vías de señalización inducidas por hipoxia, secundarios a condiciones preexistentes del paciente o transfusión de sangre fría almacenada, pueden jugar un papel igualmente importante en la creación de un entorno proangiogénico que podría favorecer el crecimiento tumoral [27].

La activación inflamatoria e inmunosupresión inducidas por la administración de hemoderivados puede agravar aún más la propia del proceso quirúrgico [28-30]. La cirugía induce una respuesta inflamatoria a la lesión, una respuesta de estrés fisiológico, así como hiperglicemia e hipotermia. Todo ello puede provocar un desequilibrio significativo entre las respuestas de linfocitos Th1 y Th2 en favor de esta última, lo que constituiría un entorno protumoral. Esta respuesta inflamatoria en el paciente podría jugar un papel en el desarrollo del tumor y la aparición de metástasis, ya que el potencial metastásico del tumor depende de una compleja interrelación de células tumorales, inmunitarias, inflamatorias y estromales del tejido de origen. El proceso de la recidiva metastásica tumoral se puede dividir en cuatro pasos:

El primer paso es la transición epitelio-mesenquimal, fase en la cual la célula tumoral adquiere características fibroblastoides que aumentan su motilidad y le permiten invadir revestimientos epiteliales llegando así a vasos sanguíneos y linfáticos [31]. En el segundo paso, las células tumorales invaden vasos sanguíneos y linfáticos. La inflamación puede favorecer este proceso a través de la producción de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular, ya que la invasión de estas células tumorales requiere de una extensa proteólisis de la matriz extracelular. Las células inflamatorias son fuentes importantes de proteasas que degradan la matriz, por ejemplo, las citoquinas Th2 promueven la expresión de metaloproteinasas de matriz, favoreciendo la invasión tumoral [32]. Esto es seguido por el tercer paso dónde las células tumorales viajan a través del torrente sanguíneo o linfático [33]. La supervivencia de estas células tumorales en la circulación se ve afectada por mediadores inflamatorios liberados por las células del

sistema inmune [34,35]. Una variedad de citoquinas presentes en el microambiente tumoral, incluyendo TNF-a, IL-6 y epiregulin, pueden promover la supervivencia de células metastásicas circulantes [36]. Además, la activación de factores de transcripción cómo NF-kB y STAT3 unen físicamente las células tumorales con los macrófagos, permitiendo que viajen juntos a través de la circulación[37]. En el paso final, las células tumorales interactúan con las células inmunitarias, inflamatorias y estromales e inician la proliferación [38]. Las células Tregs (células T reguladoras), suprimen las respuestas inmunitarias anti-tumorales y, por tanto, son protumorales[39]. Por otro lado, las células dendríticas y los macrófagos presentan antígenos que responden a señales de peligro y estrés; las citoquinas Th1, inmunorreguladoras y citotóxicas y las células NK (natural killers) participan en la eliminación de tumores [40-42].

Todos estos potenciales efectos proinflamatorios asociados a la transfusión de hemoderivados en el período perioperatorio no han sido suficientemente estudiados en pacientes intervenidos de cáncer gástrico con intención curativa.

1.3 Transfusión y recidiva tumoral

Aunque los factores que influyen en la recidiva del cáncer gástrico están principalmente relacionados con las características y la extensión al diagnóstico del tumor, la inmunosupresión y la inflamación sistémica, potencialmente influidos por las transfusiones, pueden jugar un papel relevante [43,44].

En 2021 se publicó un metaanálisis que analizaba estudios observacionales y aleatorizados de pacientes sometidos a cirugía por tumor sólido transfundidos durante el período perioperatorio [45]. Incluía 123 artículos publicados entre 1989 y 2019 con un total de 184.190 pacientes. Las TCHA se asociaban con un mayor riesgo de mortalidad [HR=1,50 (IC 95% 1,42–1,57), p < 0,01] y recidiva [HR=1,36 (IC 95% 1,26–1,46), p< 0,01]. La reducción de la supervivencia asociada a la TCHA fue inferior incluso en pacientes con tumores en estadios precoces [HR=1,45 (1,36–1,55), p<0,01].

Sin embargo, para analizar los estudios que relacionan la administración de hemoderivados con los resultados a largo plazo tras la cirugía, hay que tener en cuenta otras circunstancias que pueden influir en la recurrencia como el estado nutricional, la anemia preoperatoria, el estadio tumoral, el grado de resecabilidad y las complicaciones postoperatorias[46,47]. Si nos centramos en cáncer gástrico, algunos estudios sugieren que las transfusiones son factor independiente de mal pronóstico [48-50], mientras otros plantean que los efectos negativos observados pueden deberse a un sesgo de selección o factores de confusión no controlados, ya que los pacientes que requieren transfusiones suelen ser aquellos que presentan peor estado físico y un estadio de la tumoral más avanzado [51,52]. Elmi et al. [53] analizaron la base de datos del American College of Surgeons, incluyendo 2884 pacientes con cáncer gástrico, concluyendo que aquellos que habían recibido transfusión sanguínea presentaban una mayor mortalidad a 30 días, mayor número de complicaciones postoperatorias y una mayor estancia hospitalaria. Kanda et al. [54] estudiaron una muestra de 250 pacientes con estadios II/III

de cáncer gástrico a los que se les realizó cirugía con intención curativa, reportando que los pacientes transfundidos presentaban peor supervivencia y mayor tasa de recurrencia peritoneal. Agnes et al. [55] realizaron un metaanálisis que incluía un total de 38 artículos revelando asociaciones significativas entre transfusión perioperatoria y supervivencia, tiempo libre de enfermedad (DFS) y complicaciones postoperatorias. Todos estos estudios establecen una asociación estadística entre transfusión y recidiva tumoral sin la determinación de los parámetros inflamatorios potencialmente implicados en el proceso causal de dicha asociación.

1.4 Complicaciones postoperatorias y recidiva tumoral

Las complicaciones infecciosas postoperatorias, como la fuga anastomótica, los abscesos intraabdominales o las neumonías, activan las vías inflamatorias (citoquinas proinflamatorias) lo que a su vez ha sido relacionado con un riesgo aumentado de recidiva tumoral [56,57]. Esta morbilidad podría jugar un papel adicional al efecto de la transfusión en la supervivencia y la recidiva de pacientes con cáncer. Además, las transfusiones perioperatorias inducen una alteración en la respuesta inmune y una activación inflamatoria, lo que puede provocar un mayor riesgo de infecciones bacterianas [58]. La mutua interacción entre TCHA e infección perioperatoria dificultala comprensión de la relación de cada uno de los sucesos por separado con la recidiva tumoral a largo plazo.

Para estudiar el efecto de transfusión e infección postoperatoria en el pronóstico a largo plazo, el grupo de Mynster analizó de forma prospectiva 740 pacientes sometidos a resección curativa de cáncer colorrectal [59]. Dividieron a los pacientes en cuatro grupos: 234 no recibieron transfusión ni presentaron morbilidad; 310 fueron transfundidos sin morbilidad asociada: 54 solo presentaron complicaciones; y 142 fueron transfundidos y, además, presentaron complicaciones en el periodo postoperatorio. En el análisis multivariante, los pacientes con combinación de TCHA y morbilidad fueron identificados con mayor riesgo de recidiva tumoral (HR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82)) [59].

En cáncer gástrico, un estudio retrospectivo unicéntrico de 2021 analizó el efecto pronóstico de transfusión y morbilidad en 2114 pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa, demostrando un efecto adverso aditivo (HR 1,767 (IC 95% 1,206-2,590)) de ambos factores [60].

Actualmente, sigue existiendo poca evidencia sobre el impacto pronóstico independiente de la morbilidad séptica postoperatoria, asociado o no a transfusión de hemoderivados.

1.5 Marcadores inflamatorios y recidiva tumoral

Es sabido que la inflamación sistémica puede aumentar el riesgo de recidiva tumoral desencadenando la mutación genética inicial o el mecanismo epigenético, promoviendo la iniciación del tumor, la progresión de este y la aparición de metástasis [61]. Las citocinas, como la interleuquina 6 (IL-6), producida por linfocitos tumorales y neutrófilos, contribuyen a la angiogénesis, la invasión y la progresión tumoral [62-65].

La inflamación se asocia a trombocitosis, linfocitopenia, neutrofilia y leucocitosis. Las plaquetas favorecen la angiogénesis y liberan factores de crecimiento de efecto protumoral; los linfocitos ayudan al control de la progresión del tumor; y los neutrófilos liberan oxígeno u óxido nítrico y participan en la remodelación de la matriz extracelular [66-68]. Sobre esta base, los investigadores han definido *scores* de activación inflamatoria como platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) y neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). Su impacto pronóstico ha sido estudiado en varios tipos de cáncer cómo el carcinoma hepatocelular [69] o el cáncer colorrectal [70], probando su utilidad como factores pronósticos independientes. Los principales marcadores inflamatorios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Marcadores inflamatorios más relevantes

- Glasgow prognostic score (GPS): PCR (10 mg/L) y Albúmina (35 g/L)
- Neutrophil- ymphocyte ratio (NLR): Recuento neutrófilos/recuento linfocitos
- Platelet-lymphocyte ratio (PLR): Recuento plaquetas/recuento linfocitos
- Lymphocyte-monocyte ratio (LMR): Recuento linfocitos/recuento monocitos
- Prognostic nutritional index (PNI): Albúmina (g/L) +5× total linfocitos ×109/L
- Systemic immune-inflammation index (SII): (Plaquetas y Neutrófilos)/linfos

En cáncer gástrico, Jung et al. [71] describieron que valores postoperatorios elevados de NLR predecían un menor tiempo libre de enfermedad y una peor supervivencia tras gastrectomía en estadios III o IV de cáncer gástrico. Un estudio publicado en 2015 por un grupo coreano propuso puntos de corte de NLR y PLR preoperatorios como predictores de supervivencia [72]. Otros estudios evaluaron los cambios dinámicos de estos marcadores inflamatorios y los relacionaron con el efecto en el pronóstico de los pacientes operados de cáncer gástrico. Jian-Xian Lin et al. [73] evaluaron los *scores* inflamatorios de 2257 pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa tanto antes como después de la cirugía; estableciendo que el valor que mejor predecía el pronóstico a largo plazo era la ratio linfocito-monocito (LMR) a los 12 meses de la cirugía.

Sin embargo, la elevación postoperatoria de los *scores* inflamatorios no se ha relacionado con dos de sus causas potenciales más importantes: la transfusión y la morbilidad séptica (Figura 2).

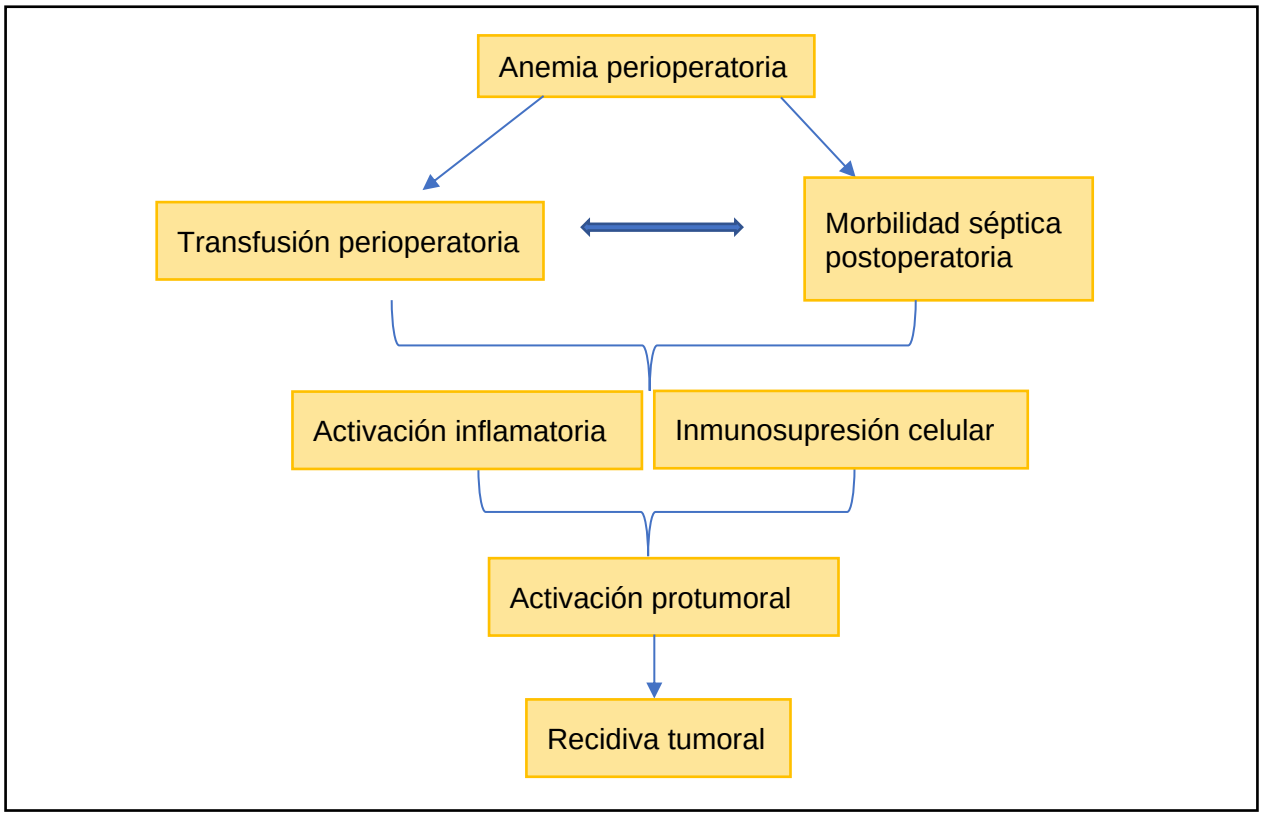


Figura 2. Potencial interacción de eventos perioperatorios y recidiva tumoral

1.6 Impacto económico de los programas PBM

Existen artículos que analizan el coste de las transfusiones perioperatorias en cirugía mayor abdominal, la mayoría basados únicamente en los costes relacionados con la utilización de productos sanguíneos [74,75]. Así, Politsmaker et al. [76] establecieron un programa de transfusión restrictiva hospitalaria, observando una reducción de los costes de hemoderivados en más de 2,2 millones de dólares en un periodo de 2 años.

Otros estudios incluyen el coste del aumento de complicaciones postoperatorias asociadas con las TCHA [77]. Fischer et al.[78] estimaron que cada unidad de sangre administrada en pacientes tras cirugía de mama estaba asociada a un incremento de costes de 1500 dólares, mayoritariamente debido al aumento de complicaciones médicas. Si bien es cierto que los programas de PBM se asocian con un aumento de gasto en tratamientos con hierro oral o endovenoso, la potencial disminución de transfusiones, complicaciones y de tiempo de hospitalización, podrían compensar estos costes resultando en una reducción global [79].

Sin embargo, hasta la fecha, no existe evidencia sobre el impacto económico global asociado a los programas PBM en cirugía gástrica maligna teniendo en cuenta gastos sanitarios y de productividad de los pacientes.

1.7 Justificación de la tesis doctoral

El inicio de esta tesis doctoral resulta de las primeras investigaciones del Grupo Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico en referencia a las políticas transfusionales dentro de los diferentes hospitales. La percepción de una falta de consenso en las mismas se objetivó con un primer estudio descriptivo realizado, que mostró diferencias significativas en cuanto a la tasa de TCHA entre los hospitales con o sin protocolos de PBM [19].

La doctoranda se implicó en la recogida de datos y posteriormente en la difusión del protocolo PBM a través de talleres específicos a miembros del equipo multidisciplinar de los hospitales participantes. Tras la implementación de este protocolo que permitía unificar criterios de transfusión en pacientes intervenidos de cáncer gástrico se diseñaron los tres estudios que conforman esta tesis y cuyo objetivo principal es demostrar sus beneficios. Un estudio inicial basa su objetivo en demostrar la disminución de TCHA y, consecuentemente, de la tasa de complicaciones, estancia hospitalaria y reingreso tras la implementación del protocolo [20]; seguido de un segundo estudio que analiza la relación de las TCHA con la morbilidad séptica, la activación inflamatoria y el pronóstico a largo plazo; y por último un análisis del impacto económico global que supone la implementación de estos protocolos.

2. Hipótesis

La implementación de un programa PBM en pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía con intención curativa resultará en una mejora de resultados clínicos y económicos:

- Se observará una reducción en la tasa de TCHA y una disminución en las complicaciones postoperatorias

- Contribuirá a mejorar la supervivencia a largo plazo, desde la asociación de TCHA con recidiva tumoral

    - La transfusión perioperatoria, junto con la morbilidad séptica, activarán el estado inflamatorio del paciente, produciendo una elevación en los *scores* pronósticos basados en la activación inflamatoria

    - La transfusión perioperatoria, junto con la morbilidad séptica influirán negativamente en la recurrencia del cáncer gástrico

- Se traducirá en una reducción de costes económicos, debido en gran parte a la reducción en las complicaciones postoperatorias

3. Objetivos

Objetivo principal

La presente Tesis Doctoral plantea cómo objetivo principal:

Demostrar los beneficios de la implementación de programas PBM en pacientes intervenidos de cáncer gástrico.

Objetivos secundarios

- Evaluar la reducción en la tasa transfusional tras la implementación del protocolo y comprobar si esta reducción se asocia a una mejoría en los resultados postoperatorios

- Evaluar el efecto negativo de las transfusiones perioperatorias y la morbilidad séptica en la supervivencia libre de enfermedad de pacientes sometidos a cirugía de cáncer gástrico con intención curativa

- Evaluar la asociación de transfusión y complicaciones con los cambios perioperatorios del *score* inflamatorio NLR, estableciendo un valor de corte que ayude a predecir la recidiva tumoral.

- Demostrar el beneficio económico que supone la implementación de un programa PBM en circuitos de cirugía de cáncer gástrico analizando tanto el gasto hospitalario como social.

4. Compendio de Publicaciones

4.1 Aclaraciones respecto a la metodología

Tras objetivar la heterogeneidad de las políticas transfusionales en los diferentes hospitales del grupo EURECCA en el año 2014, se decidió establecer un protocolo PBM unificado, que se implementó completamente en 2017 diseñando varios estudios que demostrasen sus posibles beneficios.

A fin de responder a las hipótesis planteadas acerca de los beneficios que supone la implementación de un programa PBM en pacientes sometidos a cirugía de cáncer gástrico, se diseñó un primer estudio, incluido como anexo 1, cuyo objetivo fue comparar practicas transfusionales y resultados postoperatorios antes y después del PBM.

Se realizó la recogida de datos de la cohorte prospectiva de pacientes que se utilizaría, iniciando la recogida en enero de 2014 y concluyendo la misma en diciembre de 2018. Los pacientes reclutados se dividieron en dos grupos; aquellos cuyo diagnostico se había llevado a cabo antes de la introducción del PBM y aquellos cuyo diagnóstico había sido posterior. En ninguno de los centros se introdujo, durante ese período, ningún otro cambio significativo en los protocolos de tratamiento del cáncer gástrico. Del total de 19 hospitales que formaban parte del grupo EURECCA, solo 9 participaron inicialmente debido a tres razones diferentes; falta de implementación del protocolo PBM a 31 de diciembre de 2017, existencia de un protocolo previo o imposibilidad para realizar cirugía maligna debido a la centralización. Se incluyeron un total de 789 pacientes (496 pre- y 293 post-PBM) y se realizó un primer análisis descriptivo que estableció la relación entre los programas PBM y la disminución en la tasa transfusional y las mejoras en los resultados postoperatorios.

Una vez establecido el protocolo PBM, en enero de 2017, y con unos participantes ya integrados en la recogida de datos para el proyecto, se solicitó a todos los centros la realización de analíticas pre y post quirúrgicas necesarias para demostrar la relación de las transfusiones y la morbilidad séptica con un estado proinflamatorio y la consecuente disminución del tiempo libre de enfermedad. Para responder a la segunda hipótesis del proyecto, 12 hospitales incluyeron estos nuevos datos, consiguiendo 282 pacientes para este análisis, tras exclusión de pacientes metastásicos, con anatomía patológica diferente a adenocarcinoma o falta de analíticas.

La cohorte general de 789 pacientes se utilizó posteriormente para realizar el análisis económico que pretendía demostrar una reducción de costes tanto a nivel sanitario como poblacional.

4.2 Artículo 1

Effect of Perioperative Blood Transfusions and Infectious Complications on Inflammatory Activation and Long-Term Survival Following Gastric Cancer Resection. Cancers (Basel). 2022 26;15(1):144. Doi: 10.3390/cancers15010144. PMID: 36612141; PMCID: PMC9818188.

Puértolas N, Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, Aldeano A, Olona C, Molinas J, Pulido L, Gimeno M, Pera M.

cancers

MDPI

Article

Effect of Perioperative Blood Transfusions and Infectious Complications on Inflammatory Activation and Long-Term Survival Following Gastric Cancer Resection

Noelia Puértolas [1,2,†], Javier Osorio [2,*,†], Carlos Jericó [3], Coro Miranda [4], Maite Santamaría [5], Eva Artigau [6], Gonzalo Galofré [7], Elisenda Garsot [8], Alexis Luna [9], Aurora Aldeano [10], Carles Olona [11], Joan Molinas [12], Laura Pulido [13], Marta Gimeno [14] and Manuel Pera [14]

1 Service of Surgery, Hospital Universitari Mútua Terrassa, 08221 Terrassa, Spain
2 Department of Surgery, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat, 08037 Barcelona, Spain
3 Service of Internal Medicine, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, 08970 Sant Joan Despí, Spain
4 Service of Surgery, Hospital Universitario de Navarra, 31008 Pamplona, Spain
5 Service of Surgery, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, 25198 Lleida, Spain
6 Service of Surgery, Hospital Universitari Josep Trueta, 17007 Girona, Spain
7 Service of Surgery, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, 08970 Sant Joan Despí, Spain
8 Service of Surgery, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, 08916 Badalona, Spain
9 Service of Surgery, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, 08208 Sabadell, Spain
10 Service of Surgery, Hospital General de Granollers, 08402 Granollers, Spain
11 Service of Surgery, Hospital Universitari de Tarragona, Joan XXIII, 43005 Tarragona, Spain
12 Service of Surgery, Hospital Universitari de Vic, 08500 Vic, Spain
13 Service of Surgery, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, 08304 Mataró, Spain
14 Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain
* Correspondence: javier_osorio2003@yahoo.es; Tel.: +34-637286009
† Noelia Puértolas and Javier Osorio contributed equally to the study and share first authorship.

Simple Summary: Both postoperative complications and perioperative blood transfusions have been separately related to worse prognosis after gastrectomy for patients with gastric cancer. This multicenter cohort study aims to evaluate their synergic effect on inflammatory activation and prognosis. Patients were classified into four groups based on their perioperative course: one, no blood transfusion and no infectious complication; two, blood transfusion; three, infectious complication; four, both transfusion and infectious complication. The analysis shows that perioperative blood transfusion and infectious complications have a synergic effect creating a pro-inflammatory activation that favors tumor recurrence. These findings reinforce the need of promoting restrictive policies of transfusion for patients undergoing gastrectomies implementing patients blood management programs.

Abstract: Background: The aim of this study was to evaluate the impact of perioperative blood transfusion and infectious complications on postoperative changes of inflammatory markers, as well as on disease-free survival (DFS) in patients undergoing curative gastric cancer resection. Methods: Multicenter cohort study in all patients undergoing gastric cancer resection with curative intent. Patients were classified into four groups based on their perioperative course: one, no blood transfusion and no infectious complication; two, blood transfusion; three, infectious complication; four, both transfusion and infectious complication. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was determined at diagnosis, immediately before surgery, and 10 days after surgery. A multivariate Cox regression model was used to analyze the relationship of perioperative group and dynamic changes of NLR with disease-free survival. Results: 282 patients were included, 181 in group one, 23 in group two, 55 in group three, and 23 in group four. Postoperative NLR changes showed progressive increase in the four groups. Univariate analysis showed that NLR change $\geq$ 2.6 had a significant association with DFS (HR 1.55; 95% CI 1.06–2.26; p = 0.025), which was maintained in multivariate analysis (HR 1.67; 95% CI 1.14–2.46; p = 0.009). Perioperative classification was an independent predictor of DFS, with a progressive difference from group one: group two, HR 0.80 (95% CI: 0.40–1.61; p = 0.540);

check for updates

Citation: Puértolas, N.; Osorio, J.; Jericó, C.; Miranda, C.; Santamaría, M.; Artigau, E.; Galofré, G.; Garsot, E.; Luna, A.; Aldeano, A.; et al. Effect of Perioperative Blood Transfusions and Infectious Complications on Inflammatory Activation and Long-Term Survival Following Gastric Cancer Resection. *Cancers* **2023**, *15*, 144. https://doi.org/10.3390/cancers15010144

Academic Editors: Christian Sebesta and Harald Rainer Rosen

Received: 6 December 2022
Accepted: 23 December 2022
Published: 26 December 2022

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

group three, HR 1.42 (95% CI: 0.88–2.30; $p = 0.148$), group four, HR 2.85 (95% CI: 1.64–4.95; $p = 0.046$). Conclusions: Combination of perioperative blood transfusion and infectious complications following gastric cancer surgery was related to greater NLR increase and poorer DFS. These findings suggest that perioperative blood transfusion and infectious complications may have a synergic effect creating a pro-inflammatory activation that favors tumor recurrence.

Keywords: perioperative transfusion; infectious complications; inflammatory markers; gastric cancer; gastrectomy; patient blood management

1. Introduction

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignancies worldwide and the fourth leading cause of cancer-related death [1]. Surgery remains the main treatment for GC. Oncologic gastrectomies are complex procedures associated with high morbidity rates, ranging from 20 to 45% in Western countries [2]. Moreover, patients undergoing GC resection are at high risk of receiving blood transfusion in the perioperative period due to a high prevalence of anemia [3]. Perioperative blood transfusion leads to a higher incidence of postoperative complications, especially infectious [4]. Both postoperative complications and perioperative blood transfusions have been separately related to worse prognosis in patients with GC, probably due to postoperative cellular immune suppression and inflammatory activation [5–8]. However, there is a lack of information available to understand if the effect of transfusions and infections on inflammatory activation and tumor recurrence is independent and additive, or mutually related and synergic.

In recent years, there has been increasing concern regarding the association between the systemic inflammatory response markers and survival in patients with various types of cancer [9–13]. Alterations in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio have been related to higher tumor recurrence and worse long-term survival [14–17]. These inflammatory markers have mostly been determined before surgery, but some recent studies have shown that postoperative values permit a better prognostic prediction [18–20]. However, this pro-inflammatory activation following GC surgery has not been evaluated in relation to two potential causes: postoperative infectious complications and perioperative blood transfusions.

Patient blood management (PBM) programs include different evidence-based interventions addressed to maintain patients' own blood mass and avoid unnecessary transfusions [21,22]. The Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group recently evaluated the clinical impact of the implementation of a PBM program in gastric cancer surgery, proving a reduction in transfusion rate, infectious complications, and postoperative 90-day mortality [23]. The current prospective study aimed to investigate the dynamic changes of inflammatory markers (NLR) following curative GC surgery, their association with perioperative blood transfusion and postoperative infectious complications, and their impact on disease-free survival.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

A prospective multicenter study was conducted in consecutive patients undergoing elective GC resection with curative intent in 12 hospitals of the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group between January 2017 and December 2018 (ClinicalTrials.gov NCT04286984). The study was approved by the ethics committee of the Institutional Review Board of University Hospital Mutua Terrassa, and written informed consent was obtained from all patients. The study was carried out according to the guidelines of the Declaration of Helsinki. The paper has been reported in line with the STROCSS criteria [24].

Patients with non-epithelial tumors, distant metastases, evidence at diagnosis of pre-existing infections or inflammatory conditions (such as vasculitis or rheumatoid arthritis), or who were not willing to sign the informed consent, were excluded.

2.2. Data Collection

Clinicopathological data and follow-up status for all patients were collected from a maintained database, which was common to all institutions. Ninety variables with detailed definitions were continuously collected from each patient by the reference surgeon at each institution. Validation of data registration (period 2014–2018) in the EURECCA dataset was recently performed, revealing 97% completeness and 95% accuracy rates [25].

For each patient, recorded data included: demographics (age, sex); category of the American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system; body mass index (BMI); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status [26]; percentage of unintended weight loss 6 months before surgery; Charlson comorbidity index score [27], (categorized as 0–2, and $\geq$3); tumor location; pTNM stage (8th edition, UICC) [28]; neoadjuvant treatment; type of gastrectomy (distal subtotal or total); extension of lymphadenectomy according to the Japanese Gastric Cancer Association Classification [29]; surgical approach (open or minimally invasive); radicality, and associated multivisceral resection.

Blood samples were collected at diagnosis, immediately before and 10 days after surgery, or at the time of hospital discharge if it occurred earlier. Perioperative blood transfusion, postoperative complications, neutrophil and lymphocyte count, 30-day hospital readmission, tumor recurrence, and 90-day mortality were recorded.

2.3. Outcomes and Definitions

The primary endpoint of the study was to evaluate the effect of infectious complications and perioperative transfusion on disease-free survival (DFS). The secondary outcome was to evaluate their association with perioperative changes in NLR, establishing a cut-off for the change that could show an impact on DFS.

Postoperative infectious complications occurring within the first 30 days after surgery were defined according to the Gastrectomy Complications Consensus Group (GCCG) [30] and graded with the Clavien-Dindo classification [31]. Intra-abdominal infections included anastomotic leakage (defined as full thickness gastrointestinal defect involving the anastomosis), duodenal stump fistula (full thickness duodenal defect or abscess close duodenal stump), pancreatic fistula (drain output of any measurable volume of fluid with an amylase level > 3 times the upper limit of institutional normal serum amylase activity, associated with relevant symptomatology), and intra-abdominal abscess (other postoperative abnormal fluid from drainage and/or abdominal collections without gastrointestinal leaks preventing drainage removal and/or requiring treatment). Other infections were either gastrointestinal, respiratory, urinary, or other, with both symptoms and germ isolation.

Perioperative blood transfusion was defined as transfusion of allogenic red blood cells from 30 days before surgery until hospital discharge after surgery.

In order to study both the separated and associated effects of transfusions and infectious complications on inflammatory activation and long-term outcomes, four groups of patients were defined according to their perioperative course: group one: no perioperative blood transfusion and no infectious complication; group two: perioperative blood transfusion; group three: postoperative infectious complication; group four: both blood transfusion and infectious complication.

Disease-free survival was defined as the time from the date of surgery to recurrence of tumor or death. The latest follow-up date was March 2021.

2.4. Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to summarize population characteristics. To compare the demographic and clinical profile between the 4 groups, a Chi-square test was used

for categorical variables, and an ANOVA or a Kruskall–Wallis test (according to variable distribution) to compare continuous variables. NLR changes were evaluated with the ANOVA test. The paired-sample *t* test was used to determine statistically significant changes in pre- and postoperative levels of inflammatory markers. NLR change was calculated by subtracting the preoperative NLR value from the postoperative one. To dichotomize the NLR change, the R package survMisc was used to calculate the optimal cut-off point for a continuous variable when a Cox regression model is used. The Contal–O'Quigley method was used to choose the best cut-off point. The Kaplan–Meier method was used to estimate survival probabilities of the 4 perioperative groups and the 2 groups defined by the NLR change. A multivariate analysis was used to assess the effect of variates on DFS. A Cox regression model was used to identify the potentially causal effect of group on NLR and DFS. Adjustment variables were entered into a multivariate Cox regression model according to their clinical relevance. Results were expressed as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs). The SPSS software package (SPSS, Chicago, IL, USA) was used to manage data and perform statistical analysis.

3. Results

3.1. Baseline Variables

A total of 384 patients underwent GC resection with curative intent in the 12 participating hospitals between January 2017 and December 2018. After exclusion of 26 patients with metastatic disease detected at surgery, 45 patients with definitive histology of non-epithelial tumor, and 31 not having the three blood samples, 282 patients were included for final analysis. Fifty patients (17.7%) received perioperative blood transfusion. A total of 88 postoperative infectious complications were developed in 81 (28.7%) patients. Depending on their perioperative evolution, patients were grouped as follows: group one (no transfusion nor infectious complication): $n = 181$; group two (blood transfusion): $n = 23$; group three (infectious complication), $n = 55$; group four (both transfusion and infectious complication), $n = 23$. Characteristics of these four groups are summarized in Table 1. Types of postoperative complications are detailed in Table 2. Blood transfusions were associated with anemia, and cardiac and renal pathologies; infectious complications were significantly more frequent in patients who underwent total gastrectomies. Both transfusion and infectious complications were related with nodal involvement. The rest of the basal variables did not show significant differences between the four groups of patients.

Table 1. Demographics, comorbidities; analytical, surgical, and pathology characteristics in the study population, classified in four groups depending on their perioperative course.

Variables	Transfusion (−) Infection (−)	Transfusion (+) Infection (−)	Transfusion (−) Infection (+)	Transfusion (+) Infection (+)	*p* Values
	N = 181	N = 23	N = 55	N = 23	
Age, Mean (SD)	68.4 (11.5)	76.0(9.32)	70.8 (12.3)	74.4(8.27)	0.004
Sex, N (%):					0.059
Male	118 (65.2%)	9 (39.1%)	39 (70.9%)	15 (65.2%)	
Female	63 (34.8%)	14(60.9%)	16 (29.1%)	8 (34.8%)	
ASA score, N (%):					0.237
ASA I	7 (3.87%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
ASA II	85 (47.0%)	7 (30.4%)	28 (50.9%)	9 (39.1%)	
ASA III	85 (47.0%)	15(65.2%)	27 (49.1%)	12 (52.2%)	
ASA IV	4 (2.21%)	1 (4.35%)	0 (0.00%)	2 (8.70%)	
ECOG [c], N (%):					0.027
ECOG 0	70 (38.7%)	4 (17.4%)	20 (36.4%)	3 (13.0%)	
ECOG ≥ 1	111 (61.3%)	19(82.6%)	35 (63.6%)	20 (87.0%)	

Table 1. *Cont.*

Variables	Transfusion (−) Infection (−)	Transfusion (+) Infection (−)	Transfusion (−) Infection (+)	Transfusion (+) Infection (+)	*p* Values
	N = 181	**N = 23**	**N = 55**	**N = 23**	
Charlson score [a], N (%):					0.376
0–2	98 (54.1%)	10(43.5%)	25 (45.5%)	9 (39.1%)	
≥3	83 (45.9%)	13(56.5%)	30 (54.5%)	14 (60.9%)	
Ischemic heart, N (%): disease, N (%)	6 (3.31%)	3 (13.0%)	1 (1.82%)	2 (8.70%)	0.076
CHF, N (%)	5 (2.76%)	3 (13.0%)	1 (1.82%)	3 (13.0%)	0.017
DM complic., N (%)	26 (14.4%)	4 (17.4%)	13 (23.6%)	7 (30.4%)	0.138
DM no complic., N (%)	12 (6.63%)	2 (8.70%)	3 (5.45%)	2 (8.70%)	0.840
COPD, N (%)	22 (12.2%)	3 (13.0%)	12 (21.8%)	4 (17.4%)	0.298
Renal failure, N (%)	5 (2.76%)	1 (4.35%)	1 (1.82%)	4 (17.4%)	0.019
Vasc. Dis., N (%)	20 (11.0%)	5 (21.7%)	9 (16.4%)	2 (8.70%)	0.350
Weight loss, N (%):					0.174
0–5%	120 (66.3%)	17(73.9%)	36 (65.5%)	12 (52.2%)	
6–10%	41 (22.7%)	1 (4.35%)	11 (20.0%)	8 (34.8%)	
>10%	20 (11.0%)	5 (21.7%)	8 (14.5%)	3 (13.0%)	
Hb (g/dL), Mean (SD)	12.0 (2.63)	10.4(2.26)	11.8 (2.57)	10.8 (2.99)	0.012
Tumor location, N (%):					0.060
Upper third	15 (8.29%)	1 (4.35%)	10 (18.2%)	4 (17.4%)	
Middle third	67 (37.0%)	6 (26.1%)	21 (38.2%)	7 (30.4%)	
Lower third	97 (53.6%)	16 (69.6%)	23 (41.8%)	12 (52.2%)	
Entire	2 (1.10%)	0 (0.00%)	1 (1.82%)	0 (0.00%)	
Neoadjuvancy, N (%)	70 (38.7%)	4 (17.4%)	25 (45.5%)	10 (43.5%)	0.128
Gastrectomy, N (%):					0.006
Distal subtotal	117 (64.6%)	18(78.3%)	23 (41.8%)	13 (56.5%)	
Total	64 (35.4%)	5 (21.7%)	32 (58.2%)	10 (43.5%)	
Access, N (%):					0.269
Open	88 (48.6%)	14(60.9%)	23 (41.8%)	8 (34.8%)	
Laparoscopic	93 (51.4%)	9 (39.1%)	32 (58.2%)	15 (65.2%)	
pT [b], N (%):					0.179
≤T2	98 (54.1%)	17(73.9%)	30 (54.5%)	16 (69.6%)	
>T3	83 (45.9%)	6 (26.1%)	25 (45.5%)	7 (30.4%)	
pN [b], N (%):					0.008
N0	91 (50.3%)	6 (26.1%)	20 (36.4%)	5 (21.7%)	
≥N1	90 (49.7%)	17(73.9%)	35 (63.6%)	18 (78.3%)	
Node count, Mean (SD)	27.6 (15.8)	27.7(16.3)	26.5 (13.5)	27.7 (9.69)	0.972
Radicality, N (%):					0.881
R0	164 (90.6%)	21(91.3%)	52 (94.5%)	21 (91.3%)	
R1–R2	17 (9.39%)	2 (8.70%)	3 (5.45%)	2 (8.70%)	

ASA, American Society of Anesthesiologists; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; Vasc. Dis., vascular disease; SD, standard deviation. [a] According to Charlson Comorbidity Index [26]; [b] According to 8th edition of the International Union Against Cancer tumor node metastasis staging system [27]; [c] Performance status according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [25].

Table 2. Type of postoperative infectious complication, as defined according to the Gastrectomy Complications Consensus Group (GCCG) [29]. A total of 88 postoperative infectious complications in 81 patients.

Infectious Complications [a]	*n* (%) [b]
Gastrointestinal complications	
Anastomotic leak	24 (8.3%)
Duodenal stump leak	7 (2.4%)
Pancreatic fistula	2 (0.7%)
Abdominal collection	17 (5.5%)
Clostridium infection	1 (0.3%)
Wound infection	7 (2.4%)
Pneumonia	13 (4.5%)
Catheter infection	10 (3.4%)
Urinary infection	7 (2.4%)

[a] There were seven patients with two postoperative infectious complications; [b] % is given above total of patients included in the study.

3.2. Dynamic Changes of Inflammatory Markers

Postoperative NLR change showed a progressive increase in the four groups, ranging from +1.5 in group one to +7.7 in group four; global difference among groups was significant ($p < 0.001$), as well as between groups one and three ($p < 0.001$) and groups one and four ($p < 0.001$) (Figure 1).

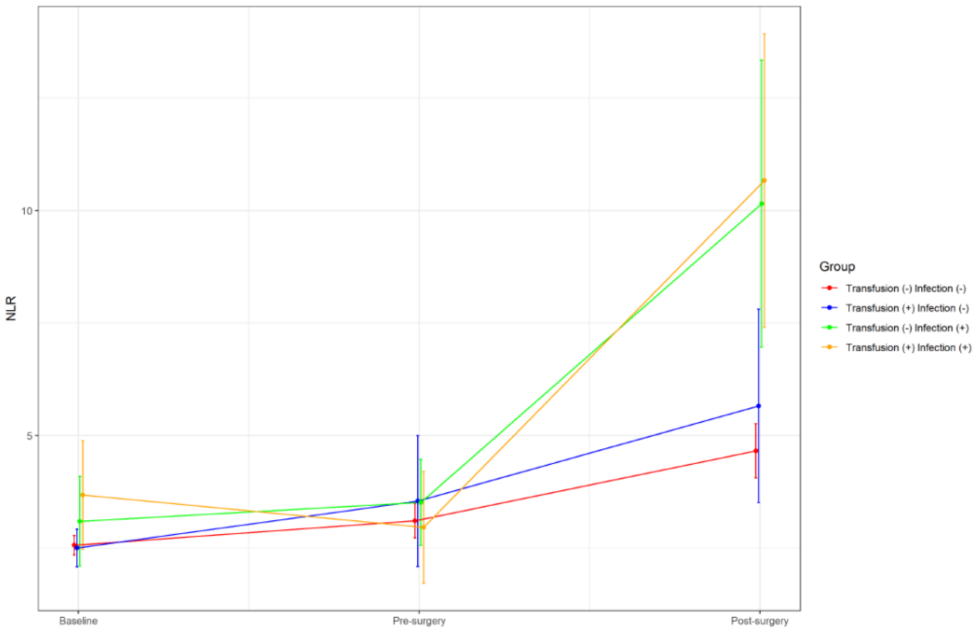


Figure 1. *Cont.*

Groups	NLR Baseline (mean ± SD)	NLR pre-surgery (mean ± SD)	NLR post-surgery (mean ± SD)	NLR Change (mean ± SD)
1: Transfusion (-) Infection (-)	2.56 ± 1.49	3.11 ± 2.61	4.66 ± 4.11	+ 1.5 ± 4.3
2: Transfusion (+) Infection (-)	2.50 ± 0.96	3.55 ± 3.36	5.66 ± 4.97	+ 2.1 ± 6.1
3: Transfusion (-) Infection (+)	3.10 ± 3.68	3.52 ± 3.53	10.1 ± 11.8	+ 6.6 ± 11.9
4: Transfusion (+) Infection (+)	3.68 ± 2.79	2.96 ± 2.88	10.7 ± 7.54	+ 7.7 ± 8.6

NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; SD, standard deviation

Figure 1. Perioperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) changes classified in four groups depending on their perioperative course. Values are expressed as mean and standard deviation.

3.3. *Effect of Postoperative Infectious Complications and Blood Transfusion on DFS*

The median follow-up was 27.2 months (range 14.6–39.6). At the end of the study, 100 (35.5%) patients had died. Among the 182 patients who survived, 19 had a GC recurrence. DFS showed a progressive difference from group one to group four, as shown in Figure 2. Kaplan–Meier analysis' log-rank test was significant ($p = 0.0013$); pairwise comparisons showed a significant difference between group one and four ($p = 0.0004$), with the rest of the differences being non-significant. In univariate analysis, the perioperative groups, the ECOG score, percentage of weight loss, surgical radicality, and pT and pN categories were found to be associated with poor DFS (Table 3). In multivariate analysis, independent prognostic factors were the perioperative group, the ECOG score, surgical radicality, and pN.

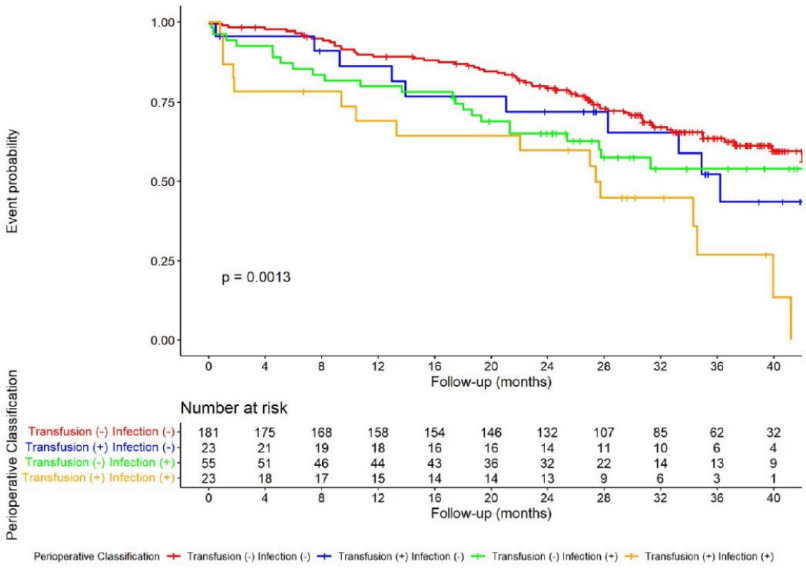


Figure 2. Kaplan–Meier analysis of probability of disease-free survival according to the perioperative classification.

3.4. Effect of Inflammatory Changes on DFS

The best cut-off value for the NLR change after surgery was 2.6. As shown in Figure 3, patients with NLR change ≥ 2.6 had worse long-term prognosis. In univariate analysis, NLR change ≥ 2.6 had a statistically significant association with poorer DFS (HR 1.55; 95% CI 1.06–2.26; $p = 0.025$), which was maintained in multivariate analysis (HR 1.67; 95% CI 1.14–2.46; $p = 0.009$) (Table 3).

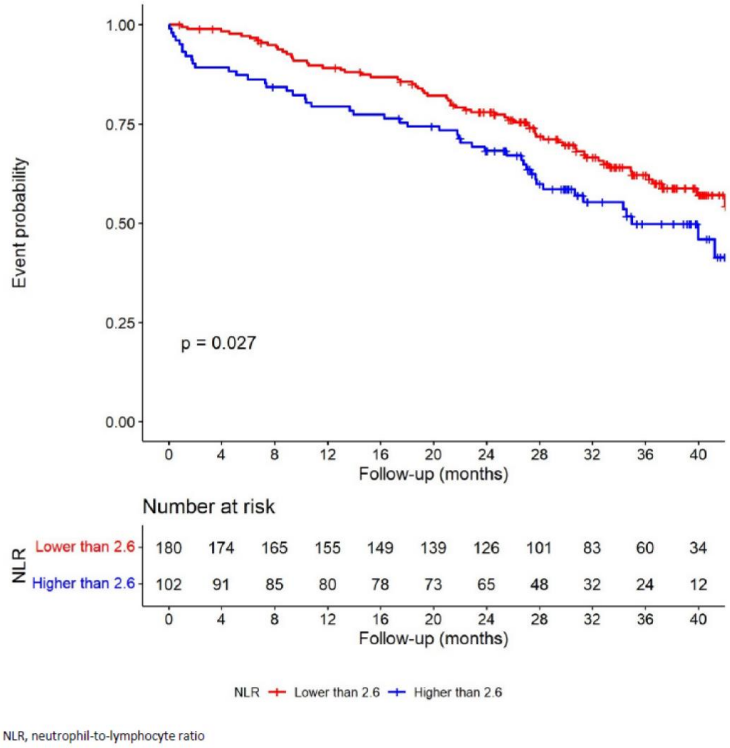


Figure 3. Kaplan–Meier analysis of probability of disease-free survival according to the NLR change cut-off.

Table 3. Univariate and multivariate analyses of clinicopathological variables in relation to disease-free survival.

Clinicopathological Features	Univariate Analysis HR (95% CI)	*p* Ratio	Multivariate Analysis HR (95% CI)	*p* Ratio
Perioperative classification, (%):				
1: Trans(−)/Inf(−)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
2: Trans(+)/Inf(−)	1.36 [0.70; 2.67]	0.364	0.80 [0.40; 1.61]	0.540
3: Trans(−)/Inf(+)	1.51 [0.94; 2.42]	0.086	1.42 [0.88; 2.30]	0.148
4: Trans(+)/Inf(+)	2.85 [1.64; 4.95]	<0.001	1.77 [1.01–3.11]	0.046
NLR difference				
<2.6	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥2.6	1.55 [1.06; 2.26]	0.025	1.67 [1.14; 2.46]	0.009

Table 3. *Cont.*

Clinicopathological Features	Univariate Analysis HR (95% CI)	*p* Ratio	Multivariate Analysis HR (95% CI)	*p* Ratio
Weight loss				
0–5%	Ref.	Ref. (34.1%)		
6–10%	1.66 [1.08; 2.55]	0.022		
>10%	1.99 [1.20; 3.30]	0.008 (55.6%)		
Radicality				
R0	Ref.	Ref. (37.6%)	Ref.	Ref.
R1–R2	2.32 [1.38; 3.89]	0.001(70.8%)	2.15 [1.26; 3.69]	0.005
pN [a]				
N0	Ref.	Ref. (19.7%)	Ref.	Ref.
≥N1	3.41 [2.17; 5.36]	<0.001 (56.2%)	2.89 [1.75; 4.76]	<0.001
pT [a]				
≤T2	Ref.	Ref. (51.6%)	Ref.	Ref.
>T3	0.47 [0.31; 0.70]	<0.001 (25.6%)	0.87 [0.54; 1.40]	0.561
ECOG [b]				
ECOG 0	Ref.	Ref. (25.8%)	Ref.	Ref.
ECOG ≥ 1	2.49 [1.59; 3.92]	<0.001 (48.1%)	2.04 [1.29; 3.24]	0.002
ASA				
ASA I/II	Ref.	Ref. (39.0%)		
ASA III/IV	1.25 [0.86; 1.81]	0.242 (41.8%)		

ASA, American Society of Anesthesiologists; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio); [a] According to 8th edition of the International Union Against Cancer tumor node metastasis staging system [27]; [b] Performance status according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [25].

4. Discussion

This prospective cohort study of patients undergoing GC resection with curative intent demonstrated a synergic effect of both perioperative blood transfusion and infectious complications on long-term prognosis. Previous studies have separately studied the impact of complications and blood transfusion following GC resection on DFS, with heterogeneous results: some studies support a negative effect of anastomotic leakage, postoperative infection, or intra-abdominal infection in prognosis [32–35], while others did not find that relation [36]; moreover, the adverse prognostic effect of perioperative blood transfusion has also been confirmed in many studies [37–40], including some systematic reviews and meta-analyses [41–44], while other studies did not find this association [45–47]. To date, only two studies, one of patients with colorectal cancer [48], and another with locally advanced gastric cancer from Xiao et al. [49] (with no determination of inflammatory markers), have analyzed the combined effect of perioperative blood transfusion and postoperative infectious complications, suggesting their additive negative association with worse cancer specific survival. In univariate analysis of the present study, perioperative transfusions and infections could also seem to have an additive effect on DFS, as the sum of their HR is like the one deriving from their combination. However, looking at the results of multivariate analysis, it seems more likely to think of a synergetic effect of both variables, which would potentiate their individual effect on DFS. If we consider that both variables are also causally related, as perioperative blood transfusion can also favor postoperative infections, our findings support the need for promoting PBM policies in GC surgery, in order to minimize unnecessary transfusions [50].

Inflammatory ratios showed a postoperative increase that was significantly greater when perioperative blood transfusion and infectious complications occurred simultaneously. In addition, NLR postoperative change ≥ 2.6 showed a good predictive accuracy for determining DFS. This finding could have some clinical implications, as patients with a higher postoperative NLR increase may potentially benefit from adjuvant treatment and/or a closer long-term follow-up. Various studies have confirmed the prognostic usefulness of preoperative inflammatory markers in patients with GC, with different cut-off points [15,16,51–53]. Those studies focused only on the initial values and not on the dynamic changes after surgery. In contrast, other authors have reported that postoperative inflammatory markers, especially NLR, behaved as better prognostic predictors [18–20]. A recent study retrospectively analyzed the dynamic changes of inflammatory markers in patients who underwent radical gastrectomy, showing a significantly improved prognostic accuracy by incorporating the post-12-month lymphocyte–monocyte ratio in the TNM staging system [19]. However, in all those studies, postoperative inflammatory activation was not related to its most probable causes: perioperative blood transfusion and postoperative infectious complications.

This study has some limitations, including its reduced sample size, particularly in perioperative groups two and four. Prospective studies with more patients will help determine the relationship of postoperative adverse events with inflammatory activation and prognosis with greater precision. In addition, the lack of previous consensus on the optimal cut-off value for inflammatory markers has made comparison of results difficult. Due to the growing evidence of the prognostic relevance of inflammatory markers, an effort is needed to establish their optimal categories in order to assist in clinical decision making. Additionally, heterogeneity in the chronological definition of perioperative blood transfusion in the literature adds difficulty to benchmarking.

5. Conclusions

In conclusions, this study shows that blood transfusion and infectious complications may have a synergic impact on short-term increase in NLR and poorer long-term outcomes in patients undergoing gastric cancer surgery. As infectious complications are favored by perioperative transfusions, these findings reinforce the need of promoting PBM policies in order to minimize pro-inflammatory activation immediately after surgery that may favor tumor recurrence.

Author Contributions: N.P., J.O. and C.J. were the principal investigators and contributed to design of the study, data collection, data interpretation and writing of the manuscript. G.G., A.A. and A.L. contributed to PBM protocol design and implementation. C.M., M.S., E.A., E.G., C.O., N.P., J.M., M.G. and L.P. contributed to data collection and critical review of the manuscript. M.P. contributed to design of the study, data collection and manuscript correction. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The project IPAT has been awarded with a research grant from the Catalan Society of Surgery (Spain) 2017-1.

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the leading and collaborating centers (Ethics and Clinical Investigation Committee of the University Hospital Mutua Terrassa, code EO/1631, date of approval 24/05/16.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors thank all the professionals who have participated in the registration and analysis of the data. This study is part of a doctoral programme of the Department of Surgery at Universitat Autònoma de Barcelona.

Conflicts of Interest: J.O. has received honoraria for lectures from Vifor Pharma España SL, but not for this work. C.J. has received honoraria for lectures/consultancies from Vifor Pharma España SL, Bial, and Zambon, but not for this work. For the remaining authors, there are no conflicts of interest to be declared.

References

1. Machlowska, J.; Baj, J.; Sitarz, M.; Sitarz, R.M. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 4012. [CrossRef] [PubMed]
2. Baiocchi, G.L.; Giacopuzzi, S.; Reim, D.; Piessen, G.; da Costa, P.M.; Reynolds, J.V.M.; Meyer, H.-J.; Morgagni, P.; Gockel, I.M.; Santos, L.L.; et al. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRODATA Registry: A European Retrospective Observational Study. *Ann. Surg.* **2020**, *272*, 807–813. [CrossRef] [PubMed]
3. Pirker, R.; Wiesenberger, K.; Minar, W. Cancer-related anemia. Clinical relevance and treatment strategies. *Am. J. Cancer* **2005**, *4*, 233–245. [CrossRef]
4. Xiao, H.; Quan, H.; Pan, S.; Yin, B.; Luo, W.; Huang, G.; Ouyang, Y. Impact of peri-operative blood transfusion on post-operative infections after radical gastrectomy for gastric cancer: A propensity score matching analysis focusing on the timing, amount of transfusion and role of leukocyte depletion. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2018**, *144*, 1143–1154. [CrossRef]
5. Sun, C.; Wang, Y.; Yao, H.; Hu, Z. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.* **2015**, *13*, 102–110. [CrossRef] [PubMed]
6. Squires, M.H.; Kooby, D.A.; Poultsides, G.A.; Weber, S.M.; Bloomston, M.; Fields, R.C.; Pawlik, T.M.; Votanopoulos, K.I.; Schmidt, C.R.; Ejaz, A.; et al. Effect of Perioperative Transfusion on Recurrence and Survival after Gastric Cancer Resection: A 7-Institution Analysis of 765 Patients from the US Gastric Cancer Collaborative. *J. Am. Coll. Surg.* **2015**, *221*, 767–777. [CrossRef]
7. Yuan, P.; Wu, Z.; Li, Z.; Bu, Z.; Wu, A.; Wu, X.; Zhang, L.; Shi, J.; Ji, J. Impact of postoperative major complications on long-term survival after radical resection of gastric cancer. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 1–9. [CrossRef]
8. Snyder, G.L.; Greenberg, S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br. J. Anaesth.* **2010**, *105*, 106–115. [CrossRef]
9. Cata, J.; Wang, H.; Gottumukkala, V.; Reuben, J.; Sessler, D. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br. J. Anaesth.* **2013**, *110*, 690–701. [CrossRef]
10. Hirahara, N.; Matsubara, T.; Mizota, Y.; Ishibashi, S.; Tajima, Y. Prognostic value of preoperative inflammatory response biomarkers in patients with esophageal cancer who undergo a curative thoracoscopic esophagectomy. *BMC Surg.* **2016**, *16*, 1–12. [CrossRef]
11. Qu, J.; Qu, X.; Li, Z.; Zhang, J.; Teng, Y.; Jin, B.; Zhao, M.; Yu, P.; Wang, Z.; Liu, Y. Role of patient-, tumor- and systemic inflammatory response–related factors in predicting survival of patients with node-negative gastric cancer. *Tumor Biol.* **2017**, *39*, 101042831769837. [CrossRef] [PubMed]
12. Yang, R.; Chang, Q.; Meng, X.; Gao, N.; Wang, W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J. Cancer* **2018**, *9*, 3295–3302. [CrossRef] [PubMed]
13. Zheng, L.; Zou, K.; Yang, C.; Chen, F.; Guo, T.; Xiong, B. Inflammation-based indexes and clinicopathologic features are strong predictive values of preoperative circulating tumor cell detection in gastric cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* **2017**, *19*, 1125–1132. [CrossRef] [PubMed]
14. Yang, X.; Huang, Y.; Feng, J.; Liu, J. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in esophageal cancer: A meta-analysis. *OncoTargets Ther.* **2015**, *8*, 789–794. [CrossRef]
15. Sun, X.; Liu, X.; Liu, J.; Chen, S.; Xu, D.; Li, W.; Zhan, Y.; Li, Y.; Chen, Y.; Zhou, Z. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I–II gastric cancer. *Chin. J. Cancer* **2016**, *35*, 57. [CrossRef] [PubMed]
16. Kim, E.Y.; Lee, J.W.; Yoo, H.M.; Park, C.H.; Song, K.Y. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Ann. Surg. Oncol.* **2015**, *22*, 4363–4370. [CrossRef]
17. Pan, Q.-X.; Su, Z.-J.; Zhang, J.-H.; Wang, C.-R.; Ke, S.-Y. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. *OncoTargets Ther.* **2015**, *8*, 1375–1385. [CrossRef]
18. Min, K.-W.; Kwon, M.J.; Kim, D.-H.; Son, B.K.; Kim, E.-K.; Oh, Y.H.; Wi, Y.C. Persistent elevation of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio: A better predictor of survival in gastric cancer than elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1–10. [CrossRef]
19. Lin, J.-X.; Wang, Z.-K.; Huang, Y.-Q.; Xie, J.-W.; Wang, J.-B.; Lu, J.; Chen, Q.-Y.; Lin, M.; Tu, R.-H.; Huang, Z.-N.; et al. Dynamic Changes in Pre- and Postoperative Levels of Inflammatory Markers and Their Effects on the Prognosis of Patients with Gastric Cancer. *J. Gastrointest. Surg.* **2020**, *25*, 387–396. [CrossRef]
20. Kim, E.Y.; Song, K.Y. The preoperative and the postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratios both predict prognosis in gastric cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* **2020**, *18*, 1–8. [CrossRef]
21. Thomson, A.; Farmer, S.; Hofmann, A.; Isbister, J.; Shander, A. Patient blood management—A new paradigm for transfusion medicine? *ISBT Sci. Ser.* **2009**, *4*, 423–435. [CrossRef] [PubMed]
22. Shander, A.; Hofmann, A.; Isbister, J.; Van Aken, H. Patient blood management—The new frontier. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2013**, *27*, 5–10. [CrossRef] [PubMed]

23. Osorio, J.; Jericó, C.; Miranda, C.; Santamaría, M.; Artigau, E.; Galofré, G.; Garsot, E.; Luna, A.; Puértolas, N.; Aldeano, A.; et al. Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO)* **2020**, *47*, 1449–1457. [CrossRef] [PubMed]
24. Agha, R.; Abdall-Razak, A.; Crossley, E.; Dowlut, N.; Iosifidis, C.; Mathew, G.; Beamishaj; Bashashati, M.; Millham, F.H.; Orgill, D.P.; et al. STROCSS 2019 Guideline: Strengthening the reporting of cohort studies in surgery. *Int. J. Surg.* **2019**, *72*, 156–165. [CrossRef]
25. Cero, M.D.; Rodríguez-Santiago, J.; Miró, M.; Castro, S.; Miranda, C.; Santamaría, M.; Gobbini, Y.; Garsot, E.; Pujadas, M.; Luna, A.; et al. Evaluation of data quality in the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO)* **2021**, *47*, 3081–3087. [CrossRef]
26. Kelly, C.M.; Shahrokni, A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *J. Oncol.* **2016**, *2016*, 1–13. [CrossRef]
27. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **1987**, *40*, 373–383. [CrossRef]
28. In, H.; Solsky, I.; Palis, B.; Langdon-Embry, M.; A Ajani, J.; Sano, T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann. Surg. Oncol.* **2017**, *24*, 3683–3691. [CrossRef]
29. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* **2017**, *20*, 1–19. [CrossRef]
30. Baiocchi, G.L.; Giacopuzzi, S.; Marrelli, D.; Reim, D.; Piessen, G.; da Costa, P.M.; Reynolds, J.V.; Meyer, H.-J.; Morgagni, P.; Gockel, I.; et al. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer* **2018**, *22*, 172–189. [CrossRef]
31. Clavien, P.A.; Barkun, J.; de Oliveira, M.L.; Vauthey, J.N.; Dindo, D.; Schulick, R.D.; de Santibañes, E.; Pekolj, J.; Slankamenac, K.; Bassi, C.; et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-year experience. *Ann. Surg.* **2009**, *250*, 187–196. [CrossRef] [PubMed]
32. Tsujimoto, H.; Ichikura, T.; Ono, S.; Sugasawa, H.; Hiraki, S.; Sakamoto, N.; Yaguchi, Y.; Yoshida, K.; Matsumoto, Y.; Hase, K. Impact of Postoperative Infection on Long-Term Survival After Potentially Curative Resection for Gastric Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2008**, *16*, 311–318. [CrossRef] [PubMed]
33. Yoo, H.M.; Lee, H.H.; Shim, J.H.; Jeon, H.M.; Park, C.H.; Song, K.Y. Negative impact of leakage on survival of patients undergoing curative resection for advanced gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* **2011**, *104*, 734–740. [CrossRef] [PubMed]
34. Li, Q.-G. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 4060–4065. [CrossRef] [PubMed]
35. Tokunaga, M.; Kurokawa, Y.; Machida, R.; Sato, Y.; Takiguchi, S.; Doki, Y.; Yabusaki, H.; Watanabe, M.; Hato, S.; Nakamori, M.; et al. Impact of postoperative complications on survival outcomes in patients with gastric cancer: Exploratory analysis of a randomized controlled JCOG1001 trial. *Gastric Cancer* **2020**, *24*, 214–223. [CrossRef]
36. Climent, M.; Hidalgo, N.; Vidal, Ó.; Puig, S.; Iglesias, M.; Cuatrecasas, M.; Ramón, J.; García-Albéniz, X.; Grande, L.; Pera, M. Postoperative complications do not impact on recurrence and survival after curative resection of gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO)* **2015**, *42*, 132–139. [CrossRef]
37. Nakanishi, K.; Kanda, M.; Kodera, Y. Long-lasting discussion: Adverse effects of intraoperative blood loss and allogeneic transfusion on prognosis of patients with gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **2019**, *25*, 2743–2751. [CrossRef]
38. Mizuno, A.; Kanda, M.; Kobayashi, D.; Tanaka, C.; Iwata, N.; Yamada, S.; Fujii, T.; Nakayama, G.; Sugimoto, H.; Koike, M.; et al. Adverse Effects of Intraoperative Blood Loss on Long-Term Outcomes after Curative Gastrectomy of Patients with Stage II/III Gastric Cancer. *Dig. Surg.* **2016**, *33*, 121–128. [CrossRef]
39. Ito, Y.; Kanda, M.; Ito, S.; Mochizuki, Y.; Teramoto, H.; Ishigure, K.; Murai, T.; Asada, T.; Ishiyama, A.; Matsushita, H.; et al. Intraoperative Blood Loss is Associated with Shortened Postoperative Survival of Patients with Stage II/III Gastric Cancer: Analysis of a Multi-institutional Dataset. *World J. Surg.* **2018**, *43*, 870–877. [CrossRef]
40. Hsu, F.-K.; Chang, W.-K.; Lin, K.-J.; Liu, C.-Y.; Fang, W.-L.; Chang, K.-Y. The Associations between Perioperative Blood Transfusion and Long-Term Outcomes after Stomach Cancer Surgery. *Cancers* **2021**, *13*, 5438. [CrossRef]
41. Li, L.; Zhu, D.; Chen, X.; Huang, Y.; Ouyang, M.; Zhang, W. Perioperative Allogenenic Blood Transfusion is Associated With Worse Clinical Outcome for Patients Undergoing Gastric Carcinoma Surgery. *Medicine* **2015**, *94*, e1574. [CrossRef] [PubMed]
42. Agnes, A.; Lirosi, M.C.; Panunzi, S.; Santocchi, P.; Persiani, R.; D'Ugo, D. The prognostic role of perioperative allogeneic blood transfusions in gastric cancer patients undergoing curative resection: A systematic review and meta-analysis of non-randomized, adjusted studies. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO)* **2018**, *44*, 404–419. [CrossRef] [PubMed]
43. Zuckerman, J.; Coburn, N.; Callum, J.; Mahar, A.L.; Acuña, S.A.; Guttman, M.P.; Zuk, V.; Lin, Y.; Turgeon, A.F.; Martel, G.; et al. Association of perioperative red blood cell transfusions with all-cause and cancer-specific death in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: Long-term outcomes from a population-based cohort. *Surgery* **2021**, *170*, 870–879. [CrossRef] [PubMed]
44. Petrelli, F.; Ghidini, M.; Ghidini, A.; Sgroi, G.; Vavassori, I.; Petrò, D.; Cabiddu, M.; Aiolfi, A.; Bonitta, G.; Zaniboni, A.; et al. Red blood cell transfusions and the survival in patients with cancer undergoing curative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg. Today* **2021**, *51*, 1535–1557. [CrossRef]
45. Liang, Y.; Guo, H.; Deng, J.; Wang, B.; Ding, X.; Wang, X.; Zhang, L.; Liang, H. Impact of intraoperative blood loss on survival after curative resection for gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 5542–5550. [CrossRef]

46. Pacelli, F.; Rosa, F.; Marrelli, D.; Pedrazzani, C.; Bossola, M.; Zoccali, M.B.; Marchet, A.; Di Cosmo, M.; Roata, C.; Graziosi, L.; et al. Do Perioperative Blood Transfusions Influence Prognosis of Gastric Cancer Patients? Analysis of 927 Patients and Interactions with Splenectomy. *Ann. Surg. Oncol.* **2011**, *18*, 1615–1623. [CrossRef]
47. Rausei, S.; Ruspi, L.; Galli, F.; Tirotta, F.; Inversini, D.; Frattini, F.; Chiappa, C.; Rovera, F.; Boni, L.; Dionigi, G.; et al. Peri-operative blood transfusion in gastric cancer surgery: Prognostic or confounding factor? *Int. J. Surg.* **2013**, *11*, S100–S103. [CrossRef]
48. Danish Ranx05 Colorectal Cancer Study Group; Mynster, T.; Christensen, I.J.; Moesgaard, F.; Nielsen, H.J. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. *Br. J. Surg.* **2000**, *87*, 1553–1562. [CrossRef]
49. Xiao, H.; Xiao, Y.; Chen, P.; Quan, H.; Luo, J.; Huang, G. Association Among Blood Transfusion, Postoperative Infectious Complications, and Cancer-Specific Survival in Patients with Stage II/III Gastric Cancer After Radical Gastrectomy: Emphasizing Benefit from Adjuvant Chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* **2020**, *28*, 2394–2404. [CrossRef]
50. Jericó, C.; Osorio, J.; García-Erce, J.A.; Pera, M. Patient Blood Management strategies for iron deficiency anemia management in gastric cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *31*, 547–548. [CrossRef]
51. Mungan, I.; Dicle, B.; Bektaş, Ş.; Sarı, S.; Yamanyar, S.; Çavuş, M.; Turan, S.; Bostancı, E.B. Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? *Mil. Med. Res.* **2020**, *7*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
52. Inaoka, K.; Kanda, M.; Uda, H.; Tanaka, Y.; Tanaka, C.; Kobayashi, D.; Takami, H.; Iwata, N.; Hayashi, M.; Niwa, Y.; et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 2519–2526. [CrossRef] [PubMed]
53. Zhang, Y.; Lu, J.-J.; Du, Y.-P.; Feng, C.-X.; Wang, L.-Q.; Chen, M.-B. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. *Medicine* **2018**, *97*, e0144. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

4.2 Artículo 2

Cost analysis of a patient blood management program for patients undergoing gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2023;49(1):293-297. Doi: 10.1016/j.ejso.2022.09.007. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36163062.

Jericó C*, **Puértolas N***, Osorio J*, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, Aldeano A, Olona C, Pulido L, Pera M; Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group. [**los tres autores comparten la primera autoría*]

Cost analysis of a patient blood management program for patients undergoing gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2023;49(1):293-297. Doi: 10.1016/j.ejso.2022.09.007. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36163062.

Jericó C*, **Puértolas N***, Osorio J*, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, Aldeano A, Olona C, Pulido L, Pera M; Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group. [**los tres autores comparten la primera autoría*]

Cost analysis of a patient blood management program for patients undergoing gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2023;49(1):293-297. Doi: 10.1016/j.ejso.2022.09.007. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36163062.

Jericó C*, **Puértolas N***, Osorio J*, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, Aldeano A, Olona C, Pulido L, Pera M; Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group. [**los tres autores comparten la primera autoría*]

Cost analysis of a patient blood management program for patients undergoing gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2023;49(1):293-297. Doi: 10.1016/j.ejso.2022.09.007. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36163062.

Jericó C*, **Puértolas N***, Osorio J*, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, Aldeano A, Olona C, Pulido L, Pera M; Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group. [**los tres autores comparten la primera autoría*]

Cost analysis of a patient blood management program for patients undergoing gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2023;49(1):293-297. Doi: 10.1016/j.ejso.2022.09.007. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36163062.

Jericó C*, **Puértolas N***, Osorio J*, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, Aldeano A, Olona C, Pulido L, Pera M; Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group. [**los tres autores comparten la primera autoría*]

Cost analysis of a patient blood management program for patients undergoing gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2023;49(1):293-297. Doi: 10.1016/j.ejso.2022.09.007. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36163062.

Jericó C*, **Puértolas N***, Osorio J*, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, Aldeano A, Olona C, Pulido L, Pera M; Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group. [**los tres autores comparten la primera autoría*]

5. Resumen global de resultados

Analizamos 789 pacientes operados de cáncer gástrico con intención curativa, de los cuales 496 fueron operados antes de la implementación del protocolo PBM y 293 después. Las características clínicas, quirúrgicas y demográficas de ambos grupos fueron comparables, excepto en la tasa de cirugía laparoscópica (48,5% pre-PBM vs. 36,3% post-PBM, p=0,001), el porcentaje de gastrectomías totales (62,5% vs. 54,8%), p=0,04) y la frecuencia de resección visceral asociada (5,1% vs. 9,9%, p=0,025).

Tras la implementación del protocolo PBM se objetivó un descenso significativo de la tasa de TCHA, que pasó del 39,1% al 27% con un RR ajustado de 0,81 (IC 95% de 0,66 a 0,98), siendo esta reducción particularmente significativa en pacientes con anemia, ASA II/III, tumores localmente avanzados, cirugía abierta y gastrectomía total. El DAG análisis confirmó este resultado. Los pacientes tratados con hierro endovenoso previo a la cirugía (n = 69), aumentaron nivel de hemoglobina en 1,7 g/dL, pasando de 9,7 (1,4) a 11,4 (1,7) g/dL, (IC 95% 1,2 a 2,2).

Además de la tasa transfusional, se redujeron las complicaciones del 44,6% al 35,5% con un RR ajustado de 0,84 (IC 95% de 0,7 a 1). Las complicaciones infecciosas descendieron del 25% al 16,4%, con un RR ajustado de 0,71 (IC 95% de 0,52 a 0,96). Se produjo también un descenso en el tiempo de hospitalización de 11 a 7 días (p<0,001); en la tasa de readmisión a 30 días de 14,1% a 8,9% con un RR ajustado de 0,66 (IC 95% de 0,42 a 1), y la mortalidad postoperatoria a 90 días, de 7,9 a 4,8 % con un RR ajustado de 0,6 (IC 95% de 0,31 a 1.06). El failure-to rescue descendió del 62,7% al 32,7%, con un RR ajustado de 0,57 (IC 95% de 0,37 a 0,88).

Los 282 pacientes incluidos en el estudio de activación inflamatoria se dividieron en 4 grupos perioperatorios: un primer grupo con 181 pacientes no transfundidos ni con morbilidad postoperatoria; un segundo grupo formado por 23 pacientes que recibieron transfusión; el tercero con 55 pacientes que presentaron morbilidad infecciosa; y por último un grupo de 23 pacientes que recibieron transfusión y presentaron morbilidad. Las características demográficas y clínicas de los pacientes no mostraron diferencias significativas, excepto en la existencia de anemia preoperatoria, patología cardíaca y renal más frecuentes entre los pacientes transfundidos. La morbilidad séptica se observó con más frecuencia en los pacientes sometidos a una gastrectomía total. Ambas, transfusión y morbilidad séptica, se relacionaron con afectación ganglionar.

El cambio postoperatorio en el marcador inflamatorio NLR sufrió un ascenso progresivo en los diferentes grupos, desde + 1,5 en el grupo 1 hasta + 7,7 en el grupo 4.

De los 182 pacientes vivos, tras un seguimiento de 14,6 a 39,6 meses, 19 presentaron recurrencia de la enfermedad. La DFS mostró una diferencia progresiva y significativa del grupo 1 respecto al grupo 4. En el análisis univariante, el grupo perioperatorio, ECOG score, porcentaje de peso perdido, radicalidad de la cirugía, y las categorías pT y pN fueron asociados con una peor DFS. En el análisis multivariante, se confirmaron el grupo perioperatorio, ECOG score, radicalidad de la cirugía y pN como factores pronósticos independientes.

Se estableció un punto de corte óptimo del cambio de NLR postoperatorio en + 2,6, viendo que aquellos pacientes con un cambio en NLR superior a 2,6 presentaban un peor pronóstico (HR 1,55: IC 95% 1,06-2,26; p=0,025) mantenido en el análisis multivariante (HR 1,67: IC 95% 1,14-2,46; p=0,009).

Para completar el proyecto se realizó un análisis económico sobre el total de 789 pacientes incluidos inicialmente. Se estimaron tanto costes en recursos sanitarios y debidos a complicaciones como de falta de productividad de los periodos pre y post implementación del protocolo. En ambos periodos, el principal inductor de gasto fue el tiempo de hospitalización, seguido de las complicaciones y la perdida de productividad.

Tras la implementación del programa PBM el coste sanitario total se redujo en 1955 euros (IC 95% -3764 a -119, p=0,034).

Los principales factores que influyeron en esta reducción de costes fueron: el tiempo de hospitalización (que redujo una media de 1847 euros), las TCHA (100 euros), y las complicaciones postoperatorias (162 euros). Si bien es cierto que se observó un aumento de costes de 60 euros debido a la administración de hierro endovenoso, esté tuvo un bajo impacto en el total de costes. La pérdida de productividad junto con el coste social total experimentó un descenso tras la implementación del protocolo con un cambio estimado de -2243 euros por paciente.

6. Resumen global de la discusión

Los artículos incluidos en la presente tesis proporcionan una justificación tanto clínica como económica para la implementación de programas PBM en los pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía con intención curativa.

Como se ha presentado en la introducción, las transfusiones sanguíneas perioperatorias en pacientes oncológicos han demostrado asociarse a una mayor recurrencia del tumor tras cirugía con intención curativa. Esta mayor recurrencia podría estar asociada al efecto inflamatorio y de inmunosupresión celular que se produce tras la administración de productos sanguíneos a través de lo que conocemos cómo la inmunomodulación asociada a transfusión (TRIM) [22].

Los programas PBM se desarrollaron originalmente para mejorar los resultados quirúrgicos[7]. En 2010 tras la asamblea mundial de Salud se recomendó la implementación de programas PBM a todos sus estados miembros [80-82]. En 2016, tras múltiples reuniones, el Grupo Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico consensuó un protocolo PBM [83]. Tras el consenso, el protocolo PBM fue introducido a través de talleres de trabajo específicos a los miembros de los equipos multidisciplinares de los diferentes hospitales. En este momento es cuando la doctoranda empieza a formar parte activa en el proyecto IPAT (implementación de un Protocolo de Ahorro Transfusional) siendo una de las implicadas en la difusión del nuevo protocolo. Durante los workshops realizados para la difusión del nuevo protocolo, detectamos dos resistencias.

En primer lugar, una primera resistencia por parte de los clínicos a la transfusión restrictiva, ya que el concepto clásico es que la transfusión producirá un beneficio en el paciente con anemia. En segundo lugar, la resistencia por parte de las gerencias de los hospitales por el potencial aumento de costes asociado al tratamiento con hierro endovenoso de la anemia preoperatoria. Con el objetivo de vencer esas resistencias se crean los tres estudios que conforman esta tesis.

El primer estudio que forma parte de la presente tesis en forma de artículo complementario representa la evaluación tras la implementación del protocolo creado y sus ventajas a corto plazo.

Para evaluar prospectivamente la eficacia de dicho protocolo, entre 2014 y 2018, se realizó un estudio multicéntrico pre y post intervención. Se utilizó un modelo lineal generalizado con una distribución binomial y una función de enlace logarítmico para estimar el riesgo relativo asociado (RR) como medida de efecto antes y después de la implementación del protocolo. Además, se utilizó un DAG análisis *(Directed Acyclic Graphs)*[84] el cual, a partir de formas gráficas, facilita la comprensión causal del fenómeno y el tipo de vinculación entre las variables involucradas, minimizando la introducción de sesgos durante el diseño del estudio y en el análisis de resultados. El análisis de regresión posterior identifica factores de confusión y el alcance real de la implementación del protocolo PBM. (Figura 3)

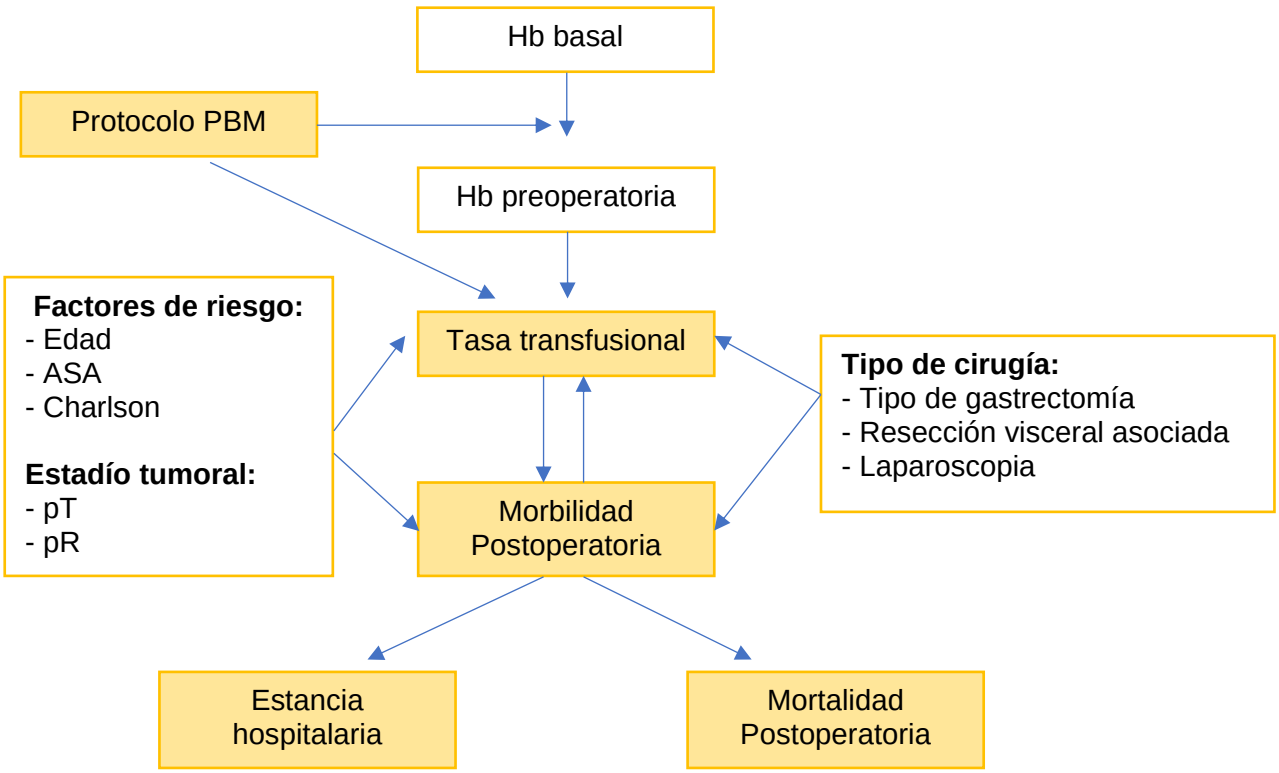


Figura 3. DAG análisis. *Modelo gráfico causal para considerar los factores interrelacionados en el análisis de regresión*

En la cohorte de 789 pacientes intervenidos de cáncer gástrico con intención curativa en 9 centros (496 en el periodo previo a la implementación del protocolo y 293 en el periodo posterior), la implementación de un programa PBM se asoció a una disminución de tasas transfusionales, morbilidad infecciosa postoperatoria, tiempo de ingreso, readmisión a 30 días, mortalidad a 90 días y failure-to-rescue. A diferencia de otros contextos quirúrgicos [85-87], la efectividad de los programas PBM en cáncer gástrico no había sido demostrada previamente. La relación entre transfusión y peores resultados postoperatorios, especialmente morbilidad infecciosa, ya había sido descrita en otros estudios sin haber demostrado una relación causal [88-90]. La administración de hierro endovenoso incrementó la hemoglobina basal 1,7 puntos. Ya ha sido reportado que el hierro carboximaltosa permite una administración de dosis mayores con una corrección

más rápida de los niveles de hemoglobina que el hierro sacarosa[91,92]. Nuestro estudio mostró una adherencia a la recomendación de hierro endovenoso del 52% (en su mayoría carboximaltosa), algo mayor al 30% que mostraron otros estudios relacionados con cáncer de colon [93,94]. Los resultados de este estudio refuerzan los beneficios de la implementación de medidas PBM no solo debido a una disminución en la transfusión sino viéndose también reflejado en los resultados en cuanto a morbilidad, especialmente la infecciosa.

El segundo estudio, ya parte del "core" de la tesis pretendió ayudar a vencer la primera de las resistencias, demostrando el efecto negativo en la supervivencia a largo plazo de las transfusiones y la morbilidad séptica.

Se diseñó con este objetivo un estudio prospectivo multicéntrico de pacientes sometidos a cirugía de cáncer gástrico con intención curativa clasificándose en cuatro grupos según su evolución perioperatoria, teniendo en cuenta transfusión y morbilidad séptica. Se demostró un efecto sinérgico negativo de las TCHA y las complicaciones infecciosas en el pronóstico a largo plazo. Estudios previos han analizado por separado el impacto de las transfusiones y las complicaciones tras cirugía de cáncer gástrico en DFS con resultados heterogéneos: algunos estudios estableciendo un efecto negativo de las dehiscencias anastomóticas, la infección postoperatoria o la infección intraabdominal en el pronóstico [57;95-97], mientras otros no encontraron dicha relación[98]; además, el efecto pronóstico de las transfusiones ha sido demostrado en muchos otros estudios [99-102], incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis [45,48,89,103], mientras que otros estudios no confirmaron dicha asociación [104-106]. Hasta la fecha, solo dos estudios, uno de ellos con pacientes de cáncer colorrectal [107], y otro con pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado de Xiao et al. [60] han analizado el efecto combinado de las transfusiones sanguíneas y las infecciones postoperatorias, sugiriendo un efecto negativo aditivo a nivel de supervivencia. Ninguno de estos estudios analizó el aumento a nivel de inflamación sistémica cómo potencial explicación de esta asociación. En el

análisis univariante de nuestro estudio, las transfusiones y las infecciones parecen tener un efecto **aditivo** negativo en DFS, ya que la suma de sus Hazard ratios es igual a la que se derivaría de su combinación. Aun así, analizando los resultados del análisis multivariante, parece más acertado pensar que el efecto de ambas variables es **sinérgico**, potenciando su efecto individual sobre DFS. Si consideramos que ambas variables están interrelacionadas de forma causal ya que las TCHA favorecen las infecciones postoperatorias, nuestros hallazgos apoyan la necesidad de promover programas de PBM en cirugía de cáncer gástrico con el fin de minimizar transfusiones innecesarias [83].

Tabla 4. Tabla comparativa de estudios que analizan transfusión y morbilidad con supervivencia a largo plazo en cáncer gástrico.

Publicación	Casos(n)	Transfusión	Morbilidad	DFS
Yoo HM, et al, [57] **J Surg Oncol. 2011 Dec;104(7):734-40.**	478		x	Factor predictivo 96,2 vs 30,5 meses; P<0,001
Li QG, et al, [96] **World J Gastroenterol. 2013;19(25):4060-5.**	432		x	Factor predictivo 39,9% vs 21,8%; P=0,000
Tokunaga M, et al, [97] ***Gastric Cancer. 2021;24(1):214-223.***	1191		x	Factor predictivo HR, 1,445; IC95%, 1,026–2,036; P=0,035
Climent M, et al, [98] ***Eur J Surg Oncol. 2016 Jan;42(1):132-9.***	271		x	No factor predictivo
Ito Y, et al, [101] **World J Surg. 2019;43(3):870-877.**	1013	x		Factor predictivo HR, 1,45; IC95%, 1,01–2,09; P=0,042
Hsu FK, et al, [102] **Cancers (Basel). 2021;13(21):5438.**	569	x		Factor predictivo HR, 1,42; IC95%, 1,8–1,71; P<0,001
Pacelli F, et al, [105] **Ann Surg Oncol. 2011;18(6):1615-23.**	927	x		No factor predictivo
Rausei S, et al, [106] **Int J Surg. 2013;11**	224	x		No factor predictivo
Xiao H, et al, [60] **Ann Surg Oncol. 2021;28(4):2394-2404.**	2114	x	x	Factor predictivo Efecto aditivo

Nuestra hipótesis era que la activación inflamatoria inducida por la infección y la transfusión favorece la recurrencia tumoral. Es decir, que la asociación entre TCHA e infección y peor pronóstico a largo plazo es **causal.** Para demostrarlo, utilizamos el índice inflamatorio NLR como medidor de activación inflamatoria. Este índice mostró un aumento postoperatorio que fue significativamente mayor cuando la transfusión de sangre perioperatoria y las complicaciones infecciosas se produjeron simultáneamente.

Además, el cambio postoperatorio de NLR > 2,6 mostró una buena exactitud predictiva para determinar la DFS. Este hallazgo podría tener implicaciones clínicas, ya que los

pacientes con un mayor aumento postoperatorio del NLR podrían beneficiarse potencialmente de un tratamiento adyuvante y/o de un seguimiento más estrecho a largo plazo. Diversos estudios han confirmado la utilidad pronóstica de los marcadores inflamatorios preoperatorios en pacientes con cáncer gástrico, con diferentes puntos de corte [72,108-111]. Dichos estudios se centraron únicamente en los valores iniciales y no en los cambios dinámicos tras la cirugía. Por el contrario, otros autores han informado de que los marcadores inflamatorios postoperatorios, especialmente el NLR, se comportaron como mejores predictores pronósticos [72,73,112]. Un estudio reciente analizó retrospectivamente los cambios dinámicos de los marcadores inflamatorios en pacientes sometidos a gastrectomía radical, mostrando una precisión pronóstica significativamente mejorada al incorporar el cociente linfocito-monocitario post-12 meses al sistema de estadificación TNM [72].

Sin embargo, en ninguno de esos estudios, la activación inflamatoria postoperatoria se relacionó con sus causas más probables: la transfusión perioperatoria de sangre y las complicaciones infecciosas postoperatorias.

Por último, y para vencer la resistencia económica por parte de las gerencias de los hospitales, se diseñó el estudio económico que forma parte de esta tesis. Se pretendía investigar el impacto económico global tras la implementación de un programa PBM en cáncer gástrico teniendo en cuenta recursos sanitarios y pérdida de productividad a 90 días tras la cirugía. Por tanto, utilizando la población del primer estudio (complementario en esta tesis) con pacientes antes y después de la implementación del protocolo PBM, se realizó un estudio de costes basado en consumo de recursos y la pérdida de productividad.

Este estudio económico mostró que la implantación de un programa de PBM en la cirugía del cáncer gástrico se asoció a una reducción total de los costes sanitarios y sociales de 1955 euros y 2243 euros por paciente, respectivamente. El análisis de sensibilidad mostró que estos resultados eran robustos. Otros estudios han mostrado una reducción de los costes tras los programas de PBM en otros contextos clínicos. Fischer et al. [78] calcularon que cada unidad de hematíes administrada a pacientes sometidas a reconstrucción mamaria se asociaba de forma independiente a un coste añadido de 1.500 dólares, debido principalmente a un aumento de las complicaciones médicas asociadas a transfusiones potencialmente innecesarias.

Politsmakher et al. [76] establecieron una intervención exitosa para garantizar el cumplimiento de los criterios institucionales de transfusión basados en la evidencia y redujeron los costes en más de 2,2 millones de dólares durante un periodo de 2 años.

Hasta donde sabemos, no se había realizado previamente un análisis de costes de la implantación de un programa de PBM que tuviera en cuenta los gastos en tratamiento

médico, TCHA y curso postoperatorio para pacientes quirúrgicos de cáncer gástrico. Los principales factores de reducción de costes fueron la estancia hospitalaria, la TCHA y las complicaciones. En conjunto, nuestro análisis basado en modelos de simulación demuestra que los costes adicionales derivados del programa PBM en comparación con el grupo control, en pacientes sometidos a resección electiva de cáncer gástrico, merecían la pena desde el punto de vista económico debido a la posible disminución de las complicaciones postoperatorias, que son responsables de la mayor parte del coste de hospitalización, como se ha demostrado anteriormente para los programas de PBM en otras patologías quirúrgicas[74] . Además, es probable que también se reduzcan los costes añadidos relacionados con litigios medicolegales debidos a riesgos transfusionales[113].

Por tanto, este último estudio subraya el potencial beneficio económico asociado con el descenso de las TCHA y de las complicaciones postoperatorias que conlleva la implementación de un protocolo PBM.

6.1 Limitaciones del proyecto

Entre las limitaciones del Proyecto, y de los artículos que lo constituyen, caben citar las siguientes:

- Los estudios que vertebran este proyecto son de naturaleza observacional, con las limitaciones inherentes a este tipo de investigaciones. Sin embargo, el exhaustivo control de calidad de la información introducida en el Registro Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico hacen que los resultados sean fiables.

- El Registro Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico incluye información relativa a enfermos de 19 hospitales, por lo que no podemos descartar la posibilidad de algún grado de sesgo de selección en nuestra muestra.

- El primero es un estudio retrospectivo en el que podemos tener factores de confusión en cuanto a los mejores resultados postoperatorios debido a la aplicación de otras posibles medidas de mejora no contempladas en el estudio.

- Debido a la dificultad en la recogida de muestras sanguíneas en el periodo perioperatorio hubo una pérdida de un pequeño porcentaje de pacientes, aún así, los grupos resultaron homogéneos y comparables.

- El segundo estudio presenta una muestra reducida de pacientes debido a la subdivisión en 4 grupos.

- La falta de consenso en el punto de corte óptimo para considerar factor pronóstico al marcador inflamatorio NLR hace difícil la comparación con otros estudios.

- En el tercer estudio, dado que la duración de la estancia hospitalaria fue el principal factor determinante de los costes totales, puede haber operado un posible sesgo debido a mejoras en los protocolos de atención sanitaria a lo largo del tiempo, distintas de la aplicación del programa PBM.

- El coste total desde el punto de vista social puede estar infravalorado, ya que la pérdida de productividad se basó en la duración de la hospitalización, pero el periodo de baja por enfermedad es probablemente más largo.

7. Líneas de futuro

Continuando con la línea de investigación iniciada con el presente proyecto IPAT, nuestro equipo se propone desarrollar varios estudios sucesivos dirigidos a la mejorar los resultados de los pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa.

El grupo EURECCA español de Cáncer Esofagogástrico ha ido incorporando más hospitales desde el inicio del proyecto IPAT. En el momento del diseño de los estudios que componen la presente tesis, lo integraban 19 hospitales y actualmente ya son 86 hospitales los que forman parte del grupo.

Por tanto, planteamos difundir el programa PBM en otros centros recientemente incorporados utilizando como argumentos las mejoras clínicas y económicas demostradas en la presente tesis.

Además, dados los hallazgos de que el estado inflamatorio del paciente puede influir en su DFS, estamos trabajando en un estudio multicéntrico para establecer cuál de los marcadores inflamatorios, hasta ahora estudiados, sería el mejor predictor de supervivencia a largo plazo.

Por último, y debido al creciente conocimiento de la inmunosupresión que conlleva ciertas condiciones del paciente, hemos diseñado un estudio prospectivo multicéntrico para evaluar que parámetros influirían en una mayor inmunosupresión y si esta se correlaciona con una menor DFS.

8. Conclusiones

Las conclusiones de la presente Tesis Doctoral son las siguientes:

- La implementación de un programa PBM en pacientes sometidos a cirugía resectiva de cáncer gástrico se asoció a una disminución de tasas transfusionales, morbilidad infecciosa postoperatoria, tiempo de ingreso, readmisión a 30 días, mortalidad a 90 días y failure-to-rescue

- Las transfusiones sanguíneas y la morbilidad séptica postoperatoria presentaron un efecto sinérgico negativo en la elevación a corto plazo del marcador inflamatorio NLR lo que a su vez se asoció a menor DFS

- Debido a que las infecciones postoperatorias están relacionadas con mayores tasas transfusionales, estos hallazgos refuerzan la implementación de programas PBM con el fin de minimizar la activación inflamatoria tras la cirugía y disminuir la recurrencia

- La implantación de un programa de PBM en la cirugía del cáncer gástrico se asoció a una reducción total de los costes sanitarios y sociales de 1955 euros y 2243 euros por paciente, respectivamente

9. Bibliografía

[1] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. Int J Mol Sci. 2020; 21:4012.

[2] Hall CE, Maegawa F, Patel AD, Lin E. Management of Gastric Cancer. Am Surg. 2023; 7:31348221148359.

[3] Baiocchi GL, Giacopuzzi S, Reim D, Piessen G, Costa PMD, Reynolds JV, et al. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRODATA Registry: A European Retrospective Observational Study. Ann Surg. 2020; 272:807-813.

[4] Jung M, Kim H, Yoon HY, Kim CB. Pre-and post-gastrectomy anemia in gastric cancer patients *Korean J Clin Oncol.* 2011; 7:88- 95.

[5] Durán L, Moral V, Basora M, José Colomina M, Vicente Llau J, Andrés Sánchez C, et al. Estudio epidemiológico de la anemia preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía oncológica en España. Estudio RECIRON [Epidemiological study of preoperative anaemia in surgical oncology patients in Spain. RECIRON Study]. Cir Esp. 2009; 85:45-52.

[6] Deng J, Liang H, Wang D, Sun D, Pan Y, Liu Y. Investigation of the recurrence patterns of gastric cancer following a curative resection. Surg Today. 2011; 41:210-215.

[7] Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. Oncologist. 2011;16 Suppl 3:3-11.

[8] Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management- an overwiew. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013; 27:69-84.

[9] Espallargues M, Almazán C, Tebé C, Pla R, Pons JM, Sánchez E, et al. Management and outcomes in digestive cancer surgery: design and initial results of a multicenter cohort study. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101:680-96.

[10] Allum W, Osorio J. EURECCA Oesophago-gastric Cancer Project. Cir Esp. 2016; 94:255–6.

[11] Smith JK, McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Sullivan ME, Litwin DE, et al. National outcomes after gastric resection for neoplasm. Arch Surg. 2007; 142:387–93.

[12] Jensen LS, Nielsen H, Mortensen PB, Pilegaard HK, Johnsen SP. Enforcing centralization for gastric cancer in Denmark. Eur J Surg Oncol. 2010; 36 Suppl 1:S50-4.

[13] Messager M, de Steur W, van Sandick J, Reynolds J, Pera M, Mariette C, et al., EURECCA Upper GI Group. Variations among 5 European countries for curative treatment of resectable oesophageal and gastric cancer: A survey from the EURECCA Upper GI Group (EUropean REgistration of Cancer CAre). Eur J Surg Oncol. 2016; 42:116–22.

[14] Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica, Actualización del documento Sevilla. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2013; 60:263.e1–263.e25.

[15] Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5.ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS); 2015.

[16] Society for the Advancement of Blood Management (SABM) [consultado 20 Dic 2016]. Disponible en: http://www.sabm.org.

[17] Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU. A practical implementation guide for hospitals [consultado 20 Dic 2016]. Disponible en: http://www.europe-PBM-edu.

[18] Simunovic M, Urbach D, Major D, Sutradhar R, Baxter N, To T, et al. Assessing the volume-outcome hypothesis and the region-level quality improvement interventions: Pancreas cancer surgery in two Canadian provinces. Ann Surg Oncol. 2010; 17:2537–44.

[19] Osorio J, Jericó C, Miranda C, Garsot E, Luna A, Miró M, et al. Perioperative transfusion management in gastric cancer surgery: Analysis of the Spanish subset of the EURECCA oesophago-gastric cancer registry. Cir Esp (Engl Ed). 2018; 96:546-554.

[20] Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, et al. Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021; 47:1449-1457.

[21] Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y terapia celular. Guía sobre la transfusion de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5th ed. SETS: Barcelona. 2015. In Spanish. Available at, http://www.prioridadcero. com/wp-content/uploads/2014/03/Guía transfusion. Quinta edicion, 2015.pdf.

[22] Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. Br J Anaesth. 2013; 110:690-701.

[23] van Twuyver E, Mooijaart RJ, ten Berge IJ, van der Horst AR, Wilmink JM, Kast WM, Melief CJ, de Waal LP. Pretransplantation blood transfusion revisited. N Engl J Med. 1991; 325:1210-3.

[24]Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hockland P, Juhl CO, Madsen G, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. Br J Surg. 1992; 79: 513–6.

[25] Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, Spillert CR, Kamiyama M, Spolarics Z, et al. Influence of storage on red blood cell rheological properties. J Surg Res. 2002; 102: 6–12.

[26] Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. Transfus Med Rev. 2002; 16: 144–60.

[27] Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. Br J Anaesth. 2013; 110:690-701.

[28] Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. Br J Surg. 2000; 87: 1553–62.

[29] Nagai S, Fujii T, Kodera Y, Kanda M, Sahin TT, Kanzaki A et al. Impact of operative blood loss on survival in invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. Pancreas. 2011; 40: 3–9.

[30] Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. J Gastrointest Surg. 2011; 15: 120–9.

[31] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. J Clin Invest. 2009;119:1420–8.

[32] Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol. 2007; 7: 41–5.

[33] Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. Nat Rev Cancer. 2009; 9: 239–52.

[34] Kim S, Takahashi H, Lin WW, Descargues P, Grivennikov S, Kim Y et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis.Nature. 2009; 457: 102–6.

[35] Luo JL, Maeda S, Hsu LC, Yagita H, Karin M. Inhibition of NF-kappaB in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNFalpha to TRAIL-mediated tumor regression. Cancer Cell. 2004; 6: 297–305.

[36] Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. Nat Rev Cancer. 2009; 9: 274–84.

[37] Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. Cell. 2006; 124:263–6.

[38] Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. Nat Rev Cancer. 2009; 9: 265–73.

[39] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004; 21:137–48.

[40] Palucka AK, Ueno H, Fay JW, Banchereau J. Taming cancer by inducing immunity via dendritic cells. Immunol Rev. 2007; 220:129–50.

[41] Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. Adv Immunol. 2006; 90: 1–50.

[42] Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. J Clin Invest. 2007; 117: 1137–46.

[43] Nakanishi, Y.; Ohara, M.; Domen, H.; Shichinohe, T.; Hirano, S.; Ishizaka, M. Differences in risk factors between patterns of recurrence in patients after curative resection for advanced gastric carcinoma. World J. Surg. Oncol. 2013 17; 11:98.

[44] Tohme, S.; Simmons, R.L.; Tsung, A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. Cancer Res. 2017; 77:1548–1552.

[45] Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, Sgroi G, Vavassori I, Petrò D, et al. Red blood cell transfusions and the survival in patients with cancer undergoing curative surgery: a systematic review and meta-analysis. Surg Today. 2021; 51:1535-1557.

[46] Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, Ida T, Matsumoto M, Sakamoto T, et al. Negative impact of blood transfusion on recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. J Gastrointest Surg. 2009; 13:1636–42.

[47] Tomimaru Y, Wada H, Marubashi S, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, et al. Fresh frozen plasma transfusion does not affect outcomes following hepatic resection for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2010;16: 5603–10.

[48] Kamei T, Kitayama J, Yamashita H, Nagawa H. Intraoperative blood loss is a critical risk factor for peritoneal recurrence after curative resection of advanced gastric cancer. World J Surg. 2009; 33:1240-6.

[49] Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Hiramoto H, et al. Increase in peritoneal recurrence induced by intraoperative hemorrhage in gastrectomy. Ann Surg Oncol. 2015; 22:758-64.

[50] Liang YX, Guo HH, Deng JY, Wang BG, Ding XW, Wang XN, et al. Impact of intraoperative blood loss on survival after curative resection for gastric cancer. World J Gastroenterol. 2013; 19:5542-50.

[51] Rausei S, Ruspi L, Galli F, Tirotta F, Inversini D, Frattini F, et al. Peri-Operative Blood Transfusion in Gastric Cancer Surgery: Prognostic or Confounding Factor? Int. J. Surg. 2013; 11 Suppl 1:S100-3.

[52] Xiao H, Liu W, Quan H, Ouyang Y. Peri-Operative Blood Transfusion Does Not Influence Overall and Disease-Free Survival After Radical Gastrectomy for Stage II/III Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. J Gastrointest Surg. 2018; 22: 1489–1500.

[53] Elmi M, Mahar A, Kagedan D, Law C.H, Karanicolas P.J, Lin Y, et al. The impact of blood transfusion on perioperative outcomes following gastric cancer resection: An analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. Can. J. Surg. 2016; 59: 322–329.

[54] Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Iwata N, Yamada S, Fujii T, et al. Adverse prognostic impact of perioperative allogeneic transfusion on patients with stage II/III gastric cancer. Gastric Cancer. 2016; 19: 255–63.

[55] Agnes A, Lirosi M.C, Panunzi S, Santocchi P, Persiani R, D'Ugo D. The prognostic role of perioperative allogeneic blood transfusions in gastric cancer patients undergoing curative resection: A systematic review and meta-analysis of non-randomized, adjusted studies. Eur J Surg Oncol. 2018; 44: 404–419.

[56] Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhouser ML, Wener MH,et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. J Clin Oncol. 2009; 27:3437-44.

[57] Yoo HM, Lee HH, Shim JH, Jeon HM, Park CH, Song KY. Negative impact of leakage on survival of patients undergoing curative resection for advanced gastric cancer. J Surg Oncol. 2011; 104:734-40.

[58] Jensen LS, Hokland M, Nielsen HJ. A randomized controlled study off the effect of bedside leukocyte depletion on the immunosuppressive effect of whole blood transfusions in patients undergoing elective colorectal surgery. Br J Surg.1996; 83:973-7.

[59] Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. Br J Surg. 2000; 87:1553-62.

[60] Xiao H, Xiao Y, Chen P, Quan H, Luo J, Huang G. Association Among Blood Transfusion, Postoperative Infectious Complications, and Cancer-Specific Survival in Patients with Stage II/III Gastric Cancer After Radical Gastrectomy: Emphasizing Benefit from Adjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2021; 28:2394-2404.

[61] Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, et al. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. Nutrients. 2015; 7:2589-621.

[62] Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, from important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. Angiogenesis. 2003; 6:283–7.

[63] Ulich TR, Del CJ, Guo K. In vivo hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs andWBCs. Blood. 1989; 73(1):108–10.

[64] Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. Semin Cancer Biol. 2004;14:433–9.

[65] Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. J Epidemiol Commun Health. 2007; 61:824–33.

[66] Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. J Thromb Haemost. 2011; 9:237–49.

[67] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004; 21: 137–48.

[68] De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. Clin Cancer Res. 2004; 10:4895–900.

[69] Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, Harimoto N, Tsujita E, Takeishi K, et al. Preoperative neutrophilto-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. Ann Surg. 2013; 258:301–5.

[70] He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. Med Oncol. 2013; 30:439.

[71] Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, Kim YJ. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following PLR and NLR in gastric cancer resection in late stage gastric cancer. J Surg Oncol. 2011; 104:504–10.

[72] Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? Ann Surg Oncol. 2015; 22:4363-70.

[73] Lin JX, Wang ZK, Huang YQ, Xie JW, Wang JB, Lu J, et al. Dynamic Changes in Pre- and Postoperative Levels of Inflammatory Markers and Their Effects on the Prognosis of Patients with Gastric Cancer. J Gastrointest Surg. 2021; 25:387-396.

[74] Ejaz A, Frank SM, Spolverato G, Kim Y, Pawlik M. Potential economic impact of
using a restrictive transfusion trigger among patients undergoing major abdominal surgery. JAMA Surg. 2015; 150:625-30.

[75] Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. Transfusion. 2017; 57:1347-58.

[76] Politsmakher A, Doddapaneni V, Seeratan R, Dosik H. Effective reduction of blood product use in a community teaching hospital: when less is more. Am J Med. 2013; 126:894-902.

[77] Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, Zacharowski K, Choorapoikayil S. A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management. Blood Transfus. 2019; 17:16-26.

[78] Fischer JP, Nelson JA, Sieber B, Stransky C, Kovach JS, Sarletti MJ, et al. Transfusions in autologous breast reconstructions: an analysis of risk factors, complications, and cost. Ann Plast Surg. 2014; 72:566-71.

[79] Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers JR, Ness MP, Paul LS, et al. Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system. Anesthesiology. 2012; 117:99-106.

[80] Farmer SL, Towler SC, Leahy MF, Hofmann A. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA). Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013; 27:43-58.

[81] Spahn DR, Shander A, Hofmann A. The chiasm: transfusion practice versus patient blood management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013; 27:37-42.

[82] Waters JH, Ness PM. Patient blood management: a growing challenge and opportunity. Transfusion. 2011; 51:902-3.

[83] Jerico C, Osorio J, García-Erce JA, Pera M. Patient blood management strategies for iron deficiency anemia management in gastric cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2019; 31:547-8.

[84] Digitale JC, Martin JN, Glymour MM. Tutorial on directed acyclic graphs. J Clin Epidemiol. 2022; 142:264-267.

[85] 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; 108:943-52.

[86] Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery Results in fewer transfusions and better outcome. Transfusion. 2015; 55:1075-81.

[87] Keding V, Zacharowski K, Bechstein WO, Meybohm P, Schnitzbauer AA. Patient blood management improves outcome in oncologic surgery. World J Surg Oncol. 2018; 16:159.

[88] Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Phull MK, Allard S, Giliies MA, et al. Metaanalysis of the association between pre-operative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015; 102:1314-24.

[89] Li L, Zhu D, Chen X, Huang Y, Ouyang M, Zhang W. Perioperative allogenenic blood transfusion is associated with worse clinical outcome for patients undergoing gastric carcinoma surgery: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015; 94:e1574.

[90] 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. 2018; 267:e39-e40.

[91] Triphaus C, Judd L, Glaser P, Goehring MH, Schmitt E, Westphal S, et al. Effectiveness of preoperative iron supplementation in major surgical patients with iron deficiency: a prospective observational study. Ann Surg. 2021; 274:e212-e219.

[92] Calvet X, Gene E, Ruíz MA, Figuerola A, Villoria A, Cucala M, 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. Technol Health Care. 2016; 24:111-20.

[93] Wilson MJ, Dekker JW, Bruns E, Borstlap W, Jeekel J, Zwaginga JJ, et al. Short-term effect of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients with anemia: results of a cohort study. Transfusion. 2017; 58:795-803.

[94] Poon E, Pache D, Delaforce A, Abdalla L, McGuire T. Anaemia in patients undergoing major bowel surgery e prevalence and current practice: a public and private institution experience. J Perioperat Pract. 2021; 31:215-222.

[95] Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, Sugasawa H, Hiraki S, Sakamoto N,et al. Impact of Postoperative Infection on Long-Term Survival After Potentially Curative Resection for Gastric Cancer. Ann Surg Oncol. 2009; 16:311–318.

[96] Li QG, Li P, Tang D, Chen J, Wang DR. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. World J. Gastroenterol. 2013; 19:4060–4065.

[97] Tokunaga M, Kurokawa Y, Machida R, Sato Y, Takiguchi S, Doki Y, et al. Impact of postoperative complications on survival outcomes in patients with gastric cancer: Exploratory analysis of a randomized controlled JCOG1001 trial. Gastric Cancer. 2021; 24:214–223.

[98] Climent M, Hidalgo N, Vidal Ó, Puig S, Iglesias M, Cuatrecasas M, et al. Postoperative complications do not impact on recurrence and survival after curative resection of gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2016; 42:132-9.

[99] Nakanishi K, Kanda M, Kodera Y.Long-lasting discussion: Adverse effects of intraoperative blood loss and allogeneic transfusion on prognosis of patients with gastric cancer. World J. Gastroenterol. 2019; 25: 2743–2751.

[100] Mizuno A, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Iwata N, Yamada S, et al. Adverse Effects of Intraoperative Blood Loss on Long-Term Outcomes after Curative Gastrectomy of Patients with Stage II/III Gastric Cancer. Dig. Surg. 2016; 33:121–128.

[101] Ito Y, Kanda M, Ito S, Mochizuki Y, Teramoto H, Ishigure K, et al. Intraoperative Blood Loss is Associated with Shortened Postoperative Survival of Patients with Stage II/III Gastric Cancer:Analysis of a Multi-institutional Dataset. World J. Surg. 2019; 43: 870–877.

[102] Hsu FK, Chang WK, Lin KJ, Liu CY, Fang WL, Chang KY. The Associations between Perioperative Blood Transfusion and Long-Term Outcomes after Stomach Cancer Surgery. Cancers (Basel). 2021; 13:5438.

[103] Zuckerman J, Coburn N, Callum J, Mahar AL, Acuña SA, Guttman MP,et al. Association of perioperative red blood cell transfusions with all-cause and cancer-specific death in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: Long-term outcomes from a population-based cohort. Surgery.2021;170:870-879.

[104] Liang YX, Guo HH, Deng JY, Wang BG, Ding XW, Wang XN, et al. Impact of intraoperative blood loss on survival after curative resection for gastric cancer. World J Gastroenterol. 2013; 19:5542-50.

[105] Pacelli F, Rosa F, Marrelli D, Pedrazzani C, Bossola M, Zoccali M, et al. Do Perioperative Blood Transfusions Influence Prognosis of Gastric Cancer Patients? Analysis of 927 Patients and Interactions with Splenectomy. Ann Surg Oncol. 2011; 18:1615-23.

[106] Rausei S, Ruspi L, Galli F, Tirotta F, Inversini D, Frattini F, et al. Peri-operative blood transfusion in gastric cancer surgery: Prognostic or confounding factor? Int J Surg. 2013;11 Suppl 1: S100-3.

[107] Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2000; 87:1553-62.

[108] Sun X, Liu X, Liu J, Chen S, Xu D, Li W,et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I–II gastric cancer. Chin J Cancer. 2016; 35:57.

[109] Mungan İ, Dicle ÇB, Bektaş Ş, Sarı S, Yamanyar S, Çavuş M,et al. Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? Mil Med Res. 2020; 7:9.

[110] Inaoka K, Kanda M, Uda H, Tanaka Y, Tanaka C, Kobayashi D, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer. World J Gastroenterol. 2017; 23:2519-2526.

[111] Zhang Y, Lu JJ, Du YP, Feng CX, Wang LQ, Chen MB. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. Medicine (Baltimore). 2018;97:e0144.

[112] Min KW, Kwon MJ, Kim DH, Son BK, Kim EK, Oh YH, Wi YC. Persistent elevation of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio: A better predictor of survival in gastric cancer than elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sci Rep. 2017; 7:13967.

[113] Bolcato M, Russo M, Trentino K, Isbister J, Rodriguez D, Aprile A. Patient blood management: the best approach to transfusion medicine risk management. Transfus Apher Sci. 2020; 59:102779.

10. Anexo

10.1. Artículo relacionado con la tesis

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.

Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1449-1457. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.129. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33267997.

Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, **Puértolas N,** Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M.